

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MULTAQ 400 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notable :

41,65 mg de lactose monohydrate par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le traitement par antiarythmique de classe I ou III (tels que la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, le disopyramide, le dofétilide, le sotalol, l'amiodarone) doit être arrêté avant l'initiation de dronédarone.

Il existe des données limitées sur le délai optimal pour le relais de l'amiodarone par dronédarone. Il doit être pris en compte que l'amiodarone conserve une longue durée d'action après son arrêt, en raison de sa demi-vie longue. Le relais de l'amiodarone par MULTAQ ne doit être réalisé que sous le contrôle d'un spécialiste (voir rubriques 4.3 et 5.1).

Posologie

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

- un comprimé le matin
- un comprimé le soir.

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

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

Populations spécifiques

Sujets âgés :

L'efficacité et la tolérance ont été similaires entre les patients âgés ne souffrant pas d'autres pathologies cardiovasculaires et les patients plus jeunes. Chez les patients de 75 ans ou plus, souffrant de comorbidités, les signes cliniques d'insuffisance cardiaque et l'ECG doivent être surveillés à intervalles réguliers. (voir rubriques 4.3, 4.4, et 5.1). Bien que l'exposition plasmatique chez les femmes âgées ait été augmentée dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des sujets sains, un ajustement posologique n'est pas considéré nécessaire (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

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

Population pédiatrique :

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

Mode d'administration :

Voie orale.

Il est recommandé d'avaler le comprimé en entier avec un verre d'eau pendant le repas. Le comprimé ne doit pas être coupé en deux.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Blocs auriculo-ventriculaires des 2^{ème} et 3^{ème} degrés, bloc de branche complet, bloc distal, dysfonction sinusale, troubles de la conduction auriculaire, ou maladie du sinus (à l'exception des patients appareillés avec un stimulateur cardiaque en activité)
- Bradycardie <50 battements par minute (bpm)
- FA permanente d'une durée ≥ 6 mois (ou inconnue), et tentatives pour restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées par le praticien
- Patients présentant des conditions hémodynamiques instables
- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque, ou présence d'une dysfonction systolique du ventricule gauche
- Patients ayant présenté une toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone
- Utilisation simultanée avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la télichromycine, la clarithromycine, la néfazodone, le ritonavir (voir rubrique 4.5)
- Médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépripil, les antidépresseurs tricycliques, la terféndine et certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), les antiarythmiques de classe I et III (voir rubrique 4.5)
- Intervalle QTc Bazett ≥500 millisecondes
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (Cl_{Cr} <30 ml/min)
- Traitement concomitant avec le dabigatran

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Une étude clinique ayant inclus des patients en fibrillation auriculaire permanente (durée ≥ 6 mois ou inconnue) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation significative des décès d'origine cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance cardiaque, dans le groupe recevant de la dronédarone (voir rubrique 5.1). Il est recommandé de réaliser des ECG périodiquement, au moins tous les 6 mois. En cas d'évolution vers une fibrillation auriculaire permanente, l'arrêt de la dronédarone doit être envisagé.

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

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

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

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

Patients présentant une coronaropathie :

Chez les patients présentant une coronaropathie, il conviendra de surveiller régulièrement les signes cliniques d'insuffisance cardiaque et l'ECG afin de détecter précocement les premiers signes d'insuffisance cardiaque. D'après les recommandations de l'ESC (Société Européenne de Cardiologie) et de l'ACC/AHA/HRS (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society), la dronédarone a une recommandation de classe IA chez les patients atteints de FA paroxystique/persistante et de coronaropathie.

Sujets âgés :

Chez les patients âgés ≥ 75 ans et souffrant de multiples comorbidités, les signes cliniques d'insuffisance cardiaque et l'ECG doivent être surveillés à intervalles réguliers. (Voir rubriques 4.2 et 5.1).

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

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

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

Selon les données de suivi après commercialisation, des augmentations plus importantes de la créatinine plasmatique ont été observées, après l'initiation de la dronédarone. Des cas d'augmentation de l'urée sanguine ont également été rapportés, possiblement dus à une hypoperfusion secondaire au développement d'une insuffisance cardiaque (azotémie pré-rénale). Dans ce cas, la dronédarone doit être arrêtée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement et d'envisager de plus amples investigations si besoin.

Perturbations électrolytiques

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

Allongement de l'intervalle QT

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

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux

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

Interactions (voir rubrique 4.5)

Digoxine

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

Bêta-bloquants et antagonistes calciques

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

Anti-vitamines K

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

Inducteurs puissants du CYP3A4

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

Statines

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

Jus de pamplemousse

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

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en lactase.

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

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

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

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

Médicaments induisant des torsades de pointes

Les médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), la terféndine et les antiarythmiques de classe I et III, sont contre-indiqués en raison du risque arythmogène potentiel (voir rubrique 4.3).

Chez les patients déjà traités par bêta-bloquants au moment de l'initiation du traitement par dronédarone, un ECG devra être effectué et la dose de bêta-bloquant devra être ajustée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Un contrôle de l'ECG et une surveillance clinique et biologique sont recommandés. La dose de digoxine devrait être diminuée de moitié (voir rubrique 4.4).

Effets d'autres médicaments sur dronédarone

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

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

Inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4

Erythromycine

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

Inhibiteurs calciques

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

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

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

Autres inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4

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

Inducteurs du CYP3A4

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

Inhibiteurs de la MAO

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

Effets de dronédarone sur d'autres médicaments

Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4

Dabigatran

Lors de l'administration de 150 mg de dabigatran etexilate en une prise par jour, en association à 400 mg de dronédarone 2 fois par jour, l'AUC de 0 à 24 heures et la Cmax du dabigatran sont augmentées de 100% et 70%, respectivement. Aucune donnée clinique relative à l'association de ces 2 médicaments chez les patients présentant une fibrillation auriculaire n'est disponible. Cette association est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Statines

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

La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté respectivement par 4 et 2 fois l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide. On peut s'attendre à ce que la dronédarone augmente également l'exposition à la lovastatine et l'atorvastatine dans la même proportion que la simvastatine. Il a été observé une faible interaction entre la dronédarone et l'atorvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,7 fois l'exposition de l'atorvastatine). Il a été observé une faible interaction entre la dronédarone et les statines transportées par l'OATP, telles que la rosuvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,4 fois l'exposition de la rosuvastatine). Dans les essais cliniques, il n'y a pas de signal suggérant un problème de tolérance lors de la co-administration de la dronédarone avec des statines métabolisées par le CYP3A4. Cependant des cas spontanés de rhabdomyolyse ont été rapportés en association avec une statine (en particulier simvastatine) et de ce fait l'administration concomitante avec les statines doit être réalisée avec précaution. Une posologie initiale et d'entretien plus faible doit être considérée en fonction du résumé des caractéristiques du produit en vigueur des statines avec une surveillance pour détecter l'apparition éventuelle de signes cliniques de toxicité musculaire (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs calciques

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

Immunosuppresseurs

La dronédarone pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus, évérolimus et ciclosporine). La surveillance de leurs concentrations plasmatiques et un ajustement approprié de leur posologie est recommandée en cas de co-administration avec la dronédarone.

Contraceptifs oraux

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

Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP2D6

Bêtabloquants

Le sotalol doit être arrêté avant l'initiation de dronédarone (voir rubriques 4.2 et 4.3). La dronédarone peut augmenter l'exposition aux bêtabloquants métabolisés par le CYP2D6. De plus, les bêtabloquants peuvent interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. La dronédarone à la posologie de 800 mg par jour a augmenté l'exposition du métoprolol de 1,6 fois et celle du propranolol de 1,3 fois (soit un niveau bien inférieur que la différence de 6 fois observée entre les patients métaboliseurs lents et rapides du CYP2D6). Dans les études cliniques, il a été

observé une fréquence des bradycardies plus élevée lors de la co-administration de la dronédarone avec des bêtabloquants.

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

Antidépresseurs

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

Interaction avec les substrats de la P-gp

Digoxine

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

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

Interaction avec les substrats du CYP 3A4 et de la P-gp

Rivaroxaban

La dronédarone est susceptible d'augmenter l'exposition au rivaroxaban (un substrat du CYP3A4 et de la P-gp) et, par conséquent, une utilisation simultanée peut augmenter le risque de saignements. La co-administration de rivaroxaban et de dronédarone n'est pas recommandée.

Apixaban

La dronédarone peut augmenter l'exposition à l'apixaban (un substrat du CYP3A4 et de la P-gp). Cependant, en cas de co-administration avec des agents qui ne sont pas des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que la dronédarone, un ajustement posologique de l'apixaban n'est pas nécessaire.

Edoxaban

Dans les études *in vivo*, l'exposition à l'édoxaban (un substrat du CYP3A4 et de la P-gp) a augmenté lorsqu'il a été co-administré avec de la dronédarone. La dose d'édoxaban doit être réduite conformément aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit de l'édoxaban.

Interaction avec la warfarine et losartan (substrats du CYP2C9)

Warfarine et autres antivitamines K

La dronédarone (600 mg deux fois par jour) a augmenté de 1,2 fois la S-warfarine sans changement sur la R-warfarine avec seulement une augmentation de l'INR d'un facteur 1,07. Cependant, des élévations cliniquement significatives de l'INR (≥ 5) ont été généralement rapportées au cours de la première semaine de traitement par la dronédarone chez des patients recevant un traitement anticoagulant. En conséquence, l'INR doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronédarone chez les patients recevant un traitement par antivitamines K conformément à leur RCP (Résumé des Caractéristiques Produit).

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

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

Interaction avec la théophylline (substrat du CYP1A2)

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

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

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

Interaction avec l'oméprazole (substrat du CYP2C19)

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

Interaction avec le clopidogrel

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

Autre information

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

Jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4)

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

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

•

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité avec dronédarone.

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

MULTAQ n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par des effets indésirables tels que la fatigue.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

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

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la dronédarone 400 mg deux fois par jour dans les 5 études ont été les diarrhées (9%), les nausées (5%) et les vomissements (2%), fatigue et asthénie (7%).

Tableau des effets indésirables

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

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes. Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ou de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Système classe- organe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques incluant angioedème
Affections du système nerveux			Dysgueusie	Ageusie
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (voir ci-dessous)	Bradycardie (voir rubriques 4.3 et 4.4)		
Affections vasculaires				Vascularites incluant les vascularites leucocytoclasiques
Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales			Affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires (voir ci-dessous)	
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Vomissements Nausées Douleurs abdominales Dyspepsie		

Système classe- organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests de la fonction hépatique		Atteinte hépatocellulaire, incluant insuffisance hépatique aiguë mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash (incluant rash généralisé, maculaire, maculo-papulaire) Prurit	Erythèmes (incluant érythème et rash érythémateux) Eczéma Réaction de photosensibilité Dermatite allergique Dermatite	
Troubles généraux et anomalies liées à l'administration		Fatigue Asthénie		
Investigations	Augmentation de la créatinémie* Allongement du QTc Bazett [#]			

* ≥10% 5 jours après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4)

[#] >450 msec chez l'homme, >470 msec chez la femme (voir rubrique 4.4)

Description de certains effets indésirables

Insuffisance cardiaque congestive

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

Affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires

Dans les 5 études contrôlées vs placebo, des événements pulmonaires ont été rapportés chez 0,6% des patients dans le groupe dronédarone versus 0,8% des patients dans le groupe placebo. Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation (fréquence indéterminée). Un certain nombre de ces patients a été exposé préalablement à l'amiodarone (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le rythme cardiaque et la pression artérielle du patient devront être surveillés. Un traitement symptomatique devra être instauré.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiarythmiques de classe III, code ATC : C01BD07.

Mécanisme d'action

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

Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Réduction du risque d'hospitalisations liées à la FA

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

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

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

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

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

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

La majorité présentait une hypertension (86 %) et une cardiopathie structurale (60%) (incluant les cardiopathies ischémiques : 30%; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30%;

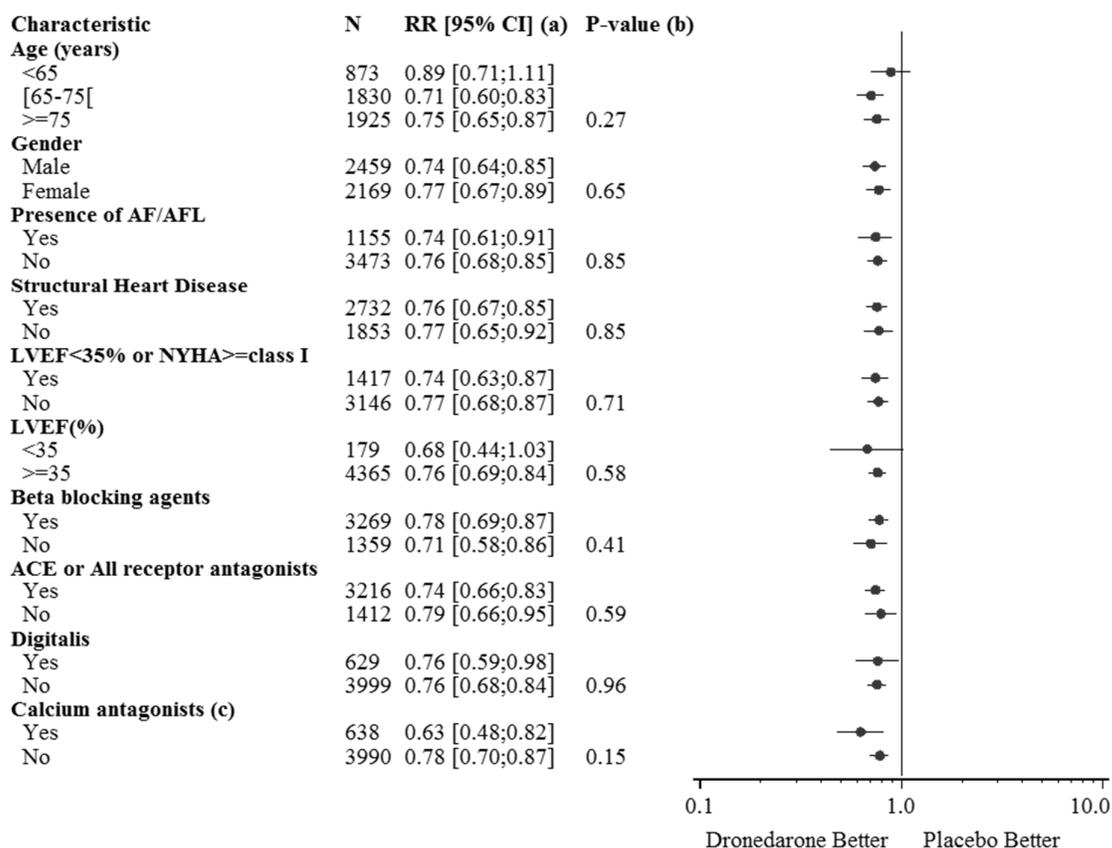
FEVG <45% : 12%).

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

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

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

Figure 1 – Risque relatif de première hospitalisation cardiovasculaire ou de décès de toute cause (dronédarone 400 mg deux fois par jour versus placebo)



a Déterminé par un modèle de régression de Cox.

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

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

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

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

Maintien du rythme sinusal

Dans EURIDIS et ADONIS, au total, 1 237 patients ambulatoires présentant un antécédent de FA ou FLA ont été randomisés et traités par la dronédarone 400 mg deux fois par jour ($n=828$) ou placebo ($n=409$) en plus d'un traitement standard (incluant anticoagulants oraux, bêtabloquants, IEC ou ARAII, antiagrégants plaquettaires au long cours, diurétiques, statines, digitaliques et inhibiteurs calciques). Les patients avaient eu au moins un épisode de FA/FLA documenté par ECG dans les 3 derniers mois, étaient en rythme sinusal pendant au moins une heure et ont été suivis pendant 12 mois. Chez des patients qui prenaient de l'amiodarone, un ECG devait être réalisé 4 heures après la première administration pour vérifier la bonne tolérance. Les autres traitements antiarythmiques devaient être arrêtés au moins 5 demi-vies plasmatiques avant la première administration. L'âge des patients était compris entre 20 et 88 ans, la majorité était caucasienne (97%), de sexe masculin (69%). Les co-morbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (56,8%) et les cardiopathies structurelles (41,5%) incluant les cardiopathies ischémiques (21,8%).

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

L'étude DIONYSOS a comparé l'efficacité et la tolérance de la dronédarone (400 mg deux fois par jour) versus amiodarone (600 mg par jour pendant 28 jours, puis 200 mg par jour ensuite) pendant au moins 6 mois. Un total de 504 patients avec une FA documentée a été randomisé, 249 ont reçu de la dronédarone et 255 de l'amiodarone. Les patients inclus étaient âgés de 28 à 90 ans. 49% des patients avaient plus de 65 ans. L'incidence du critère primaire d'évaluation d'efficacité défini comme la première récurrence de FA ou l'arrêt prématuré du traitement à l'étude pour intolérance ou manque d'efficacité à 12 mois était de 75% dans le groupe dronédarone et de 59% dans le groupe amiodarone (hazard ratio=1,59, log-rank $p < 0,0001$). La fréquence des récurrences de FA était respectivement 63,5% versus 42%. Les récurrences de FA (incluant l'absence de cardioversion) étaient plus fréquentes dans le groupe dronédarone, tandis que les arrêts prématurés du traitement à l'étude pour intolérance étaient plus fréquents dans le groupe amiodarone. L'incidence du critère principal d'évaluation de la tolérance défini comme la survenue d'événements spécifiques thyroïdiens, hépatiques, pulmonaires, neurologiques, cutanés, oculaires ou gastrointestinaux ou l'arrêt prématuré du traitement à l'étude après n'importe quel événement indésirable a été réduite de 20% dans le groupe dronédarone par rapport au groupe amiodarone ($p=0,129$). Cette réduction est principalement liée à la survenue d'un nombre significativement inférieur d'événements thyroïdiens et neurologiques, une tendance à moins d'événements cutanés ou oculaires et moins d'arrêts prématurés du traitement à l'étude, par rapport au groupe amiodarone.

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

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

L'étude ANDROMEDA a inclus 627 patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, hospitalisés pour découverte ou aggravation d'une insuffisance cardiaque et qui avaient présenté au moins un épisode d'essoufflement au repos ou lors d'efforts minimes (classe III NYHA ou classe IV NYHA) ou une dyspnée nocturne paroxystique dans le mois précédent l'inclusion. Les patients inclus étaient âgés de 27 à 96 ans. 68% des patients avaient plus de 65 ans.

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

Patients en fibrillation auriculaire permanente

L'étude PALLAS est une étude randomisée, contrôlée versus placebo qui avait pour objectif d'évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone à la dose de 400 mg, deux fois par jour, en plus d'un traitement conventionnel, chez des patients en FA permanente et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire additionnels (patients avec une insuffisance cardiaque congestive ~69%, une coronaropathie ~41%, un antécédent d'AVC ou d'AIT ~27%, une FEVG \leq 40% ~20,7% et patients âgés \geq 75 ans hypertendus et diabétiques ~18%).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, en présence de nourriture, la dronédarone est bien absorbée (au moins 70%). Cependant, en raison d'un premier passage métabolique présystémique, la biodisponibilité absolue de la dronédarone (prise avec l'alimentation) est de 15%. Une prise de nourriture concomitante augmente la biodisponibilité de la dronédarone de 2 à 4 fois en moyenne. Après administration orale en présence de nourriture, les concentrations plasmatiques maximales de la dronédarone et de son principal métabolite actif circulant (métabolite N-débutylé) sont atteintes en 3 à 6 heures. Après administration répétée de 400 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 4 à 8 jours de traitement et le facteur d'accumulation de la dronédarone varie de 2,6 à 4,5. La concentration maximale (C_{max}) moyenne à l'état d'équilibre de la dronédarone se situe entre 84 et 147 ng/ml et l'exposition au métabolite principal N-débutylé est semblable à celle du produit parent. Les paramètres pharmacocinétiques de la dronédarone et de son métabolite N-débutylé s'écartent modérément de la dose proportionnalité : une augmentation de 2 fois la dose correspond approximativement à une augmentation de 2,5 et 3,0 fois pour la C_{max} et l'AUC, respectivement.

Distribution

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

Biotransformation

La dronédarone est fortement métabolisée, principalement par le CYP 3A4 (voir rubrique 4.5). La voie métabolique principale inclut une N-débutylation formant le principal métabolite actif circulant suivi d'une oxydation et d'une désamination oxydative, formant le métabolite inactif, l'acide propanoïque, suivie d'une oxydation et enfin d'une oxydation directe. Les Monoamines Oxydases participent partiellement au métabolisme du métabolite actif de la dronédarone (voir rubrique 4.5). Le métabolite N-débutylé présente une activité pharmacodynamique mais 3 à 10 fois moins puissante que celle de la dronédarone. Ce métabolite contribue à l'activité pharmacologique de la dronédarone chez l'homme.

Élimination

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

Populations spécifiques

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

Sexe

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

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'exposition à la dronédarone libre est multipliée par deux. L'exposition moyenne au métabolite actif N-débutylé est diminuée de 47% (voir rubrique 4.2).

L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évalué (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Aucune de ces observations n'est considérée pertinente pour l'homme.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau des comprimés :

Hypromellose (E464)
Amidon de maïs
Crospovidone (E1202)
Poloxamère 407
Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium (E572)

Enrobage / polissage des comprimés :

Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E171)
Cire de carnauba (E903)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Plaquettes opaques en PVC/Aluminium de 20, 50 et 60 comprimés pelliculés.
- Plaquettes opaques en PVC/Aluminium pré-découpées pour délivrance à l'unité de 100x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

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

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

Date de première autorisation : 26 Novembre 2009
Date de dernier renouvellement : 19 September 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET L'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst,
D-65926 Frankfurt
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET L'UTILISATION

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

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports Périodiques Actualisés de Pharmacovigilance

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance de ce produit sont définies en accord avec la liste de Référence Européenne (EURD liste) issue de l'article 107c(7) de la Directive 2001/83/EC et de toutes les mises à jour ultérieures publiées sur le site web de l'EMA.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de Gestion de Risque (PGR)

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance décrites dans le PGR accepté, présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour acceptée ultérieure du PGR.

Une version actualisée du PGR devra être soumise :

- A la demande de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).
 - Chaque fois que le système de gestion de risque est modifié, ce d'autant plus à la suite de nouvelles informations reçues pouvant conduire à des changements significatifs du profil Bénéfice/Risque ou à la suite d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque).
- ### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les professionnels de santé qui prescrivent et délivrent MULTAQ ont à leur disposition ou ont accès à la version la plus récente du RCP et du Guide de Prescription MULTAQ.

Le contenu et le format du Guide de Prescription MULTAQ, ainsi que le plan de communication et de diffusion devront être approuvés par l'Autorité Nationale Compétente de chaque état membre préalablement à sa diffusion.

Les risques suivants :

- Insuffisance cardiaque (y compris chez les patients présentant un état hémodynamique instable ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'une dysfonction systolique du ventricule gauche, et d'une azotémie pré-rénale, soit une de ces pathologies en cours)
- Utilisation dans le traitement de la fibrillation auriculaire permanente définie par une FA d'une durée ≥ 6 mois (ou d'une durée inconnue) et dans les tentatives pour restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées par le praticien.
- Pneumopathie interstitielle
- Hépatotoxicité

sont concernés par ces mesures additionnelles de réduction du risque.

Le matériel éducatif est un Guide de Prescription pour :

- Dépister les patients avant l'initiation du traitement
 - Contre-indication de la fibrillation auriculaire permanente
 - Contre-indication d'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'une insuffisance cardiaque en cours ou dysfonction systolique du ventricule gauche (DSVG)
 - Prévention des interactions médicamenteuses
 - La sécurité d'utilisation vis-à-vis du foie, des poumons et des reins
- Surveiller et suivre les patients pendant le traitement et arrêter la dronédarone si nécessaire
 - ECG
 - Symptômes cardiaques cliniques
 - Interactions médicamenteuses
 - Tests de la fonction hépatique, pulmonaire, de la coagulation et de la fonction rénale.
- Conseiller le patient sur l'utilisation du médicament
 - Eduquer le patient sur les symptômes
 - Encourager le signalement à la pharmacovigilance

Le Guide de Prescription doit lister l'ensemble des informations permettant au médecin d'évaluer si son patient est - et continue à être - éligible à un traitement par MULTAQ

**ANNEXE III ETIQUETAGE
ET NOTICE**

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MULTAQ 400 mg comprimés pelliculés dronédarone

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation. Voie orale.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

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

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MULTAQ 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN :

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

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MULTAQ 400 mg comprimés
dronédarone

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

MULTAQ 400 mg comprimés pelliculés dronédarone

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que MULTAQ et dans quel cas est-il utilisé ?

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

MULTAQ est utilisé si vous avez actuellement un problème avec votre rythme cardiaque (votre cœur bat de façon irrégulière, fibrillation auriculaire) et votre rythme cardiaque est revenu à un rythme normal, spontanément, ou par le biais d'un traitement appelé cardioversion.

MULTAQ prévient la répétition de votre problème de battements cardiaques irréguliers. MULTAQ doit être utilisé seulement chez l'adulte.

Votre médecin aura envisagé toutes les alternatives thérapeutiques disponibles avant de vous prescrire MULTAQ.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MULTAQ

Ne prenez jamais MULTAQ :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la dronédarone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- Si vous avez un problème de conduction cardiaque (bloc cardiaque). Votre cœur pourrait battre très lentement ou vous pourriez avoir des vertiges. Si vous avez un stimulateur cardiaque pour ce problème, vous pouvez prendre MULTAQ,
- Si vous avez un rythme cardiaque très ralenti (inférieur à 50 battements par minute),
- Si votre ECG (électrocardiogramme) montre un « allongement de l'intervalle QT corrigé » (cet intervalle est supérieur à 500 millisecondes),
- Si vous avez un type de fibrillation auriculaire (FA) appelé fibrillation auriculaire permanente. Dans la FA permanente, la FA est présente depuis longtemps (au moins 6 mois) et une décision a été prise de ne pas modifier votre rythme cardiaque en un rythme auriculaire normal par un traitement appelé cardioversion,
- Si vous avez une instabilité (diminution) de votre pression artérielle, ce qui peut entraîner un débit sanguin artériel insuffisant vers vos organes,

- Si vous avez ou avez eu un problème du fait que votre cœur ne peut pas faire circuler votre sang dans l'ensemble de votre organisme comme il le devrait (maladie appelée insuffisance cardiaque) et votre problème n'est pas contrôlé. De ce fait, vous pouvez avoir des œdèmes des jambes ou des pieds, des difficultés respiratoires lorsque vous êtes allongé ou lorsque vous dormez, un essoufflement lorsque vous vous déplacez.
- Si le pourcentage de sang que votre cœur éjecte à chaque contraction est trop faible (maladie appelée dysfonction ventriculaire gauche),
- Si vous avez déjà pris de l'amiodarone dans le passé et avez souffert de problèmes au niveau des poumons ou du foie,
- Si vous prenez des médicaments pour une infection (incluant les mycoses ou le SIDA), pour une allergie, pour un trouble du rythme, pour une dépression, après une greffe (voir rubrique ci-dessous « Autres médicaments et MULTAQ ». Cette rubrique vous donnera plus de détails précis sur les médicaments exacts que vous ne devez pas prendre avec MULTAQ),
- Si vous souffrez d'un problème hépatique sévère,
- Si vous souffrez d'un problème rénal sévère,
- Si vous prenez dabigatran (voir rubrique ci-dessous « Autres Médicaments et MULTAQ).

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre MULTAQ si

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

Pendant le traitement par MULTAQ, prévenez votre médecin

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

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

Examens cardiaques, pulmonaires et sanguins

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

- Votre médecin peut surveiller l'activité électrique de votre cœur en réalisant un électrocardiogramme.
- Votre médecin vous prescrira des examens sanguins pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant le début du traitement par MULTAQ et pendant le traitement.
- Si vous prenez un traitement contre la formation de caillots sanguins, comme la warfarine, votre médecin demandera un test sanguin appelé INR afin de vérifier l'efficacité de ce traitement.
- Votre médecin peut également prescrire d'autres examens sanguins. MULTAQ peut modifier le résultat de l'un des tests permettant de contrôler la fonction rénale (taux de créatinine sanguine). Votre médecin considérera cette valeur comme la nouvelle valeur de référence de votre taux de créatinine sanguine.
- Votre médecin peut contrôler vos poumons.

Dans certains cas, il pourra être nécessaire d'arrêter le traitement par MULTAQ.

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et MULTAQ

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

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

Vous ne devez pas prendre les traitements suivants avec MULTAQ :

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

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

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

MULTAQ avec aliments et boissons

Ne pas boire de jus de pamplemousse lors d'un traitement par MULTAQ. Cela pourrait augmenter le niveau sanguin de dronédarone et augmenter les risques d'effets indésirables.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

- MULTAQ est déconseillé si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- Ne prenez pas MULTAQ si vous êtes une femme en âge de procréer et si vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace.

- Arrêtez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte.
- On ne sait pas si la dronédarone passe dans le lait maternel. Une décision doit être prise avec le médecin soit de prendre MULTAQ soit d'allaiter. Vous ne devez pas faire les deux en même temps.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

MULTAQ n'a habituellement pas d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être affectée par des effets indésirables tels que la fatigue.

MULTAQ contient du lactose

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

3. Comment prendre MULTAQ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement par MULTAQ sera surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies du cœur.

Si vous étiez traité par amiodarone (autre médicament utilisé en cas de rythme cardiaque irrégulier) et que votre médecin vous prescrit MULTAQ, des précautions à prendre vous seront communiquées par votre médecin, par exemple une interruption du traitement par amiodarone avant le changement par MULTAQ. Informez votre médecin si vous prenez tout autre traitement.

Posologie

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

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

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

Mode d'administration

Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau pendant le repas. Le comprimé ne se casse pas en deux parts égales.

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

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

Si vous oubliez de prendre MULTAQ

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

Si vous arrêtez de prendre MULTAQ

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

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec ce médicament :

Contactez votre médecin sans tarder si vous remarquez un des effets indésirables graves suivants, vous pourriez nécessiter une assistance médicale urgente.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Problème dû au fait que votre cœur ne pompe pas normalement le sang dans votre corps (insuffisance cardiaque congestive). Au cours des études cliniques, cela a été observé de façon comparable chez les patients traités par MULTAQ et chez les patients sous placebo. Les signes sont notamment un gonflement des pieds ou des jambes, des difficultés pour respirer en position allongée ou pendant le sommeil, un essoufflement en marchant ou en se déplaçant, ou une prise de poids.

Fréquents (peuvent affecter au plus 1 personne sur 10)

- Diarrhée, vomissements lorsqu'ils sont excessifs car ils peuvent alors donner des problèmes rénaux.
- Ralentissement de votre rythme cardiaque.

Peu fréquents (peuvent affecter au plus 1 personne sur 100)

- Maladie inflammatoire des poumons (y compris lésion cicatricielle et épaississement). Les signes incluent l'essoufflement ou la toux non productive.

Rares (peuvent affecter au plus 1 personne sur 1000)

- Problèmes hépatiques dont insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les signes peuvent être : douleur ou gêne abdominale (dans la région de l'estomac), perte d'appétit, nausée, vomissement, jaunissement de la peau ou du blanc de l'oeil, urines anormalement foncées, fatigue (surtout si associée avec les autres symptômes listés ci-dessus), démangeaisons.
- Réactions allergiques telles que gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.

Les autres effets indésirables incluent : Très fréquents

- modification du résultat d'un test sanguin : votre taux de créatinine sanguine,
- modifications de votre ECG (électrocardiogramme) appelées allongement du QTc Bazett.

Fréquents

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

Peu fréquents

- autres problèmes cutanés tels que rougeur de la peau ou eczéma (rougeur, prurit, sensation de brûlure ou apparition de vésicules),
- votre peau peut être plus sensible au soleil,
- modification du goût.

Rares

- perte du goût.
- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularites incluant les vascularites leucocytoclasiques).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver MULTAQ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur l'emballage.
La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
Pas de précautions particulières de conservation.
N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient MULTAQ

- La substance active est la dronédarone.
Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de dronédarone (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants au niveau du noyau du comprimé sont l'hypromellose (E464), l'amidon de maïs, la crospovidone (E1202), le poloxamère 407, le lactose monohydraté (voir rubrique 2 sous « MULTAQ contient du lactose »), la silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium (E572).
- Les autres composants au niveau du pelliculage du comprimé pelliculé sont l'hypromellose (E464), le macrogol 6000, le dioxyde de titane (E171), la cire de carnauba (E903).

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

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

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricants

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst,
D-65926 Frankfurt
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

Autres sources d'information

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