

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MULTAQ 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 400 mg di dronedarone (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene anche 41,65 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse di colore bianco, oblunghe con inciso su un lato una doppia onda e sull'altro lato il numero "4142".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MULTAQ è indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddisfacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente. Dato il suo profilo di sicurezza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), MULTAQ deve essere prescritto solo dopo che siano state valutate opzioni alternative di trattamento.

MULTAQ non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione ventricolare sistolica sinistra o a pazienti con insufficienza cardiaca pregressa o in corso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo sotto la supervisione di un medico specialista (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento con dronedarone può essere iniziato in ambiente ambulatoriale.

Il trattamento con farmaci antiaritmici di classe I o III (quali flecainide, propafenone, chinidina, disopiramide, dofetilide, sotalolo, amiodarone) deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con dronedarone.

Ci sono informazioni limitate sulla tempistica ottimale per passare da amiodarone a dronedarone. Si deve considerare che l'amiodarone può avere una lunga durata d'azione dopo la sua interruzione a causa della lunga emivita. Se è previsto un passaggio, questo deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico specialista (vedere paragrafi 4.3 e 5.1).

Posologia

Negli adulti, la dose raccomandata è di 400 mg due volte al giorno. Si consiglia di assumere

- una compressa durante la colazione e
- una compressa durante la cena

Non deve essere assunto succo di pompelmo contemporaneamente a dronedarone (vedere paragrafo 4.5).

Se viene dimenticata una dose, il paziente deve prendere la dose successiva nel momento della giornata in cui la assume abitualmente e non deve assumere una dose doppia.

Popolazioni speciali

Anziani

L'efficacia e la sicurezza del medicinale sono risultate comparabili nei pazienti anziani che non hanno sofferto di altri disturbi cardiovascolari e nei pazienti più giovani. Nei pazienti ≥ 75 anni, segni clinici di insufficienza cardiaca e l'ECG devono essere monitorati periodicamente, quando sono presenti comorbidità (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1). Sebbene in uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani l'esposizione plasmatica nei soggetti anziani di sesso femminile sia risultata più elevata, l'aggiustamento della dose non è considerato necessario (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

A causa della mancanza di dati, dronedarone è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Dronedarone è controindicato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina (CrCl) <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli altri pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MULTAQ nei bambini sotto i 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale

Si consiglia di deglutire la compressa intera con un bicchiere d'acqua durante il pasto. La compressa non può essere divisa in dosi uguali.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, blocco di branca completo, blocco distale disfunzione del nodo del seno, difetti di conduzione atriale, o malattia del nodo del seno (a meno che il medicinale non venga usato in combinazione con un pacemaker funzionante)
- Bradicardia <50 battiti al minuto (bpm)
- Fibrillazione atriale permanente (durata della FA ≥ 6 mesi o non nota) e i tentativi di ripristino del ritmo sinusale non più considerati attuabili dal medico
- Condizioni emodinamiche instabili
- Insufficienza cardiaca pregressa o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra
- Tossicità epatica e polmonare correlate al precedente impiego di amiodarone
- Co-somministrazione di inibitori potenti del citocromo P 450 (CYP) 3A4 quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, telitromicina, claritromicina, nefazodone e ritonavir (vedere paragrafo 4.5)
- Medicinali in grado di indurre "torsioni di punta" quali fenotiazina, cisapride, bepridil, antidepressivi triciclici, terfenadina e alcuni macrolidi orali (come eritromicina), farmaci antiaritmici di classe I e III (vedere paragrafo 4.5)
- Intervallo QTc (formula di Bazett) ≥ 500 millisecondi
- Compromissione epatica grave
- Compromissione renale grave (CrCl <30 ml/min)
- Co-somministrazione di dabigatran

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda un monitoraggio accurato durante la somministrazione di dronedarone attraverso una periodica valutazione della funzionalità cardiaca, epatica e polmonare (vedere sotto). Se la fibrillazione atriale si ripresenta si deve considerare la sospensione di dronedarone. Il trattamento con dronedarone deve essere interrotto, nel caso in cui il paziente sviluppasse una qualsiasi delle condizioni che possono condurre ad una delle controindicazioni citate nel paragrafo 4.3. E' necessario monitorare la co-somministrazione di farmaci come la digossina e gli anticoagulanti.

Pazienti che sviluppano fibrillazione atriale permanente durante il trattamento

Uno studio clinico nei pazienti con fibrillazione atriale permanente (durata della fibrillazione atriale di almeno 6 mesi) e con fattori di rischio cardiovascolare è stato interrotto prematuramente a causa di un eccesso di decessi correlati a cause cardiovascolari, ictus e insufficienza cardiaca nei pazienti che hanno ricevuto dronedarone (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda di eseguire l'ECG periodicamente, almeno ogni 6 mesi. Se i pazienti trattati con dronedarone sviluppano fibrillazione atriale permanente, il trattamento con dronedarone deve essere interrotto.

Pazienti con insufficienza cardiaca progressiva o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra.

Dronedarone è controindicato nei pazienti con condizioni emodinamicamente instabili, con insufficienza cardiaca progressiva o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i sintomi di insufficienza cardiaca congestizia. Sono stati segnalati spontaneamente episodi di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o peggiorata durante il trattamento con dronedarone. I pazienti devono essere avvertiti di consultare il medico se sviluppano o manifestano segni o sintomi di insufficienza cardiaca, come l'aumento di peso, edema dipendente da insufficienza cardiaca, o un aumento della dispnea. Se si sviluppa insufficienza cardiaca, il trattamento con dronedarone deve essere interrotto.

I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di disfunzione ventricolare sistolica sinistra durante il trattamento. Se si manifesta disfunzione ventricolare sistolica sinistra, il trattamento con dronedarone deve essere interrotto.

Pazienti con malattia coronarica

Nei pazienti con malattia coronarica, segni clinici di insufficienza cardiaca e l'ECG devono essere monitorati regolarmente per individuare segni precoci di insufficienza cardiaca.

Nelle linee guida ESC e ACC/AHA/HRS il dronedarone ha una raccomandazione di classe IA in pazienti con FA parossistica/persistente e malattia coronarica.

Anziani

Nei pazienti anziani ≥ 75 anni con molteplici co-morbilità segni clinici di insufficienza cardiaca e l'ECG devono essere monitorati periodicamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Danno epatico

Sono stati riportati casi di danno epatocellulare, inclusa l'insufficienza epatica acuta potenzialmente fatale, in pazienti trattati con dronedarone dopo la sua commercializzazione. I test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento con dronedarone, dopo una settimana e dopo un mese dall'inizio del trattamento e poi ripetuti mensilmente per sei mesi, al 9° ed al 12° mese e da allora in poi periodicamente.

Se i livelli di alanina aminotransferasi (ALT) sono uguali o superiori a 3 volte il limite superiore di normalità (ULN), i livelli di ALT devono essere rimisurati entro 48-72 ore. Se i livelli di ALT si confermano uguali o superiori a 3 volte l'ULN, il trattamento con dronedarone deve essere sospeso. Indagini appropriate ed un'attenta osservazione dei pazienti devono continuare fino alla normalizzazione dei livelli di ALT.

I pazienti devono comunicare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di potenziale danno epatico (come dolore addominale intenso di nuova insorgenza, anoressia, nausea, vomito, febbre, malessere, affaticamento, ittero, urine di colore scuro o prurito).

Gestione dell'aumento della creatininemia

Nei soggetti sani e nei pazienti è stato osservato un aumento della creatininemia (aumento medio 10 $\mu\text{mol/L}$) in seguito a somministrazione di 400 mg di dronedarone due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti questo aumento si manifesta subito dopo l'inizio della terapia e raggiunge un plateau dopo 7 giorni. Si raccomanda di misurare i valori di creatinina plasmatica prima e dopo 7 giorni dall'inizio della terapia con dronedarone. Se si osserva un aumento della creatininemia, la creatinina sierica deve essere misurata nuovamente dopo altri 7 giorni. Se non si osserva un ulteriore aumento nella creatininemia, questo valore deve essere utilizzato come nuovo valore di riferimento iniziale tenendo conto che tale aumento potrebbe essere atteso dopo somministrazione di dronedarone. Se la creatinina sierica continua ad aumentare allora si devono prendere in considerazione ulteriori indagini e l'interruzione del trattamento.

Un incremento della creatininemia non deve portare necessariamente alla sospensione del trattamento con ACE inibitori o Antagonisti dei Recettori dell'Angiotensina II (sartani).

Aumenti maggiori nei livelli di creatinina dopo l'inizio della terapia con dronedarone sono stati riportati dopo la sua commercializzazione. Alcuni casi riportano anche un aumento dell'azoto ureico nel sangue probabilmente a causa di ipoperfusione secondaria allo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (azotemia pre-renale). In tali casi dronedarone deve essere sospeso (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale periodicamente e di prendere in considerazione ulteriori indagini, se necessario.

Squilibrio degli elettroliti

Poiché i farmaci antiaritmici possono essere inefficaci o aritmogeni nei pazienti affetti da ipopotassiemia, qualsiasi carenza di potassio o magnesio deve essere corretta prima dell'inizio e durante il trattamento con dronedarone.

Allungamento del tratto QT

L'attività farmacologica del dronedarone può indurre un allungamento moderato del QTc calcolato con formula di Bazett (circa 10 millisecondi) correlato a ripolarizzazione prolungata. Queste variazioni sono legate all'effetto terapeutico di dronedarone e non ne riflettono la tossicità. Si raccomanda, durante il trattamento, di effettuare un follow-up, che includa l'ECG (elettrocardiogramma). Il trattamento con dronedarone deve essere sospeso se l'intervallo QTc (formula di Bazett) è ≥ 500 millisecondi (vedere paragrafo 4.3).

Sulla base dell'esperienza clinica, dronedarone ha dimostrato un effetto proaritmico basso ed una riduzione della morte aritmica nello studio ATHENA (vedere paragrafo 5.1).

Tuttavia, gli effetti proaritmici possono verificarsi in particolari situazioni come con l'uso concomitante di medicinali che favoriscono aritmia e/o alterazioni degli elettroliti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Casi di pneumopatia interstiziale compresa la polmonite e la fibrosi polmonare sono stati riportati nell'esperienza post-marketing. La comparsa di dispnea o tosse non produttiva può essere correlata a tossicità polmonare ed i pazienti devono essere attentamente valutati dal punto di vista clinico. Se la tossicità polmonare è confermata il trattamento deve essere interrotto.

Interazioni (vedere paragrafo 4.5)

Digossina.

La somministrazione di dronedarone a pazienti in terapia con digossina potrà portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina e quindi far peggiorare i sintomi e i segni associati alla tossicità della digossina.

Si raccomanda un monitoraggio clinico, biologico e ECG e di dimezzare la dose di digossina. Inoltre, è possibile che si manifesti un effetto sinergico sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrio-ventricolare.

Beta-bloccanti e calcio antagonisti

La co-somministrazione di beta-bloccanti o di calcio antagonisti che possiedono un effetto depressivo sul nodo del seno e sul nodo atrio-ventricolare deve essere intrapresa con cautela. Questi medicinali devono essere somministrati inizialmente a basse dosi e l'incremento del dosaggio deve essere deciso

solo dopo valutazione mediante ECG. Si raccomanda di effettuare l'ECG e di aggiustare il dosaggio, se necessario, nei pazienti già in corso di trattamento con calcio antagonisti o beta bloccanti prima dell'inizio del trattamento con dronedarone.

Antagonisti della vitamina K

I pazienti devono essere opportunamente trattati con terapia anticoagulante come indicato dalle linee guida cliniche per il trattamento della FA. L'International Normalised Ratio (INR) deve essere attentamente monitorato dopo l'inizio della terapia con dronedarone nei pazienti che assumono antagonisti della vitamina K, come indicato negli stampati di questi prodotti.

Inibitori potenti del CYP 3A4

Non è raccomandato l'uso di induttori potenti del CYP 3A4 come rifampicina, fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina o erba di S. Giovanni (iperico).

Statine

Le statine devono essere utilizzate con cautela. Si devono prendere in considerazione dosi iniziali e dosi di mantenimento più basse per le statine e si devono monitorare i pazienti per segni clinici di tossicità muscolare.

Succo di pompelmo

I pazienti devono essere avvertiti di evitare bevande contenenti succo di pompelmo durante la somministrazione di dronedarone.

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, totale deficit della lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo prodotto medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dronedarone è principalmente metabolizzato dal CYP 3A4 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, gli inibitori e gli induttori del CYP 3A4 possono interagire con dronedarone.

Dronedarone è un inibitore moderato del CYP 3A4, del CYP 2D6 ed un potente inibitore delle P-glicoproteine (P-gp). Pertanto, dronedarone può interagire con i medicinali che sono i substrati delle P-gp, del CYP 3A4 o del CYP 2D6. Dronedarone e/o i suoi metaboliti hanno anche dimostrato *in vitro* di inibire le proteine di trasporto appartenenti alle famiglie di Trasportatori Anionici Organici (OAT), dei Polipeptidi Trasportatori di Anioni Organici (OATP) e dei Trasportatori Cationici Organici (OCT). Dronedarone non possiede un effetto potenziale significativo sull'inibizione di substrati CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 e CYP 2B6.

Ci si può attendere inoltre un'interazione farmacodinamica potenziale con beta-bloccanti, calcio antagonisti e digitale.

Medicinali in grado di indurre "torsioni di punta"

I medicinali in grado di indurre "torsioni di punta" come le fenotiazine, cisapride, bepridil, antidepressivi triciclici, alcuni macrolidi orali (come eritromicina), terfenadina e farmaci antiaritmici di classe I o III sono controindicati per il potenziale rischio di sviluppare proaritmia (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di effettuare un ECG e di aggiustare il dosaggio dei beta-bloccanti, se necessario, nei pazienti già in corso di trattamento con beta-bloccanti all'inizio della terapia con dronedarone (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda il monitoraggio clinico, dell'ECG e biologico e la dose di digossina deve essere dimezzata (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali su dronedarone

Inibitori potenti del CYP 3A4

Dosi giornaliere ripetute di 200 mg di ketoconazolo hanno determinato un aumento di 17 volte dell'esposizione a dronedarone. Pertanto, l'uso concomitante di ketoconazolo e di altri potenti inibitori del CYP 3A4 come itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ritonavir, telitromicina, claritromicina o nefazodone è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati/deboli del CYP 3A4

Eritromicina

L'eritromicina, un macrolide orale, può indurre torsioni di punta e, come tale, è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Dosi ripetute di eritromicina (500 mg tre volte al giorno per 10 giorni) hanno determinato un aumento dell'esposizione a dronedarone allo steady state di 3,8 volte.

Calcio antagonisti

I calcio antagonisti, diltiazem e verapamil, sono substrati e/o inibitori moderati del CYP 3A4. Inoltre, in considerazione della loro azione bradicardizzante, verapamil e diltiazem possono interagire con dronedarone dal punto di vista farmacodinamico.

Dosi ripetute di diltiazem (240 mg due volte al giorno), verapamil (240 mg una volta al giorno) e nifedipina (20 mg due volte al giorno) hanno determinato un aumento dell'esposizione a dronedarone di 1,7 - 1,4 e 1,2 volte rispettivamente. Dronedarone (400 mg due volte al giorno) ha anche determinato l'aumento dell'esposizione ai calcio antagonisti (verapamil 1,4 volte e nisoldipina 1,5 volte). Negli studi clinici, il 13% dei pazienti hanno ricevuto calcio antagonisti in associazione con dronedarone. Non si è osservato un aumento del rischio di ipotensione, bradicardia e insufficienza cardiaca.

In generale, a causa delle interazioni farmacocinetiche e delle possibili interazioni farmacodinamiche, i calcio antagonisti con effetto depressivo sul nodo del seno e sul nodo atrio-ventricolare come verapamil e diltiazem devono essere usati con cautela quando sono somministrati in associazione con dronedarone. Questi medicinali devono essere somministrati inizialmente a basse dosi e l'incremento del dosaggio deve essere effettuato solo dopo valutazione mediante ECG. Si raccomanda di effettuare un ECG e di aggiustare il dosaggio del calcio antagonista, se necessario, nei pazienti già in corso di trattamento con calcio antagonisti prima dell'inizio della terapia con dronedarone (vedere paragrafo 4.4).

Altri inibitori deboli/moderati di CYP 3A4

Anche altri inibitori moderati di CYP3A4 sono probabilmente in grado di aumentare l'esposizione a dronedarone.

Induttori del CYP 3A4

Rifampicina (600 mg una volta al giorno) riduce dell'80% l'esposizione a dronedarone senza modificare in maniera sostanziale l'esposizione al suo metabolita attivo. Pertanto, la co-somministrazione di rifampicina e di altri potenti induttori del CYP 3A4 come fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina o erba di S. Giovanni (iperico) non è raccomandata poiché essi riducono l'esposizione a dronedarone.

MAO inibitori

In uno studio *in vitro* le MAO hanno contribuito al metabolismo del metabolita attivo di dronedarone. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Effetto didronedarone con altri medicinali

Interazioni con medicinali metabolizzati dal CYP 3A4

Dabigatran

Quando dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno è stato co-somministrato con dronedarone 400 mg due volte al giorno, l'AUC 0-24 e la C_{max} di dabigatran sono aumentate rispettivamente del 100% e del 70%. Non sono disponibili dati clinici per quanto riguarda la co-somministrazione di questi medicinali nei pazienti con fibrillazione atriale. La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Statine

Dronedarone può aumentare l'esposizione delle statine che sono substrati del CYP 3A4 e/o della P-gp. Dronedarone (400 mg due volte al giorno) aumenta l'esposizione alla simvastatina e alla simvastatina acida di 4 volte e di 2 volte rispettivamente. Si suppone inoltre che dronedarone possa aumentare l'esposizione di lovastatina entro lo stesso range della simvastatina acida. E' stata osservata una debole interazione tra dronedarone e atorvastatina (che ha determinato un aumento dell'esposizione media a atorvastatina di 1,7 volte). E' stata osservata una debole interazione tra dronedarone e statine trasportate da OATP, come rovastatina (che ha provocato un aumento medio di 1,4 volte dell'esposizione a rovastatina).

Gli studi clinici non hanno evidenziato problemi relativi alla sicurezza quando dronedarone veniva somministrato in associazione con le statine metabolizzate dal CYP 3A4. Tuttavia sono stati segnalati spontaneamente casi di rabdomiolisi quando dronedarone è stato somministrato in combinazione con una statina (in particolare simvastatina) e, di conseguenza, l'uso concomitante di statine deve essere effettuato con cautela.

Si devono prendere in considerazione dosi iniziali e dosi di mantenimento più basse in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle singole statine e si devono monitorare i pazienti per segni clinici di tossicità muscolare (vedere paragrafo 4.4).

Calcio antagonisti

L'interazione di dronedarone con i calcio antagonisti è descritta sopra (vedere paragrafo 4.4).

Immunosoppressori

Dronedarone potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di immunosoppressori (tacrolimus, sirolimus, everolimus e ciclosporina). Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e un aggiustamento appropriato del dosaggio in caso di co-somministrazione di dronedarone.

Contraccettivi orali

Non sono state osservate riduzioni dei livelli di etinilestradiolo e levonorgestrel nei soggetti sani in trattamento con dronedarone (800 mg due volte al giorno) in associazione con contraccettivi orali.

Interazioni con medicinali metabolizzati dal CYP 2D6

Beta-bloccanti

Il sotalolo deve essere interrotto prima di iniziare la terapia con dronedarone (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'esposizione ai beta-bloccanti che sono metabolizzati dal CYP 2D6 può essere aumentata dal dronedarone. Inoltre, i beta-bloccanti possono interagire con dronedarone dal punto di vista farmacodinamico. Dronedarone, somministrato alla dose di 800 mg al giorno, aumenta l'esposizione al metoprololo di 1,6 volte ed al propranololo di 1,3 volte (cioè molto inferiore alla differenza di 6 volte osservata tra i metabolizzatori scarsi ed i metabolizzatori estensivi del CYP 2D6). Episodi di bradicardia sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici quando dronedarone veniva somministrato in associazione con beta-bloccanti.

A causa delle interazioni farmacocinetiche e delle possibili interazioni farmacodinamiche, i beta-bloccanti devono essere utilizzati con cautela se somministrati in associazione con dronedarone.

Questi medicinali devono essere somministrati inizialmente a basse dosi e l'incremento del dosaggio deve essere effettuato solo dopo valutazione mediante ECG. Si raccomanda di effettuare un ECG e di aggiustare il dosaggio dei beta bloccanti, se necessario, nei pazienti già in corso di trattamento con beta bloccanti prima dell'inizio della terapia con dronedarone (vedere paragrafo 4.4).

Antidepressivi

Poiché dronedarone è un inibitore debole del CYP 2D6 nell'uomo, si suppone che l'interazione con i farmaci antidepressivi metabolizzati dal CYP 2D6 sia limitata.

Interazioni con substrato della P-gp

Digossina

Dronedarone (400 mg due volte al giorno) aumenta l'esposizione alla digossina di 2,5 volte inibendo la funzione di trasporto della P-gp. Inoltre, la digitale può interagire con dronedarone dal punto di vista

farmacodinamico. E' possibile che venga riscontrato un effetto sinergico sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrio-ventricolare. Negli studi clinici sono stati osservati un aumento dei livelli di digitale e/o disturbi gastrointestinali indicatori di tossicità da digitale quando dronedarone veniva somministrato in associazione con digitale.

Si raccomanda di ridurre il dosaggio di digossina di circa il 50%, di monitorare strettamente i livelli sierici di digossina e di effettuare un monitoraggio clinico e mediante ECG.

Interazioni con prodotti medicinali metabolizzati dal CYP 3A4 e P-gp

Rivaroxaban

Il dronedarone sembra aumentare l'esposizione a rivaroxaban (substrato del CYP3A4 e della P-gp) e di conseguenza l'uso concomitante può aumentare il rischio di sanguinamenti. L'uso concomitante di rivaroxaban e dronedarone non è raccomandato.

Apixaban

Il dronedarone può aumentare l'esposizione di apixaban (un substrato del CYP3A4 e della Pgp). Tuttavia, non è necessario alcun aggiustamento della dose per apixaban quando somministrato in concomitanza con agenti che non sono potenti inibitori del CYP3A4 e della Pgp, come dronedarone.

Edoxaban

Negli studi in vivo l'esposizione a edoxaban (substrato del CYP3A4 e della Pgp) è aumentata quando somministrato con dronedarone. La dose di edoxaban deve essere ridotta in base alle raccomandazioni dell'RCP di edoxaban.

Interazioni con warfarin e losartan (substrati del CYP 2C9)

Warfarin e altri antagonisti della vitamina K

Dronedarone (600 mg due volte al giorno) aumenta l'esposizione all'S-warfarin di 1,2 volte senza alterazioni a carico dell'R-warfarin e con solo un aumento dell'International Normalised Ratio (INR) soltanto di 1,07 volte.

Tuttavia, un innalzamento dell' INR clinicamente significativo (≥ 5), di solito entro 1 settimana dall'inizio della terapia con dronedarone, è stato riportato in pazienti che assumono anticoagulanti orali. Di conseguenza, l'INR deve essere strettamente monitorato dopo l'inizio della terapia con dronedarone nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K in accordo con gli stampati approvati.

Losartan e altri Antagonisti dei Recettori dell'Angiotensina-II (AIIRA)

Nessuna interazione è stata osservata tra dronedarone e losartan e non si prevedono interazioni tra dronedarone e gli altri AIIRA.

Interazioni con teofillina (substrato del CYP 1A2)

Dronedarone somministrato alla dose di 400 mg due volte al giorno non aumenta l'esposizione alla teofillina allo steady-state.

Interazioni con metformina (substrato di OCT1 e OCT2)

Nessuna interazione è stata osservata tra dronedarone e metformina, un substrato di OCT1 e OCT2.

Interazioni con omeprazolo (substrato del citocromo CYP 2C19)

Dronedarone non influenza la farmacocinetica di omeprazolo, un substrato del citocromo CYP 2C19.

Interazioni con clopidogrel

Dronedarone non influenza la farmacocinetica di clopidogrel e del suo metabolita attivo.

Altre informazioni

Pantoprazolo (40 mg una volta al giorno), un medicinale che aumenta il pH gastrico senza esercitare alcun effetto sul CYP, non interagisce significativamente sulla farmacocinetica di dronedarone.

Succo di pompelmo (inibitore del CYP 3A4)

Dosi ripetute di 300 ml di succo di pompelmo tre volte al giorno hanno aumentato di 3 volte l'esposizione a dronedarone. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare bevande a base di succo di pompelmo durante la somministrazione di dronedarone (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile e gravidanza

I dati relativi all'uso di dronedarone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). MULTAQ non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se dronedarone e i suoi metaboliti siano escreti nel latte. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dronedarone e dei suoi metaboliti nel latte. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con MULTAQ tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sull'animale non hanno mostrato alterazioni della fertilità imputabili a dronedarone.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dronedarone non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere alterata da reazioni avverse come la stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione dei fattori intrinseci quali sesso o età sull'incidenza di qualsiasi reazione avversa emersa durante il trattamento ha mostrato un'interazione con il sesso (pazienti donne) per l'incidenza di qualsiasi reazione avversa e di reazioni avverse gravi.

Negli studi clinici, l'interruzione precoce del trattamento dovuta a reazioni avverse si è verificata nell'11,8% dei pazienti trattati con dronedarone e nel 7,7% del gruppo trattato con placebo. Le ragioni più comuni che hanno determinato un'interruzione della terapia con dronedarone sono state i disturbi gastrointestinali (3,2% dei pazienti trattati con dronedarone verso 1,8% del gruppo trattato con placebo).

Le reazioni avverse più frequentemente osservate nei 5 studi effettuati con dronedarone alla dose di 400 mg due volte al giorno sono state: diarrea (9%), nausea (5%) e vomito (2%), stanchezza e astenia (7%).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di dronedarone, alla dose di 400 mg due volte al giorno, somministrato a pazienti con fibrillazione atriale (FA) o flutter atriale (FLA), si basa su 5 studi controllati verso placebo nei quali sono stati randomizzati un totale di 6.285 pazienti (3.282 pazienti trattati con dronedarone 400 mg due volte al giorno e 2.875 pazienti trattati con placebo). L'esposizione media negli studi è stata di 13 mesi. Nello studio ATHENA, il follow-up massimo è stato di 30 mesi. Alcune reazioni avverse sono state identificate durante la sorveglianza post-marketing.

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi.

Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (non può essere

definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche incluso angioedema
Patologie del sistema nervoso			Disgeusia	Ageusia
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca congestizia (vedere sotto)	Bradycardia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)		
Patologie vascolari				Vasculiti, compresa vasculite leucocitoclastica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Pneumopatia interstiziale compresa polmonite e fibrosi polmonare (vedere sotto)	
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, dispepsia		
Patologie epatobiliari		Esiti anormali dei test di funzionalità epatica		Danno epatocellulare, inclusa insufficienza epatica acuta potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash cutanei (inclusi rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare), prurito	Eritema (inclusi eritema e rash eritematoso), eczema, fotosensibilizzazione, dermatiti allergiche, dermatiti	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza, astenia		
Esami diagnostici	Aumento della creatininemia* Allungamento del QTc** (formula di Bazett)			

* ($\geq 10\%$) 5 giorni dopo l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4)

**(> 450 ms. maschi > 470 ms. femmine) (vedere paragrafo 4.4)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Insufficienza cardiaca congestizia

In 5 studi controllati verso placebo, l'insufficienza cardiaca congestizia è stata riscontrata nel gruppo dronedarone con un'incidenza paragonabile al gruppo trattato con placebo (molto comune, 11,2% verso 10,9%). Questa percentuale deve essere considerata nel contesto della elevata incidenza di base dell'insufficienza cardiaca congestizia in pazienti con fibrillazione atriale. Casi di insufficienza cardiaca congestizia sono stati segnalati anche nell'esperienza post-marketing (frequenza non nota) (vedere paragrafo 4.4).

Pneumopatia interstiziale compresa polmonite e fibrosi polmonare

In 5 studi controllati verso placebo, eventi polmonari si sono riscontrati nello 0,6% dei pazienti nel gruppo dronedarone contro lo 0,8% dei pazienti trattati con placebo. Casi di pneumopatia interstiziale compresa polmonite e fibrosi polmonare sono stati riportati nell'esperienza post-marketing (frequenza non nota). Un certo numero di pazienti era stato precedentemente esposto ad amiodarone (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, monitorare il ritmo cardiaco e la pressione sanguigna del paziente. Il trattamento deve essere di supporto e basato sui sintomi.

Non è noto se dronedarone e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi mediante dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

Non esiste alcun antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, si raccomanda una terapia sintomatica di supporto e diretta ad alleviare i sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, antiaritmico classe III, codice ATC: C01BD07

Meccanismo d'azione

Nell'animale, dronedarone previene la fibrillazione atriale o ripristina il normale ritmo sinusale a seconda del modello utilizzato. Dronedarone previene inoltre la tachicardia e la fibrillazione ventricolare in diversi modelli animali. Questi effetti derivano molto probabilmente dalle sue proprietà elettrofisiologiche appartenenti a tutte e quattro le classi di Vaughan-Williams. Dronedarone è un bloccante multicanale che inibisce le correnti del potassio (incluse IK(Ach), IKur, IKr, IKs) prolungando in questo modo il potenziale d'azione cardiaco e i periodi refrattari (classe III). Esso inibisce inoltre le correnti del sodio (classe Ib) e del calcio (classe IV). Dronedarone antagonizza in modo non competitivo l'attività adrenergica (classe II).

Proprietà farmacodinamiche

Nei modelli animali, dronedarone riduce la frequenza cardiaca. Esso prolunga la durata del ciclo Wenckebach e gli intervalli-AH, -PQ e -QT senza produrre un effetto marcato o determinare un lieve aumento degli intervalli-QTc e senza modificare gli intervalli-HV e -QRS. Dronedarone aumenta i periodi refrattari effettivi (PRE) dell'atrio, del nodo atrioventricolare e il PRE ventricolare risulta leggermente prolungato con un grado minimo di frequenza-dipendenza inversa. Dronedarone riduce la pressione arteriosa e la contrattilità miocardica (dP/dt max) senza modificare la frazione d'iezione del ventricolo sinistro e diminuisce il consumo di ossigeno del miocardio. Dronedarone possiede proprietà vasodilatatrici a livello delle arterie coronarie (correlate all'attivazione della via dell'ossido d'azoto) e delle arterie periferiche. Dronedarone mostra effetti antiadrenergici indiretti ed un antagonismo parziale alla stimolazione adrenergica. Esso riduce la risposta pressoria dei recettori alfa-adrenergici all'adrenalina e le risposte dei recettori beta1 e beta2 all'isoproterenolo.

Efficacia e sicurezza clinica

Riduzione del rischio di ospedalizzazione correlata a FA

L'efficacia di dronedarone nel ridurre il rischio di ospedalizzazione correlata a FA è stata dimostrata su pazienti affetti da FA o con anamnesi di FA e con fattori di rischio aggiuntivi nello studio ATHENA, studio multicentrico, multinazionale, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo.

I pazienti dovevano possedere almeno un fattore di rischio (inclusi età, ipertensione, diabete, evento cerebrovascolare pregresso, diametro dell'atrio sinistro ≥ 50 mm o FEVS $< 0,40$) congiuntamente a FA/FLA e ritmo sinusale entrambi documentati negli ultimi 6 mesi. I pazienti che erano stati in trattamento con amiodarone nelle ultime 4 settimane che precedevano la randomizzazione non sono stati inclusi. I pazienti potevano essere in FA/FLA o in ritmo sinusale in seguito a conversione spontanea o a qualsiasi procedura.

Quattromilaseicentotrentotto (4.628) pazienti sono stati randomizzati e trattati fino a un massimo di 30 mesi (follow-up medio: 22 mesi) o con dronedarone, alla dose di 400 mg due volte al giorno (2.301 pazienti), o con placebo (2.327 pazienti), oltre a ricevere una terapia convenzionale che includeva beta- bloccanti (71%), ACE inibitori o AIIRA (69%), digitale (14%), calcio antagonisti (14%), statine (39%), anticoagulanti orali (60%), terapia antiaggregante cronica (6%) e/o diuretici (54%).

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dal tempo alla prima ospedalizzazione per motivi cardiovascolari o alla morte per ogni causa.

I pazienti erano di età compresa tra 23 e 97 anni ed il 42% era di età superiore a 75 anni. Quarantasette percento (47%) dei pazienti era di sesso femminile e la maggioranza era di razza caucasica (89%).

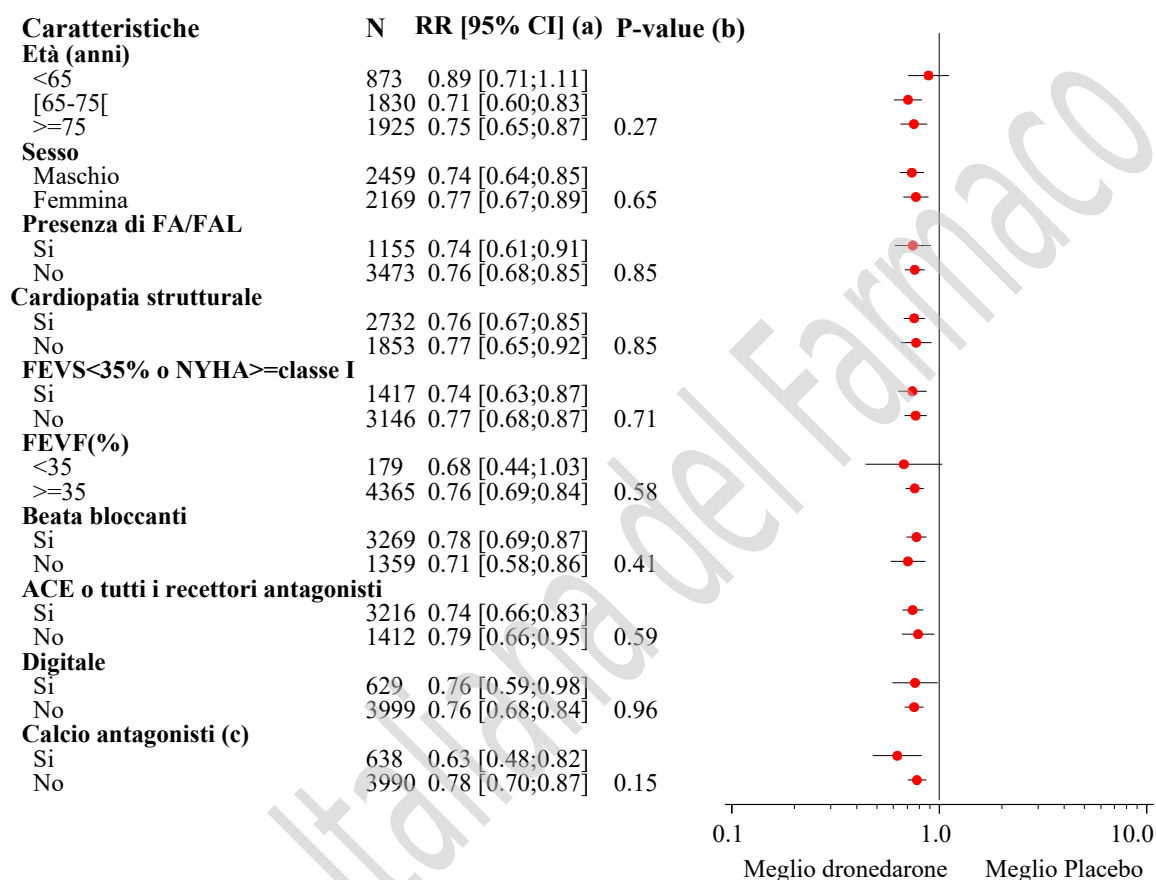
La maggior parte dei pazienti presentava ipertensione (86%) e cardiopatia strutturale (60%) (inclusa malattia coronarica: 30%; insufficienza cardiaca congestizia (CHF): 30%; FEVS $< 45\%$: 12%).

Venticinque percento (25%) dei pazienti aveva fibrillazione atriale al basale.

Dronedarone ha ridotto l'incidenza di ospedalizzazione cardiovascolare o morte per ogni causa del 24,2% in confronto a placebo ($p < 0,0001$).

La riduzione dell'ospedalizzazione cardiovascolare o morte per ogni causa era sovrapponibile in tutti i sottogruppi, indipendentemente dalle caratteristiche iniziali o dal medicinale somministrato (ACE inibitori o AIIRA; beta bloccanti, digitale, statine, calcio antagonisti, diuretici) (vedere figura 1).

Figura 1 – Valutazione del rischio relativo (dronedarone 400 mg due volte al giorno vs. placebo) prima ospedalizzazione cardiovascolare o morte per ogni causa.



- determinato secondo il modello di regressione di Cox
- valore-P dell'interazione tra le caratteristiche basali e il trattamento in base al modello di regressione di Cox
- uso di calcio antagonisti con effetti bradicardizzanti limitato a diltiazem, verapamil e bepridil

Risultati simili sono stati ottenuti sull'incidenza dell'ospedalizzazione cardiovascolare con una riduzione del rischio del 25,5% ($p<0,0001$).

Nel corso degli studi, il numero di morti per ogni causa è stato comparabile tra i gruppi dronedarone (116/2.301) e placebo (139/2.327).

Mantenimento del ritmo sinusale

Negli studi EURIDIS e ADONIS un totale di 1.237 pazienti che presentavano un episodio pregresso di FA o FLA sono stati randomizzati in ambiente ambulatoriale e trattati o con dronedarone alla dose di 400 mg due volte al giorno ($n=828$) o con placebo ($n=409$) in aggiunta a terapie convenzionali (inclusi anticoagulanti orali, beta bloccanti, ACE inibitori o AIIA, antiaggreganti piastrinici usati in cronico, diuretici, statine, digitale e calcio antagonisti). I pazienti che avevano avuto almeno un episodio di FA/FLA documentato mediante ECG durante gli ultimi 3 mesi e che erano in ritmo sinusale per almeno un'ora sono stati monitorati per 12 mesi. I pazienti in trattamento con amiodarone dovevano essere sottoposti ad ECG circa 4 ore dopo la prima somministrazione del medicinale per verificarne la buona tollerabilità. Altri farmaci antiaritmici dovevano essere sospesi per almeno 5 emivite plasmatiche prima che il medicinale venisse somministrato per la prima volta.

L'età dei pazienti era compresa tra 20 e 88 anni, prevalentemente di razza caucasica (97%), di sesso maschile (69%). Le co-morbilità più comunemente osservate erano: ipertensione (56,8%) e cardiopatia strutturale (41,5%) incluse le malattie coronariche (21,8%).

I dati aggregati degli studi EURIDIS e ADONIS come quelli degli studi individuali, hanno mostrato che dronedarone ritarda in maniera consistente la prima recidiva di FA/FLA (endpoint primario). Dronedarone ha ridotto il rischio della prima recidiva di FA/FLA durante i 12 mesi di durata dello studio del 25% ($p=0,00007$) rispetto a placebo. Il tempo mediano dalla randomizzazione alla prima recidiva di FA/FLA nel gruppo trattato con dronedarone era di 116 giorni, cioè 2,2 volte più lungo di quello osservato nel gruppo trattato con placebo (53 giorni).

Lo studio DIONYSOS ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di dronedarone (400 mg due volte al giorno) verso amiodarone (600 mg al giorno per 28 giorni, e successivamente 200 mg al giorno) per un periodo di 6 mesi. Sono stati randomizzati un totale di 504 pazienti che presentavano FA documentata, 249 trattati con dronedarone e 255 trattati con amiodarone. I pazienti avevano un'età compresa tra 28 e 90 anni, 49% erano maggiori di 65 anni. L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia, definito come prima recidiva di FA o sospensione prematura del medicinale in studio per intolleranza o per mancanza di efficacia a 12 mesi, è stato del 75% nel gruppo trattato con dronedarone e del 59% nel gruppo trattato con amiodarone (hazard ratio=1,59, log-rank p-value <0.0001). La recidiva di FA è stata del 63,5% vs 42% rispettivamente.

Le recidive di FA (inclusa l'assenza di cardioversione) erano più frequenti nel gruppo trattato con dronedarone, mentre la sospensione prematura del medicinale in studio per intolleranza è stata più frequente nel gruppo trattato con amiodarone. L'incidenza del principale endpoint di sicurezza, definito come la comparsa di eventi specifici a livello tiroideo, epatico, polmonare, neurologico, cutaneo, oculare o gastrointestinale oppure la sospensione prematura del medicinale in studio in seguito a qualsiasi evento avverso, era ridotta del 20% nel gruppo trattato con dronedarone rispetto al gruppo trattato con amiodarone ($p=0,129$). Questa riduzione era dovuta principalmente all'insorgenza di un minor numero di eventi tiroidei e neurologici, a una tendenza ad una minor insorgenza di disturbi cutanei ed oculari ed ad un minor numero di sospensioni premature del medicinale in studio per gli eventi avversi in confronto al gruppo trattato con amiodarone.

Un maggior numero di eventi avversi gastrointestinali, principalmente diarrea, è stato osservato nel gruppo trattato con dronedarone (12,9% vs 5,1%).

Pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca a riposo o al minimo sforzo manifestati entro il mese precedente, o pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca durante il mese precedente.

Lo studio ANDROMEDA è stato condotto su 627 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra, ospedalizzati con insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o aggravata e che hanno avuto almeno un episodio di dispnea al minimo sforzo o a riposo (classe NYHA III o IV) o dispnea parossistica notturna entro il mese precedente al ricovero. I pazienti avevano un'età compresa tra 27 e 96 anni, 68% erano maggiori di 65 anni. Lo studio è stato interrotto prematuramente per uno sbilanciamento nel numero di decessi osservati nel gruppo trattato con dronedarone [$n=25$ verso 12(placebo), $p=0,027$] (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con fibrillazione atriale permanente:

Lo studio PALLAS era uno studio randomizzato controllato con placebo, che ha valutato il beneficio clinico di dronedarone 400 mg BID in aggiunta alla terapia standard nei pazienti con fibrillazione atriale permanente e fattori di rischio aggiuntivi (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia ~ 69%, malattia coronarica ~ 41%, precedente ictus o TIA ~ 27%, FEVS $\leq 40\%$ ~ 20,7% e pazienti ≥ 75 anni con ipertensione e diabete ~ 18%). Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo la randomizzazione di 3.149 pazienti (placebo = 1.577; dronedarone = 1.572) a causa del significativo aumento di insufficienza cardiaca (placebo = 33; dronedarone = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)); di ictus [placebo = 8; dronedarone = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] e di decessi correlati a cause cardiovascolari [placebo = 6; dronedarone = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, a stomaco pieno, dronedarone è ben assorbito (almeno 70%). Tuttavia, la biodisponibilità assoluta di dronedarone (somministrato con cibo) è del 15% a causa del metabolismo di primo passaggio del medicinale. L'assunzione concomitante di cibo aumenta la biodisponibilità di dronedarone di circa 2-4 volte. I picchi delle concentrazioni plasmatiche di dronedarone e del principale metabolita attivo circolante (il metabolita N-debutyl) sono raggiunti entro 3-6 ore in seguito a somministrazione orale a stomaco pieno. Lo steady state è raggiunto entro 4-8 giorni di trattamento dopo somministrazione a dosi ripetute di 400 mg due volte al giorno ed il rapporto di accumulo medio di dronedarone varia da 2,6 a 4,5. La C_{max} media di dronedarone allo steady state è 84-147 ng/ml e l'esposizione del principale metabolita N-debutyl è simile a quella del composto precursore. Sia la farmacocinetica di dronedarone che quella del suo metabolita N-debutyl deviano in maniera moderata dalla proporzionalità con la dose somministrata: un aumento di 2 volte della dose si traduce in un aumento approssimativo di 2,5-3,0 volte della C_{max} e dell'AUC.

Distribuzione

In vitro, il legame alle proteine plasmatiche di dronedarone e del suo metabolita N-debutyl è rispettivamente del 99,7% e del 98,5% e non è saturabile. Entrambi i composti si legano principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) varia da 1.200 a 1.400 L dopo somministrazione endovenosa.

Biotrasformazione

Dronedarone è ampiamente metabolizzato, soprattutto dal CYP 3A4 (vedere paragrafo 4.5). La più importante via di metabolizzazione include il processo di N-debutilazione per formare il principale metabolita attivo circolante seguita da ossidazione, deaminazione ossidativa per formare il metabolita inattivo acido propanoico seguita da ossidazione e ossidazione diretta. Le MAO contribuiscono in parte al metabolismo del metabolita attivo di dronedarone (vedere paragrafo 4.5). Il metabolita N-debutyl mostra un'attività farmacodinamica che risulta essere 3-10 volte meno potente rispetto a dronedarone. Questo metabolita contribuisce all'attività farmacologica di dronedarone nell'uomo.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale, circa il 6% della dose marcata viene escreta nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti (nessun composto viene escreto immodificato nelle urine) e l'84% viene escreto nelle feci principalmente sotto forma di metaboliti. La clearance plasmatica di dronedarone varia da 130 a 150 L/h in seguito a somministrazione per via endovenosa. L'emivita di eliminazione terminale di dronedarone è di circa 25-30 ore e quella del suo metabolita N-debutyl si aggira intorno alle 20-25 ore. Nei pazienti, dronedarone ed il suo metabolita vengono eliminati completamente dal plasma entro 2 settimane dal termine della terapia alla dose di 400 mg due volte al giorno.

Popolazioni speciali

La farmacocinetica di dronedarone nei pazienti con FA è sovrapponibile a quella osservata nei soggetti sani. Genere, età e peso corporeo sono fattori che influenzano la farmacocinetica di dronedarone. Ognuno di questi fattori esercita un'influenza limitata su dronedarone.

Sesso

Nelle pazienti di sesso femminile, le esposizioni a dronedarone ed al suo metabolita N-debutyl sono in media 1,3-1,9 volte più elevate rispetto ai pazienti di sesso maschile.

Anziani

Il numero totale di soggetti che hanno partecipato agli studi clinici su dronedarone era formato per il 73% da pazienti di 65 anni di età (e oltre) e per il 34% da soggetti di 75 anni di età (e oltre). Le esposizioni a dronedarone sono state maggiori del 23% nei pazienti di 65 anni di età (e oltre) rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni di età.

Compromissione epatica

Nei soggetti con insufficienza epatica moderata, l'esposizione alla frazione libera di dronedarone è aumentata di 2 volte. L'esposizione media del metabolita N-debutil è ridotta del 47% (vedere paragrafo 4.2).

Non è stato valutato l'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di dronedarone (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Non è stato valutato l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di dronedarone in uno studio specifico. Non ci si aspetta che la compromissione renale modifichi la farmacocinetica di dronedarone poiché nessun composto immodificato viene escreto nelle urine e solamente circa il 6% della dose viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base ad un test dei micronuclei in vivo nel topo e a quattro test *in vitro*, dronedarone non ha mostrato effetti genotossici.

Negli studi, della durata di due anni, sulla cancerogenicità, la dose più elevata di dronedarone somministrata per via orale, per un periodo di 24 mesi, è stata di 70 mg/kg/die nel ratto e di 300 mg/kg/die nel topo.

Sono stati osservati un aumento dell'incidenza di tumori delle ghiandole mammarie nelle femmine di topo, sarcoma istiocitico nel topo e emangioma a livello dei linfonodi mesenterici nel ratto, unicamente alle dosi più alte testate (corrispondenti ad un'esposizione di 5-10 volte maggiore rispetto alla dose terapeutica nell'uomo).

Gli emangiomi non sono alterazioni precancerose e non evolvono in emangiosarcomi maligni né nell'animale né nell'uomo. Nessuna di queste osservazioni è stata considerata rilevante per l'uomo.

Negli studi di tossicità cronica, è stata osservata fosfolipidosi reversibile e di lieve entità (accumulo di macrofagi schiumosi) a livello dei linfonodi mesenterici, principalmente nel ratto. Questo effetto è considerato specie-specifico e non rilevante per l'uomo.

Dronedarone ha provocato effetti marcati sullo sviluppo embrio-fetale del ratto, in seguito a somministrazione di dosi elevate, quali aumento delle perdite post-impianto, diminuzione del peso fetale e placentare e malformazioni esterne, viscerali e dello scheletro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Ipromellosa (E464)
Amido di mais
Crospovidone (E1202)
Poloxamer 407
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento delle compresse:

Ipromellosa (E464)
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)
Cera carnauba (E903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Blister opaco di PVC/Alluminio in confezioni contenenti 20, 50, 60 compresse rivestite con film
- Blister opaco di PVC/Alluminio, divisibile per dose unitaria, in confezioni contenenti 100x1 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/591/001 - astuccio di 20 compresse rivestite con film
EU/1/09/591/002 - astuccio di 50 compresse rivestite con film
EU/1/09/591/003 - astuccio di 60 compresse rivestite con film
EU/1/09/591/004 - astuccio di 100x1 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Novembre 2009
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti:

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere annex I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP .

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che ai medici che intendono prescrivere o somministrare MULTAQ sia fornito o abbiano accesso alla versione più recente del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e alla Guida per il medico prescrittore di MULTAQ.

Il contenuto e il formato della Guida per il medico proscrittore di MULTAQ, insieme al piano di comunicazione e distribuzione, devono essere concordati con l'Autorità Nazionale Competente di ciascuno Stato Membro prima della distribuzione.

I rischi riportati di seguito sono interessati da misure di minimizzazione aggiuntive:

- Insufficienza cardiaca (incluso l'uso in pazienti con condizioni emodinamiche instabili con insufficienza cardiaca pregressa o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra, e azotemia pre-renale)
- Utilizzo nella fibrillazione atriale permanente definita come una FA di durata > 6 mesi (o durata non nota) e tentativi di ripristino del ritmo sinusale non più considerati attuabili dal medico
- Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease* ILD)
- Epatotossicità

Il materiale educativo è una Guida per il medico prescrittore per:

- Selezionare i pazienti prima di iniziare il trattamento
 - Controindicato nella fibrillazione atriale permanente
 - Controindicato nella insufficienza cardiaca pregressa o in corso o disfunzione ventricolare sistolica sinistra (LVSD).
 - Prevenzione di interazione farmacologica tra farmaci
 - Sicurezza di impiego per fegato, polmone e rene
- Controllare i pazienti durante il trattamento e sospendere il dronedarone quando necessario
 - ECG
 - Sintomi cardiaci clinici
 - Interazione farmacologica
 - Test di funzionalità epatica, polmonare, di coagulazione e renale
- Consigliare i pazienti sull'utilizzo del farmaco
 - Educare i pazienti sui sintomi
 - Incoraggiare la segnalazione alla Farmacovigilanza

La Guida per il medico prescrittore deve visualizzare le informazioni per aiutare il medico a valutare se il paziente è idoneo alla prescrizione di MULTAQ e se il paziente rimane all'interno delle indicazioni prescrittive.