

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg**

**REF: MT315930/11**

**REG. ISP N° F-17959/10**

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS-Ver 6Sep11

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
27 JUN 2012
N° Ref.: <u>MT 315930/11</u>
N° Registro: <u>F-17959/10</u>
Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiarrítmico

Código ATC: C01BD07

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: Dronedarona 400 mg (como dronedarona clorhidrato 426 mg)  
Excipientes: Hipromelosa (6 mPa.s); Almidón de maíz; Crospovidona (tipo A); Poloxámero 407; lactosa monohidrato; Sílice anhidro coloidal; Estearato de magnesio; *Recubrimiento*: Hipromelosa (6 mPa.s); Dióxido de titanio (E171); Macrogol 6000; Cera de carnauba: trazas.

**ADVERTENCIA: INSUFICIENCIA CARDÍACA**

Multaq está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca Clase IV (según la clasificación de la New York Heart Association, (NYHA)) ó insuficiencia cardiaca Clase II – III (según clasificación de NYHA) con reciente descompensación que requiere hospitalización o derivación a institución especializada en insuficiencia cardiaca.

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

**INDICACIONES**

MULTAQ® esta indicado en pacientes con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente o flutter auricular, con un episodio reciente de fibrilación o flutter auricular y asociado con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, edad >70 años; hipertensión arterial, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo, diámetro auricular izquierdo  $\geq 50$  mm o fracción de eyección ventricular izquierda <40%), que estén en ritmo sinusal o que serán cardiovertidos:

- para mantener el ritmo sinusal y/o
- para reducir el riesgo de muerte u hospitalización por causa cardiovascular .

**POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Adultos La única dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día.

Los comprimidos se deben tomar como se indica a continuación:

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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

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

### **CONTRAINDICACIONES**

MULTAQ® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con FA permanente con una duración de FA  $\geq 6$  meses (o duración desconocida) y cuando el médico ya no considera mas intentos de restaurar el ritmo sinusal. ~~Insuficiencia cardíaca Clase IV (según clasificación de NYHA), o insuficiencia cardíaca Clases II – III (según clasificación de NYHA) con descompensación reciente que haya requerido hospitalización o derivación a una institución especializada en insuficiencia cardíaca [ver Recuadro de Advertencia y Estudios Clínicos].~~
- Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado, bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción nodo sinusal, trastornos de la conducción auricular o síndrome de nodo enfermo (excepto cuando se usa en conjunto con un marcapasos funcionante).
- Condiciones hemodinámicas inestables
- Historia de, o insuficiencia cardíaca actual o disfunción ventricular sistólica izquierda
- Bradicardia  $< 50$  lpm.
- Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir (ver Interacciones Medicamentosas).
- Uso concomitante de drogas o productos a base de hierbas, que prolongan el intervalo QT y pueden incrementar el riesgo de *Torsade de Pointes*, tales como antipsicóticos fenotiazínicos, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos orales y antiarrítmicos de Clase I y III.
- Intervalos QTc Bazett  $\geq 500$  ms
- Insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona
- Embarazo (Categoría X): ~~MULTAQ puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. MULTAQ está contraindicado en mujeres que están o pueden llegar a estar embarazadas. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomándolo, se debe advertir a la paciente sobre el peligro potencial para el feto [ver Uso en Poblaciones Específicas].~~
- Mujeres en período de Lactancia [ver Uso en Poblaciones Específicas].

### **ADVERTENCIAS**

**Pacientes que desarrollen FA permanente durante el tratamiento**

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

#### **Pacientes con insuficiencia cardíaca nueva o que empeora o disfunción sistólica ventricular izquierda durante el tratamiento**

MULTAQ® esta contraindicado en pacientes en condiciones hemodinámicas inestables, antecedente de, o actual insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda. Se debe advertir a los pacientes para que consulten a un médico si desarrollan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como aumento de peso, edema dependiente o incremento de la disnea. ~~La información disponible es limitada para pacientes con fibrilación o flutter auricular que desarrollen un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con MULTAQ.~~ Si se desarrolla insuficiencia cardíaca e ésta empeora, considerar la suspensión o discontinuación el tratamiento con MULTAQ debe ser discontinuado.

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

#### **Daño hepático**

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

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

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

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

#### **Trastornos Respiratorios**

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

#### **Hipokalemia e Hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

~~Se pueden producir hipokalemia o hipomagnesemia con la administración concomitante de diuréticos depletors de potasio. Los niveles de potasio deben estar dentro del rango normal antes de la administración de MULTAQ y mantenerse en el rango normal durante la administración de MULTAQ.~~

#### **Trastornos de los electrolitos**

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

#### **PRECAUCIONES**

##### **Tratamiento anticoagulante**

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

##### **Aumento de la creatinina luego del inicio del tratamiento**

Los niveles de creatinina sérica se incrementan alrededor de 0,1 mg/dL luego del inicio del tratamiento con dronedarona. La elevación tiene un rápido inicio, alcanza una meseta luego de 7 días y es reversible luego de la discontinuación. Si se produce un aumento de la creatinina sérica en este tiempo y su se alcanza la meseta descrita, este valor incrementado debe utilizarse como el nuevo nivel basal del paciente. Se demostró que el cambio en los niveles de creatinina es el resultado de una inhibición en la secreción tubular de creatinina, sin ningún efecto la velocidad de filtración glomerular. Incrementos mayores de la creatina luego del inicio del tratamiento con dronedarona han sido reportados en la etapa postmarketing. Algunos casos también informaron incrementos en la urea en sangre. En la mayoría de los casos, estos efectos parecerían ser reversibles luego de la discontinuación de la droga. Monitorear la función renal periódicamente.

##### **Prolongación del intervalo QT**

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

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

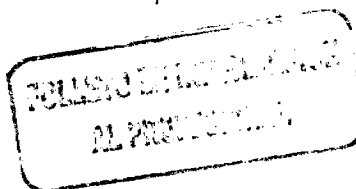
~~Dronedarona induce una prolongación moderada de QTc (Bazett) (promedio de alrededor de 10 ms, pero se han observado efectos mucho mayores) [ver Farmacología Clínica y Estudios Clínicos]. Si el intervalo QTc (Bazett) es  $\geq 500$  ms, se debe suspender MULTAQ [ver Contraindicaciones].~~

##### **Pacientes con enfermedad coronaria**

Se requiere precaución en pacientes con enfermedad coronaria

##### **Ancianos**

Se requiere precaución en pacientes  $\geq 75$  años con múltiples co-morbilidades. (*Léase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

#### **Mujeres con potencial procreativo**

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

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

La dronedarona es metabolizada primariamente por CYP 3A y es un inhibidor moderado del CYP 3A y del CYP 2D6 [ver Farmacología Clínica]. Los niveles de dronedarona en sangre pueden por lo tanto ser afectados por inhibidores e inductores de CYP 3A, y la dronedarona puede interactuar con drogas que son sustratos de CYP 3A y CYP 2D6.

La dronedarona no tiene un potencial significativo para inhibir CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 y CYP 2B6. Tiene el potencial de inhibir el transporte de la P-glicoproteína (P-gP).

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

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

#### **Interacciones farmacodinámicas**

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

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

##### **Digoxina**

La Dronedarona (400 mg 2 veces por día) incrementó la exposición a digoxina 2,5 veces por inhibición del transportador P-gP. Además, desde un punto de vista farmacodinámico, el digital tiene el potencial para interactuar con la dronedarona. ~~La digoxina puede potenciar los efectos electrofisiológicos de la dronedarona (tales como disminución de la conducción del nodo AV).~~ En ensayos clínicos, se observaron niveles elevados de digoxina y/o trastornos gastrointestinales cuando se co-administró dronedarona con digoxina. Los trastornos gastrointestinales también se incrementaron.

Debido a la interacción farmacocinética [ver *Interacción de Drogas*] y a la posible interacción farmacodinámica, la utilización de digoxina debe realizarse con precaución concomitantemente con dronedarona. ~~reconsiderar la necesidad de terapia con digoxina.~~ Si se continúa con el tratamiento con digoxina, disminuir a la mitad la dosis de digoxina, monitorear cuidadosamente los niveles séricos y vigilar la aparición de toxicidad.

##### **Bloqueadores del canal de calcio**



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®

M.D.110111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

Los bloqueadores del canal de calcio con efectos depresores en los nodos sinusal y AV pueden potenciar los efectos de la dronedarona sobre la conducción. son sustratos o inhibidores moderados de la CYP3A4. Además, los bloqueadores de los canales de calcio con propiedades bradicardizantes presentan desde un punto de vista farmacodinámico, el potencial de interactuar con la dronedarona.

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

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

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

En pacientes que ya reciben bloqueadores de canales de calcio al momento de iniciar dronedarona, se debe realizar un electrocardiograma y eventualmente ajustar la dosis del bloqueante cálcico de ser necesario.

#### **Eritromicina**

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

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

#### **Betabloqueadores**

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

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

#### **Efectos de otras drogas sobre la dronedarona**

##### **Ketoconazol y otros potentes inhibidores de CYP3A**

Las dosis repetidas de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A, dieron como resultado un incremento de 17 veces en la exposición a dronedarona y un incremento de 9 veces en la  $C_{max}$ . El uso concomitante de ketoconazol así como también de otros potentes inhibidores de CYP3A tales como

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y nefazodona está contraindicado [Ver *Contraindicaciones*].

#### **Jugo de pomelo**

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

#### **Rifampicina y otros inductores de CYP3A**

La rifampicina disminuyó 5 veces la exposición de la dronedarona sin modificaciones mayores en la exposición a su metabolito activo. Por lo tanto, no se recomienda la co administración de ~~en un 80%~~. Evitar rifampina u otro inductor potente del CYP3A, tales como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y la Hierba de San Juan (St John's Wort (*Hypericum perforatum*)) con dronedarona porque disminuyen la exposición significativamente.

#### **Bloqueadores de los canales del calcio.**

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

#### **Pantoprazol**

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

#### **Omeprazol**

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

#### **Metformina**

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

#### **Clopidogrel**

No se observaron interacciones entre dronedarona y clopidogrel.

### **Efectos de la dronedarona sobre otras drogas**

#### **Estatinas**

La dronedarona puede incrementar la exposición de estatinas que son sustrato de la CYP3A4 y/o de la P-gP. La dronedarona aumentó la exposición a la simvastatina/ácido de simvastatina en 4 y 2 veces, respectivamente. Se predice que la dronedarona también puede incrementar la exposición de lovastatina, atorvastatina y pravastatina dentro del mismo rango que el ácido de simvastatina. Existe una leve interacción entre dronedarona sobre la atorvastatina (1.7 veces). En los estudios clínicos no existió evidencia de temas de seguridad cuando la dronedarona se coadministró con estatinas metabolizadas por la CYP3A4. Existió una leve interacción de la dronedarona sobre las estatinas transportadas por la OATP, como la rosuvastatina (1.4 veces). Dado que las altas dosis de estatinas incrementan el riesgo de miopatías, el uso concomitante de estatinas debe realizarse con precaución. Se deben considerar dosis de inicio y mantenimiento de estatinas más bajas de acuerdo a las indicaciones de prescripción de las mismas, monitoreándose los signos clínicos de miopatía. ~~Debido a los múltiples mecanismos de interacción con las estatinas (CYPs y transportadores), seguir las recomendaciones de la prescripción de estatina para el uso con los inhibidores de CYP3A y P-gP como la dronedarona.~~

#### **Bloqueadores de los canales del calcio**



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

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

La dronedarona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tracrolimus, sirolimus, y otros sustratos de CYP 3A con un rango terapéutico estrecho cuando se administran oralmente. Se recomienda monitorear las concentraciones en plasma y ajustar la dosis apropiadamente en caso de coadministración con dronedarona.

#### **Betabloqueadores y Otros sustratos de CYP 2D6**

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

#### **Digoxina y Otros sustratos de P-glicoproteína**

La dronedarona inhibe a la P-gP por lo que pueden ocurrir interacciones con doxorubicina, fexofenadina y talinolol. ~~aumentó la exposición a la digoxina en 2,5 veces al inhibir el transportador de P-gP [ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)]. Se espera que otros sustratos P-gP tengan aumentada exposición cuando se los co-administra con dronedarona.~~

#### **Dabigatran**

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

#### **Warfarina y losartan (sustratos CYP 2C9)**

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

~~En pacientes sanos, Dronedarona a una dosis de 600 mg dos veces al día aumentó la exposición a la S-warfarina en 1,2 veces, sin cambios en la R-warfarina y con un aumento de solo 1.07 en el INR. En el estudio ATHENA, mayor número de pacientes experimentaron incrementos en el INR clínicamente significativos ( $\geq 5$ ) por lo general dentro de una semana luego de haber comenzado dronedarona versus placebo en pacientes que tomaban anticoagulantes orales. Sin embargo, no se observó exceso del riesgo de sangrado en el grupo de dronedarona. Se han reportado durante la post-comercialización, casos de incremento de INR, con o sin sangrado, en pacientes que iniciaron dronedarona encontrándose tratados oralmente con antagonistas de Vitamina K. El INR debe ser monitoreado en pacientes que se encuentren recibiendo antagonistas de la Vitamina K de acuerdo a lo indicado en su prospecto, y se inicien en el tratamiento con dronedarona. ~~sin aumento clínicamente significativo en INR. En los estudios clínicos en pacientes con FA/FLA, no se observó riesgo excesivo de sangrado comparado con el placebo cuando se co-administró dronedarona con anticoagulantes orales. Monitorear INR de acuerdo con el prospecto de la warfarina.~~~~

#### **Losartán y otros Antagonistas del receptor de Angiotensina**

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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

**REF: MT315930/11**

**REG. ISP N° F-17959/10**

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

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

#### **Anticonceptivos orales**

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

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **Embarazo**

Categoría Embarazo X [ver Contraindicaciones]

No existe información adecuada acerca del uso de dronedarona en mujeres embarazadas. Sin embargo, MULTAQ puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios animales, la dronedarona fue teratogénica en ratas a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) y en conejos a la mitad de la MRHD. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, se debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

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

Dosis animal real: rata ( $\geq 80$  mg/kg/día); conejo ( $\geq 20$  mg/kg).

La dronedarona se encuentra contraindicada en mujeres embarazadas. Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Multaq®.

#### **Mujeres en Período de Lactancia**

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

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso Geriátrico**



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

Más de 4.500 pacientes con FA o FLA de 65 años o más, fueron incluidos en el programa clínico de MULTAQ (de los cuales más de 2.000 pacientes tenían 75 años o más). La eficacia y la seguridad fueron similares en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes más jóvenes. Es necesario tener precaución en pacientes  $\geq 75$  años con múltiples co-morbilidades (*Léase PRECAUCIONES*).

#### **Insuficiencia Renal**

Pacientes con insuficiencia renal fueron incluidos en los estudios clínicos. Debido a que la excreción renal de dronedarona es mínima [*ver Farmacología Clínica*], no se necesita modificación de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina  $< 30$  mL/min), está contraindicado.

#### **Insuficiencia Hepática**

~~La dronedarona se metaboliza extensamente en el hígado. Existe poca experiencia clínica con la insuficiencia hepática moderada y ninguna con la insuficiencia severa. No se requiere el ajuste de la dosis para la insuficiencia hepática leve o moderada. Multaq® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa debido a la ausencia de datos en esta población [*ver Contraindicaciones y Farmacología Clínica*]~~

#### **REACCIONES ADVERSAS**

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

- Insuficiencia cardíaca nueva o que empeora [*ver Advertencias y Precauciones*].
- Hipokalemia e hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio [*ver Advertencias y Precauciones*].
- Prolongación de QT [*ver Advertencias y Precauciones*].

#### **Experiencia de Estudios Clínicos**

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

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

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

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas más comunes asociadas con la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día en pacientes con FA y FLA, en comparación con placebo, presentados por clase por órganos y sistemas, y en orden decreciente de frecuencia.

Las reacciones adversas de laboratorio y en ECG se presentan separadamente en la Tabla 2.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg**

**REF: MT315930/11**

**REG. ISP N° F-17959/10**

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

	<b>Placebo (N=2875)</b>	<b>Dronedarona 400 mg dos veces al día (N=3282)</b>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Diarrea	5,8 6%	9%
Nausea	3,1 3%	4,9 5%
Dolor abdominal	2,8 3%	3,5 4%
Vómitos	1,1 1%	2%
Signos y síntomas de dispepsia	1%	1,5 2%
<b>Trastornos Generales y del sitio de administración</b>		
Condiciones asteniaicas	1,7 5%	2,3 7%
Fatiga	3,6%	4,3%
<b>Desórdenes Cardíacos</b>		
Bradicardia	1,3%	3,3%
<b>Piel y tejido celular subcutáneo</b>		
Rash (generalizado, macular, máculo-papular, eritematoso); prurito; eczema; dermatitis, dermatitis alérgica	1,6 3%	2,7 5%
Prurito	0,9%	1,3%
Eritema (incluyendo eritema y rash eritematoso)	0,4%	0,8%
Excema	0,3%	0,6%
Reacción de fotosensibilidad	<0,1%	0,5%
Dermatitis alérgica	0,3%	0,4%
Dermatitis	0,1%	0,3%
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Disgeusia	<0,1%	0,4%
Ageusia	0	<0,1%

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

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

**Tabla 2: Datos de laboratorio y parámetros de ECG no necesariamente reportados como eventos adversos**



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6 Sep 11

	Placebo (N=2875)	Dronedarona 400 mg dos veces al día (N=3282)
Incremento de la creatinina sérica $\geq 10\%$ cinco días después del inicio del tratamiento	20,6 21%	50,9 51%
Prolongación del QTc Bazett ( $>450$ mseg en hombres y $>470$ mseg en mujeres)	18,7 19%	27,6 28%

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

#### Experiencia post-comercialización

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

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

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

# Un número de pacientes había estado expuesto previamente a amiodarona

### SOBREDOSIFICACIÓN

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

No se sabe si la dronedarona y/o sus metabolitos pueden ser removidos por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración). No hay un antídoto específico disponible.

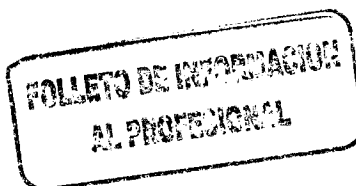
### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### Mecanismo de acción

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

#### Farmacodinamia

#### Efectos electrofisiológicos



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

**REF: MT315930/11**

**REG. ISP N° F-17959/10**

Folleto profesional Multaq®

FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

La dronedarona exhibe propiedades de todas las clases antiarrítmicas de Vaughn-Williams, aunque no está claro cuáles de estas son importantes para producir los efectos clínicos de la dronedarona. El efecto de dronedarona sobre los parámetros del ECG de 12 derivaciones (frecuencia cardíaca, PR y QTc) fueron investigados en sujetos sanos luego de dosis repetidas orales de hasta 1.600 una vez por día u 800 mg dos veces por día durante 14 días y 1600 mg dos veces por día durante 10 días. En el grupo de dronedarona de 400 mg dos veces al día, no hubo efecto manifiesto sobre la frecuencia cardíaca; un efecto moderado de disminución de la frecuencia cardíaca (aproximadamente 4 lpm) se observó con 800 mg dos veces por día. Hubo un efecto dosis-dependiente claro en el intervalo PR con un aumento de + 5 ms con 400 mg dos veces por día y hasta + 50 ms con 1600 mg dos veces al día. Hubo un efecto moderado relacionado con la dosis en el intervalo QTc con un aumento de + 10 ms a 400 mg dos veces al día y hasta + 25 ms con 1600 mg dos veces al día.

#### **Estudio DAFNE**

DAFNE fue un estudio de dosis-respuesta en pacientes con FA recurrente, evaluando el efecto de dronedarona en comparación con placebo en mantener el ritmo sinusal. Las dosis de dronedarona en este estudio fueron de 400, 600 y 800 mg dos veces al día. En este pequeño estudio, las dosis por encima de 400 mg no fueron más efectivas y fueron menos bien toleradas.

#### **Farmacocinética**

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

#### **Absorción**

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

#### **Distribución**

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

#### **Metabolismo**

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

#### **Excreción/eliminación**



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

**REF: MT315930/11**

**REG. ISP N° F-17959/10**

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

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

#### **Poblaciones especiales**

##### **Sexo**

Las exposiciones a la dronedarona están en promedio 30% más elevadas en mujeres que en hombres.

##### **Raza**

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

##### **Ancianos**

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

##### **Insuficiencia hepática**

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

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

##### **Insuficiencia renal**

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

##### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastorno de la fertilidad**

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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

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

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

#### **Toxicidad del Desarrollo**

Dronedarona fue teratogénica en ratas que recibieron dosis orales  $\geq 80$  mg/kg/día (una dosis equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos [DHRD] sobre una base en mg/m<sup>2</sup>), con fetos que mostraron malformaciones externas, viscerales y esqueléticas (cranosquisis, paladar hendido, invaginación incompleta del cuerpo pineal, braquignatia, arterias carótidas parcialmente fusionadas, tronco arterioso, lobulación anormal del hígado, vena cava inferior parcialmente duplicada, braquidactilia, ectrodactilia, sindactilia, y pies zambos anterior y/o posterior). En conejos, dronedarona provocó un incremento de las anomalías esqueléticas (jaula torácica y vértebras anómalas, asimetría pélvica) a dosis  $\geq 20$  mg/kg (la dosis más baja probada y aproximadamente la mitad de la MRHD sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

#### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

##### **Estudio ATHENA**

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

Inicialmente los pacientes debían ser  $\geq 70$  años, o  $< 70$  años de edad con por lo menos un factor de riesgo (incluyendo hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro de aurícula izquierda  $\geq 50$  mm o LVEF  $< 0.40$ ). Los criterios de inclusión fueron cambiados posteriormente de manera tal que los pacientes fueran  $\geq 75$  años o  $\geq 70$  años de edad con al menos un factor de riesgo. Los pacientes debían tener tanto FA/FLA como ritmo sinusal documentados dentro de los 6 meses previos. Los pacientes podían haber estado en FA/FLA o en ritmo sinusal al momento de la randomización, pero se esperaba que los pacientes que no estaban en ritmo sinusal fueran convertidos eléctrica o químicamente al ritmo sinusal normal después de la anticoagulación.

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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM-DRO111101

Ref. CCDS-Ver 6Sep11

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

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

Los resultados se muestran en la Tabla 3. MULTAQ redujo el criterio de valoración combinado de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa en un 24,2% cuando se comparó con placebo. Esta diferencia fue completamente atribuible a su efecto sobre la hospitalización cardiovascular, principalmente la hospitalización relacionada con la FA.

Otros criterios de valoración, muerte por cualquier causa y primera hospitalización por razones cardiovasculares, se muestran en la Tabla 3. Los criterios de valoración secundaria cuentan todos los primeros eventos de un tipo en particular, ya sea que hayan estado precedidos o no por un tipo diferente de evento.

Tabla 3: Incidencia de Eventos de los puntos finales del Criterio de Valoración

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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

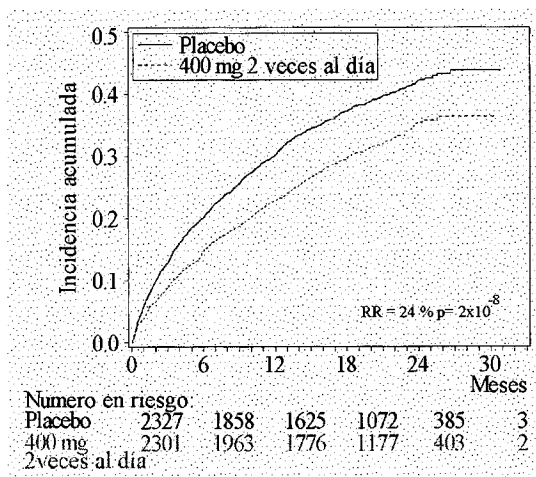
REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

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

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



Las razones para la hospitalización incluyeron hemorragia mayor (1% en ambos grupos), síncope (1% en ambos grupos) y arritmia ventricular (< 1% en ambos grupos).

La reducción en la hospitalización cardiovascular o la muerte por cualquier causa fue generalmente consistente en todos los subgrupos sobre la base de las características basales o los medicamentos (inhibidores de la ACE o ARBs; betabloqueantes, digoxina, estatinas, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos) (ver la Figura 2).

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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

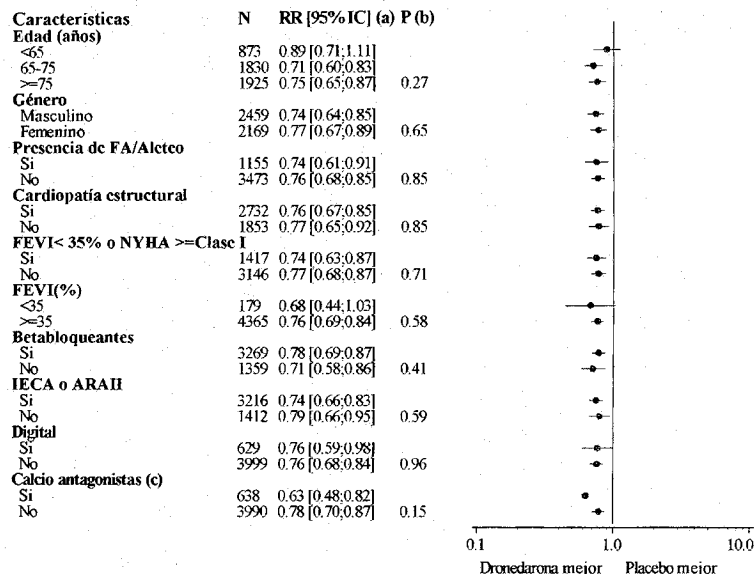
### MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

REF: MT315930/11

REG. ISP N° F-17959/10

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11



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

### Estudios EURIDIS y ADONIS

En EURIDIS y ADONIS, un total de 1237 pacientes en ritmo sinusal con un episodio previo de FA o FLA fueron randomizados en un medio ambulatorio y tratados ya sea con MULTAQ 400 mg dos veces por día (n=828) o placebo (n=409), además de las terapias convencionales (incluyendo anticoagulantes orales, betabloqueadores, inhibidores de la ACE o ARBs, agentes antiplaquetarios crónicos, diuréticos, estatinas, digoxina y bloqueadores de los canales de calcio). Los pacientes tenían al menos un episodio de FA/FLA documentado por ECG durante 3 meses antes de ingresar al estudio pero estuvieron en ritmo sinusal durante por lo menos una hora. La edad de los pacientes osciló entre los 20 y los 88 años. La mayoría era de raza Caucásica (97%), de sexo masculino (70%). Las co-morbilidades más comunes fueron hipertensión (56,8%) y enfermedad cardíaca estructural (41,5%), incluyendo enfermedad cardíaca coronaria (21,8%). Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses.

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

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

Pacientes recientemente hospitalizados con insuficiencia cardíaca sintomática y disfunción sistólica ventricular izquierda severa (índice de movimiento de la pared  $\leq 1.2$ ) fueron randomizados a MULTAQ 400 mg dos veces por día o al placebo correspondiente, con un criterio de valoración primario compuesto de mortalidad por todas las causas u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Después de la incorporación de 627 de 1000 pacientes previstos (310 y 317 en los grupos de dronedarona y placebo, respectivamente) y un seguimiento medio de 63 días, el ensayo fue terminado debido al



**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg**

**REF: MT315930/11**

**REG. ISP N° F-17959/10**

Folleto profesional Multaq®  
FM.DRO111101

Ref. CCDS Ver 6Sep11

exceso de mortalidad en el grupo dronedarona. 25 pacientes del grupo dronedarona (8,1%) versus 12 pacientes del grupo placebo (3,8%) murieron, cociente de riesgos 2.13; CI del 95%: 1.07 a 4.25;  $p=0.027$ . La razón principal de muerte fue el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. También hubo exceso de hospitalizaciones por razones cardiovasculares en el grupo dronedarona (71 versus 51 para placebo) [ver Advertencias y Contraindicaciones en el recuadro].

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

**Mayor información a solicitud en el Departamento Médico de sanofi-aventis de Chile S.A. Av. Presidente Riesco N° 5435, Oficina 1802, Tel 366 7014, Las Condes, Santiago**

**Fabricado por Sanofi Winthrop Industrie, Francia**  
**Importado por Sanofi- Aventis de Chile S.A.**



