

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:

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

Il trattamento con MULTAQ può essere iniziato in ambiente ambulatoriale.

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 MULTAQ (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.

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 MULTAQ.

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

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.

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. È necessario prestare attenzione nei pazienti ≥ 75 anni quando sono presenti co-morbilità (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).

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

MULTAQ è controindicato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina (CrCl) <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli altri pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- 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
- Somministrazione concomitante 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
- Insufficienza epatica grave
- Insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min)

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 MULTAQ (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda di eseguire l'ECG periodicamente, almeno ogni 6 mesi. Se i pazienti trattati con MULTAQ sviluppano fibrillazione atriale permanente, il trattamento con MULTAQ deve essere interrotto.

Pazienti con insufficienza cardiaca progressiva o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra.
MULTAQ 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 aggravata durante il trattamento con MULTAQ. 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 MULTAQ 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 MULTAQ deve essere interrotto.

Pazienti con malattia coronarica
E' necessaria cautela nei pazienti con malattia coronarica.

Anziani
E' necessaria cautela nei pazienti anziani ≥ 75 anni con molteplici co-morbilità (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 MULTAQ 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.

Ai pazienti deve essere consigliato di riportare 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. Nella maggior parte dei casi, questi effetti sembrano essere reversibili con la sospensione del medicinale.

Pazienti con insufficienza renale

MULTAQ è controindicato in pazienti con CrCl <30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

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. La somministrazione concomitante 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.

Anticoagulanti

I pazienti devono essere opportunamente trattati con terapia anticoagulante come indicato dalle linee guida cliniche per il trattamento della FA. L'International Normalized 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.

Dabigatran

Dronedarone aumenta l'esposizione a dabigatran (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili dati clinici per quanto riguarda la somministrazione concomitante di questo medicinale nei pazienti con fibrillazione atriale. La somministrazione concomitante non è raccomandata.

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

Gli inibitori delle monoammino ossidasi (MAO) potrebbero ridurre la clearance del metabolita attivo di dronedarone e quindi devono essere usati con cautela.

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.

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

Pazienti con intolleranza al galattosio

A causa della presenza di lattosio in questo medicinale, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo 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 deve prestare cautela nella somministrazione concomitante di beta-bloccanti o digitale.

Effetto di altri medicinali su MULTAQ

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 somministrazione concomitante 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 di MULTAQ su altri medicinali

Interazioni con medicinali metabolizzati dal CYP 3A4

- **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). Gli studi clinici non hanno evidenziato problemi relativi alla sicurezza quando dronedarone veniva somministrato in associazione con le statine metabolizzate dal CYP 3A4.

E' stata osservata una debole interazione tra dronedarone e statine trasportate da OATP come rosuvastatina (che ha determinato un aumento dell'esposizione media a rosuvastatina di 1,4 volte).

Poiché alte dosi di statine aumentano il rischio di miopatia, se ne deve considerare con cautela l'uso concomitante. 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).

- Sirolimus, tacrolimus

Dronedarone potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e un aggiustamento appropriato del dosaggio in caso di somministrazione concomitante 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, antidepressivi

- Beta-bloccanti

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 del 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.

- Dabigatran

Quando dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno è stato somministrato in concomitanza 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 somministrazione concomitante di questo medicinale nei pazienti con fibrillazione atriale. La somministrazione concomitante non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

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 Normalized 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 AIIRA (Antagonisti dei Recettori dell' Angiotensina-II)

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

Fertilità

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

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.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

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 con 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.

La valutazione dei fattori intrinseci quali genere o età sull'incidenza di qualsiasi reazione avversa emersa durante il trattamento ha mostrato un'interazione con il genere (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 MULTAQ 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, nausea e vomito, stanchezza e astenia.

b. Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 descrive le reazioni avverse associate al trattamento con dronedarone alla dose di 400 mg due volte al giorno in pazienti con FA e FLA classificate per sistemi e organi e in ordine decrescente di frequenza.

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 ($< 1/10.000$).

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Patologie del sistema nervoso			Disgeusia	Ageusia
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca congestizia (vedere sottoparagrafo c)	Bradycardia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			pneumopatia interstiziale compresa polmonite e fibrosi polmonare (vedere sottoparagrafo c)	
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea, dolori addominali, dispepsia		
Patologie epatobiliari		Esiti anormali dei test di funzionalità epatica		Danno epatocellulare, inclusa insufficienza

				epatica acuta potenzialment e 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

**(> 450 ms. maschi > 470 ms. femmine)

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

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).

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).

4.9 Sovradosaggio

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: antiaritmico, 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'eiezione 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.

Dati clinici

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.

Quattromilaseicentoventotto (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%).

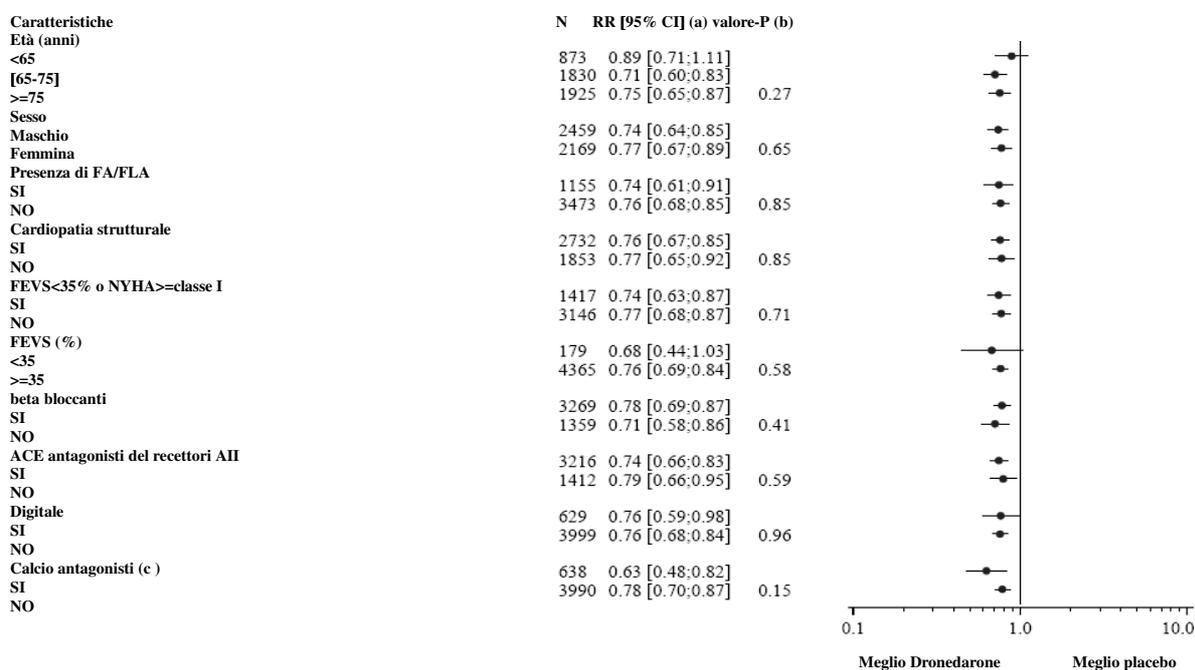
La maggior parte dei pazienti presentava ipertensione (86%) e cardiopatia strutturale (60%) (inclusa malattia coronarica: 30%; insufficienza cardiaca congestizia (CHF): 30%; FEVS $< 45\%$: 12%).

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 AIIIRA; beta bloccanti, digitale, statine, calcio antagonisti, diuretici) (vedere figura 1).

Figura 1 – Valutazione del rischio relativo (dronedaronone 400 mg due volte al giorno vs. placebo) con intervallo di confidenza al 95% secondo le caratteristiche iniziali selezionate – 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 cardiopatía 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

ricidiva 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. 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 l'ospedalizzazione, 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.

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 ≤ 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 (sommministrato 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 Cmax 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 Cmax 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 (Vss) varia da 1.200 a 1.400 l dopo somministrazione endovenosa (ev).

Metabolismo

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.

Genere

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.

Insufficienza epatica

Nei soggetti con insufficienza epatica moderata, l'esposizione alla frazione libera di dronedarone è aumentata di 2 volte; quella del metabolita attivo è ridotta del 47% (vedere paragrafo 4.2).

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

Insufficienza renale

Non è stato valutato l'effetto dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica di dronedarone in uno studio specifico. Non ci si aspetta che l'insufficienza 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/lucidante 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

- confezioni in blister opaco di PVC/Alluminio contenenti 20, 50, 60 compresse rivestite con film
- confezioni in blister opaco di PVC/Alluminio, divisibile per dose unitaria, 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-aventis
174, avenue de France
75013 Paris - 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

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>