

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

MULTAQ 400 mg comprimido revestido por película.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 400 mg de dronedarona (na forma de cloridrato).

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém também 41,65 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos brancos, de formato oblongo, com uma marcação de dupla onda gravada numa das faces e do código “4142” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

MULTAQ é indicado para a manutenção do ritmo sinusal após cardioversão bem sucedida em doentes adultos clinicamente estáveis com fibrilhação auricular (FA) paroxística ou persistente. Devido ao seu perfil de segurança (ver secções 4.3 e 4.4), MULTAQ só deve ser prescrito após terem sido considerados outros tratamentos alternativos.

MULTAQ não pode ser dado a doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda ou a doentes com episódios atuais ou anteriores de insuficiência cardíaca.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado apenas sob supervisão de um especialista (ver secção 4.4).

O tratamento com MULTAQ pode ser iniciado em regime de ambulatório.

O tratamento com antiarrítmicos de Classe I ou III (tais como a flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona) tem de ser interrompido antes de se dar início à administração de MULTAQ.

A informação disponível, acerca do momento ideal para trocar da amiodarona para o MULTAQ, é limitada. Deve ser considerado que a amiodarona pode ter uma duração de ação mais longa após descontinuação devido à sua longa semivida. Se estiver prevista uma troca, esta deverá ser feita sob supervisão de um especialista (ver secção 4.3 e 5.1).

#### Posologia

A dose recomendada em adultos é de 400 mg duas vezes ao dia. Deve ser tomado da seguinte forma

- um comprimido com a refeição da manhã e
- um comprimido com a refeição da noite.

Não deve tomar-se sumo de toranja conjuntamente com o MULTAQ (ver secção 4.5).

No caso de o doente falhar uma dose, a próxima dose deverá ser tomada à hora prevista habitualmente, não devendo o doente duplicar a dose.

### População pediátrica

A segurança e a eficácia de MULTAQ em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Idosos

A eficácia e a segurança foram comparáveis nos doentes idosos que não sofriam de outras doenças cardiovasculares e em doentes jovens. É necessário tomar precauções em doentes com idade  $\geq 75$  anos quando estão presentes comorbilidades (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1). Apesar de no decorrer de um estudo farmacocinético efetuado em indivíduos saudáveis, a exposição plasmática nos doentes idosos do sexo feminino se apresentar aumentada, não foi considerado necessário proceder-se a ajustes de dose (ver secções 5.1 e 5.2).

### Afeção Hepática

MULTAQ é contraindicado neste tipo de doentes uma vez que não existem dados disponíveis sobre a administração em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3 e 4.4). Não é necessário efetuar ajuste da dose no caso de doentes com afeção hepática ligeira ou moderada (ver secção 5.2).

### Afeção Renal

O MULTAQ está contraindicado em doentes com afeção renal grave (valores de depuração da creatinina (CrCl)  $<30$  ml/min) (ver secção 4.3). Não é necessário o ajuste posológico noutros doentes com afeção renal (ver secções 4.4 e 5.2).

### Modo de administração

Via oral.

Recomenda-se engolir o comprimido inteiro com um copo de água durante uma refeição. O comprimido não pode ser dividido em doses iguais.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Bloqueio aurículo-ventricular de segundo- ou terceiro- grau, bloqueio completo de ramo, bloqueio distal, disfunção do nódulo sinusal, defeitos na condução auricular, ou síndrome do nódulo sinusal (exceto quando utilizado conjuntamente com um pacemaker funcionante)
- Bradicardia  $<50$  batimentos por minuto (bpm)
- FA permanente com uma duração de FA  $\geq 6$  meses (ou de duração desconhecida) e tentativas de restabelecimento do ritmo sinusal, já desconsideradas pelo médico.
- Doentes com condições hemodinâmicas instáveis.
- História de, ou com insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda
- Doentes com toxicidade hepática e pulmonar, relacionado com o uso anterior de amiodarona
- A administração concomitante com inibidores potentes do citocromo P 450 (CYP) 3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona e ritonavir (ver secção 4.5)
- Medicamentos indutores de *torsades de pointes* tais como as fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepressivos tricíclicos, terfenadina e certos macrólidos orais (tais como a eritromicina), antiarrítmicos da Classe I e III) (ver secção 4.5)
- Intervalo QTc calculado pela fórmula de Bazett  $\geq 500$  milisegundos
- Afeção hepática grave
- Afeção renal grave (CrCl  $<30$  ml/min)
- A administração concomitante com dabigatran

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

É recomendada uma monitorização cuidadosa durante a administração de dronedarona, através da avaliação regular das funções cardíaca, hepática e pulmonar (ver em baixo). No caso recorrência de

FA, deve-se-á considerar a descontinuação da dronedarona. Se durante o tratamento com dronedarona, o doente desenvolver alguma das condições que possam conduzir a uma contraindicação mencionada na secção 4.3, o tratamento deve ser interrompido. É necessária monitorização aquando da coadministração com medicamentos como a digoxina e anticoagulantes.

#### Doentes que desenvolvem FA permanente durante o tratamento

Um estudo clínico em doentes com FA permanente (FA há pelo menos 6 meses) e fatores de risco cardiovasculares, foi terminado prematuramente devido a um excesso de morte cardiovascular, AVC e insuficiência cardíaca nos doentes a tomar MULTAQ (ver secção 5.1). Recomenda-se a realização de ECGs em série, pelo menos de 6 em 6 meses. Se os doentes tratados com MULTAQ desenvolverem FA permanente, o tratamento com MULTAQ deve ser descontinuado.

#### Doentes com história de ou com insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda

O MULTAQ está contraindicado em doentes com condições hemodinâmicas instáveis, com história de ou com insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda (ver secção 4.3).

O doentes devem ser avaliados cuidadosamente para sintomas de Insuficiência Cardíaca Congestiva. Foram notificados espontaneamente casos de insuficiência cardíaca recente ou o seu agravamento durante o tratamento com MULTAQ. Os doentes deverão ser aconselhados a consultar o seu médico se desenvolverem ou tiverem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, tais como aumento de peso, edema dependente ou aumento de dispneia. Se a insuficiência cardíaca se desenvolver o tratamento com MULTAQ deve ser descontinuado.

Os doentes devem ser seguidos quanto ao desenvolvimento de disfunção sistólica ventricular esquerda durante o tratamento. Se se desenvolver disfunção sistólica ventricular esquerda, o tratamento com MULTAQ deve ser descontinuado.

#### Doentes com doença arterial coronária

É necessária precaução em doentes com doenças arterial coronária.

#### Idosos

É necessária precaução em doentes idosos com idade  $\geq 75$  anos com múltiplas comorbilidades (ver secção 4.2 e 5.1).

#### Lesão Hepática

Foram notificadas lesões hepatocelulares, incluindo insuficiência hepática aguda potencialmente fatal, em doentes tratados com MULTAQ após a sua comercialização. Deverão ser realizados testes à função hepática antes do início do tratamento com dronedarona, após uma semana e após um mês do início do tratamento e repetidos mensalmente durante seis meses, aos 9 e aos 12 meses, e depois periodicamente.

Se os níveis de ALT (alanina aminotransferase) estiverem aumentados  $\geq 3 \times$  o limite superior do normal, os níveis de ALT devem ser reavaliados dentro de 48 a 72 horas. Se os níveis de ALT se confirmarem  $\geq 3 \times$  o limite superior normal, o tratamento com dronedarona deve ser suspenso. Deve ser realizada uma investigação apropriada e uma observação rigorosa dos doentes até normalização da ALT.

Os doentes devem notificar imediatamente ao seu médico qualquer sintoma de uma potencial lesão hepática (tais como novo início de dor abdominal continuada, anorexia, náuseas, vómitos, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escura ou prurido).

#### Gestão do aumento da creatinina plasmática

Observou-se um aumento da creatinina plasmática (aumento médio de 10  $\mu\text{mol/L}$ ) tanto em indivíduos saudáveis como em doentes na sequência da administração de 400 mg de dronedarona, duas vezes por dia. Na maioria dos doentes este aumento ocorre logo após o início do tratamento, atingindo um planalto após 7 dias. Recomenda-se medir as concentrações plasmáticas de creatinina antes de, e 7 dias após, o início da dronedarona. Caso se verifique um aumento na creatinínemia, a creatinina sérica deve ser reavaliada novamente após 7 dias. Se não for observado um aumento da creatinénia, este valor deverá ser utilizado como o novo valor de referência base tendo em conta que tal é esperado com

a utilização da dronedarona. Se a creatinina sérica continuar a aumentar, então deverão ser realizadas mais investigações e descontinuar o tratamento.

Um aumento da creatinínemia não deve conduzir necessariamente à descontinuação do tratamento com inibidores da ECA ou com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAII).

Foram notificados, em estudos pós-marketing, aumentos superiores da creatinina após o início do tratamento com dronedarona possivelmente devido à hipoperfusão secundária ao desenvolvimento de CHF (azotémia pré-renal). Recomenda-se a monitorização da função renal periodicamente e considerar fazer novas investigações, conforme necessário.

#### Desequilíbrio eletrolítico

Dado que nos doentes com hipocaliemia os medicamentos antiarrítmicos podem não ser eficazes, ou demonstrar serem arritmogénicos, qualquer deficiência dos níveis de potássio ou de magnésio deverá ser corrigida antes de ser iniciada a terapia com dronedarona, bem como enquanto a mesma se encontra em curso.

#### Prolongamento do intervalo QT

A ação farmacológica da dronedarona poderá induzir um prolongamento moderado do intervalo QTc calculado pela fórmula de Bazett (cerca de 10 mseg), relacionado com o prolongamento da repolarização. Estas alterações não refletem a existência de toxicidade, dado que estão relacionadas com o efeito terapêutico da dronedarona. É recomendável efetuar um acompanhamento durante o tratamento, incluindo a realização de ECG (eletrocardiograma). A dronedarona deve ser interrompida no caso de o intervalo QTc calculado pela fórmula de Bazett ser  $\geq 500$  milisegundos (ver secção 4.3). Com base na experiência clínica, a dronedarona apresenta um baixo efeito pró-arrítmico, tendo demonstrado no estudo ATHENA uma diminuição na morte por causas arrítmicas (ver secção 5.1). No entanto, poderão ocorrer efeitos pró-arrítmicos em situações particulares, tais como no caso de utilização concomitante de medicamentos predisponentes à ocorrência de arritmia e/ou de desequilíbrios eletrolíticos (ver secções 4.4 e 4.5).

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Durante a experiência pós-marketing foram notificados casos de doença intersticial pulmonar incluindo pneumonite e fibrose pulmonar. O aparecimento de dispneia e tosse não produtiva pode estar relacionado com toxicidade pulmonar pelo que os doentes devem ser avaliados clinicamente. O tratamento deve ser descontinuado caso se confirme a toxicidade pulmonar.

#### Interações (ver secção 4.5)

##### *Digoxina*

A administração de dronedarona em doentes que estão a tomar digoxina vai provocar um aumento na concentração plasmática de digoxina e assim acelerar o aparecimento de sintomas e sinais associados à toxicidade da digoxina. Recomenda-se a monitorização clínica, por ECG, e biológica, devendo a dose de digoxina ser reduzida para metade. Também é possível um efeito sinérgico na frequência cardíaca e condução aurículo-ventricular.

A coadministração de *bloqueadores beta* ou de *antagonistas do cálcio com efeito depressor nos nódulos sinusal e aurículo-ventricular* deve ser efetuada com precaução. Estes medicamentos devem ser iniciados em baixas doses e a titulação deve ser efetuada apenas após avaliação por ECG. Em doentes que já tomem antagonistas do cálcio ou betabloqueadores aquando do início do tratamento com dronedarona, deve ser realizado um ECG e ajustar a dose, se necessário.

##### *Anticoagulação*

Os doentes devem ser anticoagulados de acordo com as recomendações clínicas para a FA. Nos doentes que tomam antagonistas da vitamina K, a Razão Normalizada Internacional (INR) deve ser monitorizada cuidadosamente após início do tratamento com dronedarona, conforme a sua rotulagem.

Os *indutores potentes do CYP3A4*, como por exemplo a rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína ou Hipericão não são recomendáveis.

Os *inibidores das MAO* podem diminuir a depuração do metabolito ativo da dronedarona e portanto, deverão ser utilizados com precaução.

As *estatinas* devem ser utilizadas com precaução. Devem considerar-se baixas doses de estatinas iniciais e de manutenção, bem como efetuar a monitorização dos sinais clínicos de toxicidade muscular.

Os doentes devem ser advertidos para evitar bebidas contendo *sumo de toranja* enquanto se encontrarem a tomar dronedarona.

#### Lactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência da lactase de Lapp ou de má-absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A dronedarona é maioritariamente metabolizada pelo CYP 3A4 (ver secção 5.2).

Consequentemente, os inibidores e indutores do CYP 3A4 apresentam um potencial de interação com a dronedarona. A dronedarona é um inibidor moderado do CYP 3A4, um inibidor ligeiro do CYP 2D6 e um forte inibidor das glicoproteínas-P (gp-P). Consequentemente, a dronedarona possui um potencial de interação com medicamentos que sejam substratos das glicoproteínas-P, do CYP 3A4 ou do CYP 2D6. A dronedarona e/ou os seus metabolitos têm também demonstrado *in vitro* a inibição do transporte proteico das famílias do Transportador Aniónico Orgânico (OAT); do Polipéptido Transportador Aniónico Orgânico (OATP) e do Transportador Catiónico Orgânico (OCT). A dronedarona não apresenta um potencial significativo de inibição do CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 e do CYP 2B6.

É também previsível a ocorrência de potenciais interações farmacodinâmicas com bloqueadores beta, antagonistas do cálcio e digitálicos.

#### Medicamentos indutores de *torsades de pointes*

Devido ao potencial risco arritmogénico, são contraindicados os medicamentos indutores de *torsades de pointes*, como é o caso das fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepressivos tricíclicos, alguns macrólidos orais (tais como a eritromicina), terfenadina (ver secção 4.3). Deve também ter-se precaução relativamente à administração conjunta com bloqueadores beta ou digoxina.

#### Efeito de outros medicamentos no MULTAQ

##### *Inibidores potentes do CYP 3A4*

A administração repetida de doses diárias de 200 mg de cetoconazol resultou num aumento na exposição à dronedarona de 17-vezes. Consequentemente, é contraindicada a utilização concomitante de cetoconazol, bem como de outros inibidores potentes do CYP 3A4, tais como o itraconazol, voriconazol, pozaconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina ou nefazodona (ver secção 4.3).

##### *Inibidores fracos/moderados do CYP 3A4*

###### *Eritromicina*

A eritromicina, um macrólido oral, pode induzir *torsades de pointes* e, como tal, é contraindicada (ver secção 4.3). Doses repetidas de eritromicina (500 mg três vezes por dia durante 10 dias) resultaram num aumento no estado estacionário da exposição à dronedarona de 3,8-vezes.

##### *Antagonistas do cálcio*

Os antagonistas do cálcio, diltiazem e verapamil, são substratos e/ou inibidores moderados do CYP 3A4. Adicionalmente, devido às suas propriedades relacionadas com a diminuição da frequência cardíaca, o verapamil e o diltiazem apresentam um potencial de interação do ponto de vista farmacocinético com a dronedarona.

A administração repetida de doses de diltiazem (240 mg duas vezes por dia), verapamil (240 mg uma vez por dia) e nifedipina (20 mg duas vezes por dia) resultou, respetivamente, num aumento da exposição à dronedarona de 1,7-, 1,4- e 1,2-vezes. Os antagonistas do cálcio também tiveram a sua exposição aumentada pela dronedarona (400 mg duas vezes por dia) (verapamil 1,4-vezes e nisoldipina 1,5-vezes). Nos estudos clínicos, foram administrados antagonistas do cálcio concomitantemente com dronedarona a 13% dos doentes. Não se verificou um aumento do risco de hipotensão, bradicardia e insuficiência cardíaca.

Em geral, devido à interação farmacocinética e de possíveis interações farmacodinâmicas, os antagonistas do cálcio com efeitos depressores dos nódulos sinusal e aurículo-ventricular, tais como o verapamil e o diltiazem, quando associados à dronedarona devem ser utilizados com precaução. Os medicamentos devem ser iniciados com baixas doses e a titulação superior deve ser efetuada apenas após a avaliação eletrocardiográfica no caso de doentes que já se encontrem a tomar antagonistas do cálcio quando iniciam o tratamento com dronedarona. No caso de doentes que já se encontrem a tomar antagonistas do cálcio quando iniciam o tratamento com dronedarona, deve ser efetuado um ECG e, se necessário, efetuar-se o ajuste de dose de antagonistas de cálcio (ver secção 4.4).

#### *Outros inibidores fracos/moderados do CYP 3A4*

Do ponto de vista farmacocinético também é provável que outros inibidores moderados do CYP3A4, possam aumentar a exposição à dronedarona.

#### *Indutores do CYP 3A4*

A administração de rifampicina (600 mg uma vez por dia) diminuiu a exposição à dronedarona em 80% sem qualquer alteração significativa na exposição do seu metabolito ativo. Consequentemente, a coadministração de rifampicina e outros indutores potentes do CYP 3A4, tais como o fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, ou Hiperião não são recomendáveis, uma vez que provocam uma diminuição da exposição à dronedarona.

#### *Inibidores das MAO*

Num estudo *in vitro* as MAO contribuíram para o metabolismo do metabolito ativo da dronedarona. A relevância clínica desta observação não é conhecida (ver secções 4.4 e 5.2).

#### Efeito do MULTAQ nos outros medicamentos

##### *Interação com medicamentos metabolizados pelo CYP 3A4*

- Estatinas

A dronedarona pode aumentar a exposição às estatinas que sejam substratos do CYP 3A4 e/ou da gp-P. A dronedarona (400 mg duas vezes ao dia) aumentou respetivamente em 4-vezes a exposição à sinvastatina e em 2-vezes à sinvastatina ácida. É previsível que a dronedarona possa também aumentar a exposição à lovastatina dentro da mesma amplitude do que se verifica com a sinvastatina ácida. Verificou-se uma interação fraca entre a dronedarona e a atorvastatina (que resultou num aumento médio de 1,7-vezes na exposição à atorvastatina). Houve uma interação fraca entre a dronedarona e as estatinas transportadas pelo OATP, tais como a rosuvastatina (que resultou num aumento médio de 1,4-vezes na exposição à rosuvastatina).

No decorrer dos ensaios clínicos, não se evidenciaram quaisquer preocupações relativas à segurança aquando da administração concomitante da dronedarona com estatinas metabolizadas pelo CYP 3A4. No entanto, foram relatados espontaneamente, casos de rabdomiólise quando a dronedarona foi administrada em combinação com uma estatina (sinvastatina, em particular) e portanto a utilização concomitante com estatinas deve ser efetuada com precaução.

Devem considerar-se doses iniciais e de manutenção baixas, de acordo com as recomendações da rotulagem da estatina, bem como efetuar a monitorização de sinais de toxicidade muscular nos doentes (ver secção 4.4).

- Antagonistas do cálcio

A interação da dronedarona com os antagonistas do cálcio encontra-se descrita acima. (ver secção 4.4).

- Imunosuppressores

A dronedarona poderá aumentar as concentrações plasmáticas dos imunosuppressores (tacrolimus, sirolimus, everolimus e ciclosporina). No caso de administração concomitante de dronedarona,

recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas e um ajuste de dose apropriado destes medicamentos.

- **Contracetivos orais**

Não foi observado diminuição do etinilestradiol e do levonorgestrel em indivíduos saudáveis a tomar dronedarona (800 mg duas vezes ao dia) concomitantemente com contracetivos orais.

*Interação com medicamentos metabolizados pelo CYP 2D6: bloqueadores beta, antidepressivos*

- **Bloqueadores beta**

O Sotalol tem de ser interrompido antes de iniciar MULTAQ (ver secções 4.2 e 4.3). Os bloqueadores beta que são metabolizados pelo CYP 2D6 podem ter a sua exposição aumentada pela dronedarona. Adicionalmente, os bloqueadores beta apresentam um potencial de interação do ponto de vista farmacodinâmico com a dronedarona. A administração diária de 800 mg de dronedarona aumentou em 1,6-vezes a exposição ao metoprolol e em 1,3-vezes a exposição ao propranolol (i.e. muito inferior à diferença de 6-vezes observada entre os metabolizadores fracos e os extensos do CYP 2D6). Nos estudos clínicos, observou-se mais frequentemente a ocorrência de bradicardia quando a dronedarona foi administrada em associação com bloqueadores beta.

Devido à interação farmacocinética e à possibilidade de interação farmacodinâmica, os bloqueadores beta devem ser utilizados com precaução quando são administrados concomitantemente com a dronedarona. Estes medicamentos devem ser iniciados com baixas doses e a titulação superior deve ser efetuada apenas após uma avaliação eletrocardiográfica. Deve ser efetuado um ECG e, se necessário, efetuar-se o ajuste da dose do bloqueador beta no caso dos doentes que já se encontram a tomar bloqueadores beta quando iniciam a terapêutica com dronedarona (ver secção 4.4).

- **Antidepressivos**

Dado que a dronedarona é um fraco inibidor do CYP 2D6 em seres humanos, é previsível que tenha uma interação limitada com os medicamentos antidepressivos metabolizados pelo CYP 2D6.

*Interação do substrato da gp-P*

- **Digoxina**

A administração de dronedarona (400 mg duas vezes ao dia) aumentou em 2,5-vezes a exposição à digoxina, através da inibição do transportador da gp-P. Adicionalmente, os digitálicos apresentam um potencial de interação com a dronedarona do ponto de vista farmacodinâmico. É possível que ocorra um efeito sinérgico na frequência cardíaca e na condução aurículo-ventricular. Nos estudos clínicos, quando a dronedarona foi administrada concomitantemente com digitálicos, observou-se a ocorrência de um aumento dos níveis dos digitálicos e/ou de distúrbios gastrointestinais, indicadores de toxicidade por digitálicos.

A dose de digoxina deve ser reduzida em aproximadamente 50%, os níveis plasmáticos de digoxina devem ser rigorosamente monitorizados, sendo recomendável efetuar a monitorização clínica e monitorização por ECG.

- **Dabigatrano**

Quando o dabigatrano etexilato 150 mg uma vez ao dia é administrado concomitantemente com dronedarona 400 mg duas vezes ao dia, a AUC<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> do dabigatrano foram aumentados em 100% e 70%, respetivamente. Não existem dados clínicos disponíveis sobre a administração concomitante destes medicamentos em doentes com FA. A administração concomitante destes medicamentos é contraindicada (ver secção 4.3).

*Interação com a varfarina e o losartan (substratos do CYP 2C9)*

- **Varfarina e outros antagonistas da vitamina K**

A dronedarona (600 mg duas vezes ao dia) provocou um aumento de 1,2-vezes da S-varfarina sem provocar qualquer alteração na R-varfarina e apenas um aumento de 1,07 na Razão Normalizada Internacional (INR).

No entanto, nos doentes que tomam anticoagulantes orais foram notificados aumentos clinicamente significativos da INR ( $\geq 5$ ) normalmente na 1ª semana após o início da dronedarona.

Consequentemente, nos doentes que tomam antagonistas da vitamina K, conforme está na sua rotulagem, a INR deve ser cuidadosamente monitorizada após o início da dronedarona.

- Losartan e outros ARAIIs (Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II)

Não foi observada qualquer interação entre a dronedarona e o losartan, não sendo de esperar a ocorrência de interação entre a dronedarona e outros ARAIIs (Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II).

#### *Interação com a teofilina (substratos do CYP 1A2)*

A administração de 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia não provocou um aumento no estado estacionário da exposição à teofilina.

#### *Interação com a metformina (substratos OCT1 e OCT2)*

Não foi observada interação entre a dronedarona e metformina, um substrato dos OCT1 e OCT2.

#### *Interação com omeprazol (substrato CYP 2C19)*

A dronedarona não afeta a farmacocinética do omeprazole, um substrato do CYP 2C19.

#### *Interação com clopidogrel*

A dronedarona não afeta a farmacocinética do clopidogrel e do seu metabolito ativo.

#### *Outras informações*

A administração de pantoprazol (40 mg uma vez ao dia), um medicamento que aumenta o pH gástrico sem provocar qualquer efeito no citocromo P450, não interagiu com a farmacocinética da dronedarona de uma forma significativa.

#### Sumo de toranja (inibidor do CYP 3A4)

A toma de doses repetidas de 300 ml de sumo de toranja três vezes ao dia resultou num aumento da exposição à dronedarona de 3 vezes. Consequentemente, os doentes devem ser aconselhados a evitar bebidas contendo sumo de toranja enquanto estiverem a tomar dronedarona (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres em idade fértil e Gravidez

Não existem dados, ou estes são limitados, acerca da utilização da dronedarona em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

MULTAQ não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos.

### Amamentação

Desconhece-se se a dronedarona e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos em animais revelaram a excreção de dronedarona e dos seus metabolitos no leite. Um risco para os recém-nascidos/crianças não pode ser excluído.

A decisão deverá ser feita entre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstinência da terapêutica com MULTAQ, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

A dronedarona não revelou alterar a fertilidade em estudos com animais.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

MULTAQ tem pouca ou nenhuma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, a capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ser afetada por reações adversas tal como a fadiga.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A avaliação da ação de fatores intrínsecos como o género ou idade na incidência de quaisquer reações adversas resultantes do tratamento, demonstraram a existência de uma interação com o género dos indivíduos (doentes do sexo feminino) e a incidência de qualquer reação adversa e de reações adversas graves.

Nos estudos clínicos, a descontinuação prematura devido a reações adversas ocorreu em 11,8% dos doentes tratados no grupo da dronedarona e em 7,7% do grupo tratado com placebo. As razões mais comuns para a descontinuação da terapia com MULTAQ prenderam-se com distúrbios gastrointestinais (3.2% dos doentes *versus* 1.8% no grupo placebo).

As reações adversas mais frequentemente observadas nos 5 estudos com a administração de 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia foram diarreia, náusea e vômitos, fadiga e astenia.

##### Lista tabelar de reações adversas

O perfil de segurança referente à administração de 400 mg de dronedarona duas vezes por dia em doentes com fibrilhação auricular (FA) ou *flutter* auricular (FLA) tem por base os 5 estudos controlados por placebo, nos quais foram aleatorizados um total de 6.285 doentes (3.282 doentes receberam 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia e 2.875 receberam placebo).

O tempo médio da exposição nestes estudos foi de 13 meses. No estudo ATHENA, o tempo máximo de acompanhamento foi de 30 meses. Foram também identificadas algumas reações adversas durante a farmacovigilância após a comercialização.

As reações adversas estão apresentadas por classe de sistema de órgãos.

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

*Tabela 1: Reações adversas*

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frequentes</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Pouco frequentes</b> ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	<b>Raros</b> ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				Reações anafiláticas incluindo angioedema
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			Disgeusia	Ageusia
<b>Cardiopatias</b>	Insuficiência cardíaca congestiva (ver abaixo)	Bradycardia (ver secções 4.3 e 4.4)		
<b>Vasculopatias</b>				Vasculite, incluindo vasculite leucocitoclástica

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b> (≥1/10)	<b>Frequentes</b> (≥1/100 a <1/10)	<b>Pouco frequentes</b> (≥1/1.000 a < 1/100)	<b>Raros</b> (≥1/10.000 a < 1/1.000)
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Doença intersticial pulmonar incluindo pneumonite e fibrose pulmonar (ver abaixo)	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Diarreia Vômitos Náuseas Dor abdominal Dispepsia		
<b>Afeções Hepatobiliares</b>		Alterações nos testes da função hepática		Lesões hepatocelulares, incluindo insuficiência hepática aguda potencialmente fatal (ver secção 4.4)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupções cutâneas (incluindo erupção macular, maculo-papular generalizada) Prurido	Eritemas (incluindo eritema e erupção cutânea eritematosa) Eczema Reação de fotossensibilidade Dermatite alérgica Dermatite	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga Astenia		
<b>Exames complementares</b>	Aumento da creatinina plasmática*  Prolongamento do intervalo QTc calculado pela fórmula de Bazett #			

\* ≥10% cinco dias após o início do tratamento (ver secção 4.4)

# >450 msec no sexo masculino >470 msec no sexo feminino (ver secção 4.4)

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Nos 5 ensaios controlados com placebo, casos de insuficiência cardíaca congestiva ocorreram no grupo com dronedarona em taxas comparáveis ao grupo com placebo (muito frequente, 11,2% versus 10,9%). Esta taxa deve ser considerada no contexto da elevada incidência de base de insuficiência cardíaca congestiva em doentes com fibrilhação auricular. Casos de insuficiência cardíaca congestiva também foram notificados na experiência após a comercialização (frequência desconhecida) (ver secção 4.4).

Nos 5 estudos controlados com placebo, 0,6% dos doentes no grupo da dronedarona apresentavam eventos pulmonares versus 0,8% dos doentes a receber placebo. Durante a experiência pós-marketing, foram notificados casos de doença intersticial pulmonar incluindo pneumonite e fibrose pulmonar (de frequência desconhecida). Um número de doentes tinha sido exposto anteriormente à amiodarona (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

Desconhece-se se a dronedarona e/ou os seus metabolitos podem ser removidos por diálise (hemodiálise, diálise peritoneal, ou hemofiltração).

Não está disponível qualquer antídoto específico. Em caso de sobredosagem, o tratamento de suporte deve ser orientado para o alívio da sintomatologia.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: terapêutica cardíaca, antiarrítmico classe III, código ATC: C01BD07

#### Mecanismo de ação

Dependendo do modelo utilizado, em animais, a dronedarona previne a ocorrência de fibrilhação auricular ou restaura o ritmo sinusal normal. Em diversos modelos animais demonstra também um efeito preventivo da taquicardia e fibrilhação ventriculares. Estes efeitos resultam provavelmente das suas propriedades eletrofisiológicas pertencentes a todas as quatro classes de Vaughan-Williams. A dronedarona é um bloqueador multicanal, que inibe as correntes de potássio (incluindo IK(Ach), IKur, IKr, IKs) prolongando assim o potencial de ação no músculo cardíaco e os períodos refratários (Classe III). Possui também uma ação inibitória sobre as correntes de sódio (Classe Ib) e de cálcio (Classe IV). Não possui uma ação antagonista competitiva das atividades adrenérgicas (Classe II).

#### Propriedades farmacodinâmicas

Em modelos animais, a dronedarona reduz a frequência cardíaca. Prolonga a duração do ciclo Wenckebach e dos intervalos AH-, PQ-, QT-; sem efeito marcado ou com um ligeiro aumento nos intervalos QTc-, e sem qualquer alteração nos intervalos HV- e QRS-. Aumenta o período refratário efetivo (PRE) da aurícula e nódulo aurículo-ventricular e o PRE ventricular foi ligeiramente prolongado, com um grau mínimo de dependência reversa da frequência.

A dronedarona diminui a pressão sanguínea arterial e a contractilidade miocárdica (dP/dt max) sem qualquer alteração da fração de ejeção ventricular esquerda, reduzindo também o consumo em oxigénio do miocárdio.

A dronedarona possui propriedades vasodilatadoras, nas artérias coronárias (relacionadas com a ativação da via do óxido nítrico) e nas artérias periféricas.

A dronedarona apresenta efeitos antiadrenérgicos indiretos, bem como um efeito antagonista parcial da estimulação adrenérgica. Reduz a pressão sanguínea alfa-adrenérgica como resposta à epinefrina e a expressão dos recetores beta 1 e beta 2 como resposta ao isoproterenol.

#### Eficácia clínica e segurança

##### *Redução do risco de hospitalização relacionada com a FA*

No ATHENA, um estudo multicêntrico, multinacional, duplamente cego e aleatorizado controlado por placebo, foi demonstrada a eficácia da dronedarona na redução da hospitalização relacionada com FA em doentes com FA ou com historial de FA e com fatores de risco associados.

Os doentes deveriam ter pelo menos um fator de risco (incluindo a idade, hipertensão, diabetes, ter sofrido anteriormente um acidente vascular cerebral, diâmetro auricular esquerdo  $\geq 50$  mm ou FEVE  $< 0,40$ ) em associação com FA/AFL e ritmo sinusal, ambos documentados no decorrer dos últimos 6 meses. Não foram incluídos os doentes que receberam dronedarona nas 4 semanas que antecederam a aleatorização. Os doentes podiam estar em processo de FA/AFL ou em ritmo sinusal após conversão espontânea ou na sequência de quaisquer procedimentos.

Foram aleatorizados quatro mil seiscentos e vinte e oito doentes (4.628) tendo estes sido tratados durante um máximo de 30 meses (mediana do tempo de acompanhamento: 22 meses) ou com 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia (2.301 doentes) ou com placebo (2.327 doentes), para além da sua terapia convencional que incluía bloqueadores beta (71%), inibidores da ECA ou ARAII (69%), digitálicos (14%), antagonistas do cálcio (14%), estatinas (39%), anticoagulantes orais (60%), terapêutica antiagregante crónica (6%) e/ou diuréticos (54%).

O objetivo primário deste estudo era o tempo até à primeira hospitalização devido a causas cardiovasculares ou a morte por qualquer causa.

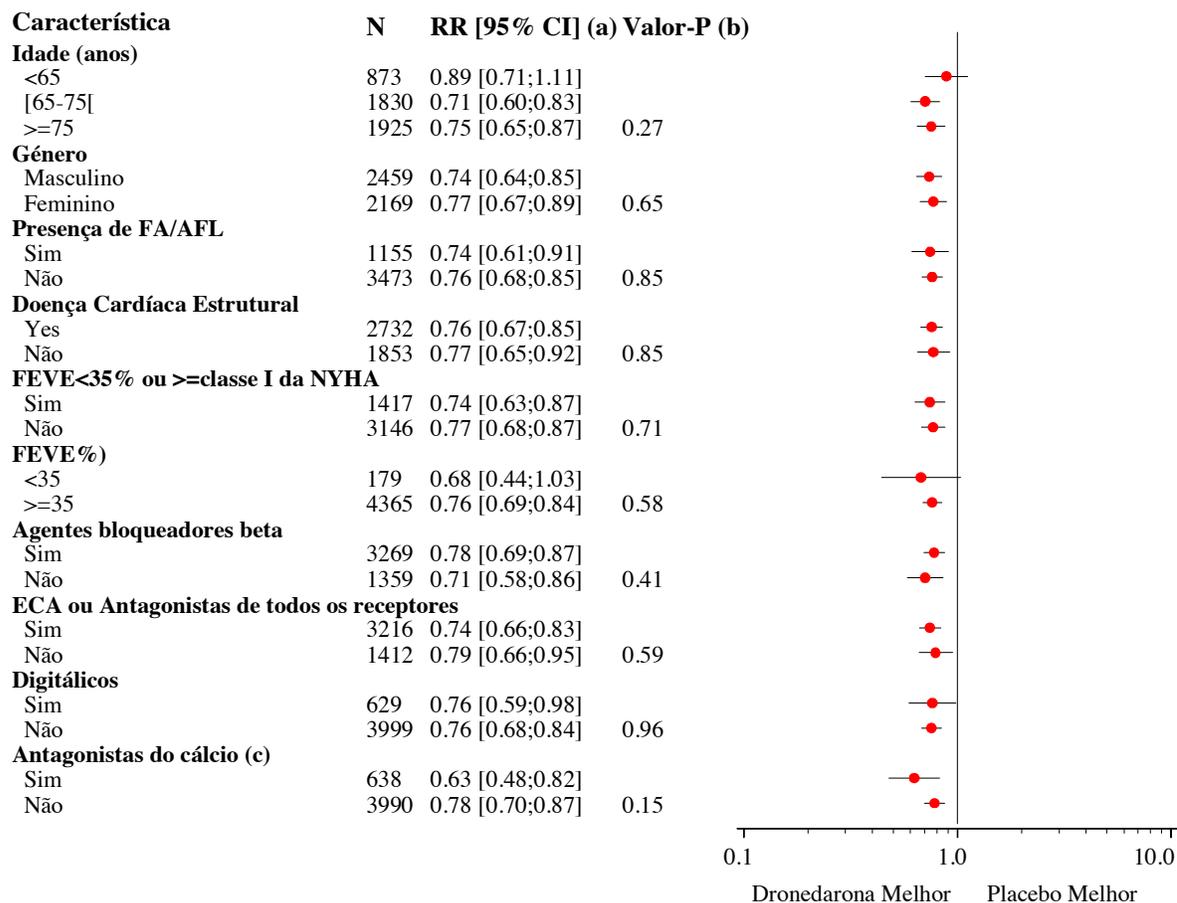
A idade dos doentes variou entre os 23 e os 97 anos, tendo 42% dos doentes mais de 75 anos de idade. Quarenta e sete por cento (47%) dos doentes eram do sexo feminino e a maioria eram Caucasianos (89%).

A maioria tinha hipertensão (86%) e doença cardíaca estrutural (60%) (incluindo doença arterial coronária: 30%; insuficiência cardíaca congestiva (ICC): 30%; FEVE  $< 45\%$ : 12%). Vinte e cinco por cento (25%) apresentavam FA no início do estudo.

Comparativamente com o placebo a dronedarona reduziu em 24,2% a incidência de hospitalização por acontecimentos cardiovasculares ou morte por qualquer causa ( $p < 0,0001$ ).

A redução da hospitalização por causas cardiovasculares ou da morte por qualquer causa foi consistente em todos os sub-grupos, independentemente das características de base ou dos medicamentos (inibidores da ACE ou ARAIIs; bloqueadores beta, digitálicos, estatinas, antagonistas do cálcio, diuréticos) (ver figura 1).

**Figura 1** – Estimativas do risco relativo (dronedarona 400 mg duas vezes ao dia *versus* placebo) com intervalos de confiança de 95% de acordo com as características iniciais selecionadas primeira hospitalização devido a causas cardiovasculares ou a morte por qualquer causa.



a Determinado a partir do modelo de regressão de Cox

b valor de P para a interação entre as características iniciais e o tratamento efetuado com base no modelo de regressão de Cox.

c Antagonistas do cálcio com efeitos de diminuição da frequência cardíaca restringidos ao diltiazem, verapamil e bepridil

Foram obtidos resultados semelhantes na incidência da hospitalização por causas cardiovasculares, com uma redução de risco de 25,5% ( $p < 0,0001$ ).

No decorrer deste estudo o número de mortes por qualquer causa foi comparável entre os grupos em que foi administrada dronedarona (116/2.301) e os grupos em que foi administrado placebo (139/2.327).

#### *Manutenção do ritmo sinusal*

Nos estudos EURIDIS e ADONIS, foram aleatorizados um total de 1.237 doentes com um episódio anterior de FA ou de FLA, tratados num contexto de ambulatório ou com 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia ( $n = 828$ ) ou com placebo ( $n = 409$ ), para além das terapias convencionais (que incluíam anticoagulantes orais, bloqueadores beta, inibidores da ECA ou ARAIIs, agentes antiplaquetários crónicos, diuréticos, estatinas, digitálicos e antagonistas do cálcio). Os doentes tiveram pelo menos um episódio de FA/FLA documentado por ECG durante os últimos 3 meses, estiveram em ritmo sinusal durante pelo menos uma hora e foram acompanhados durante 12 meses. Nos doentes aos quais seria administrada amiodarona, teve de efetuar-se um ECG cerca de 4 horas após a primeira administração, de forma a verificar a boa tolerabilidade do fármaco. Outros medicamentos antiarrítmicos tiveram de ser retirados pelo menos durante 5 semividas plasmáticas antes da primeira administração.

A idade dos doentes variava entre os 20 e os 88 anos, tratando-se na sua maioria de doentes Caucásicos (97%), do sexo masculino (69%). As comorbilidades mais comuns foram a hipertensão (56,8%) e a doença coronária estrutural (41,5%) incluindo doença cardíaca coronária (21,8%).

Nos dados combinados dos estudos EURIDIS e ADONIS, bem como nos ensaios individuais, a dronedarona atrasou de forma consistente a tempo até à primeira recorrência de FA/AFL (objetivo primário). Comparativamente com o placebo, a dronedarona diminuiu em 25% o risco de primeira recorrência de FA/AFL durante os 12-meses em que o estudo decorreu ( $p = 0,00007$ ). A mediana do tempo decorrido entre a aleatorização e a primeira recorrência de FA/AFL no grupo da dronedarona foi de 116 dias, i.e. 2,2-vezes mais prolongado do que no grupo do placebo (53 dias).

O estudo DIONYSOS comparou a eficácia e segurança da dronedarona (400 mg duas vezes ao dia) *versus* a amiodarona (600 mg diários durante 28 dias, seguidos depois de 200 mg diários nos dias subsequentes) durante 6 meses. Foram aleatorizados um total de 504 doentes com FA documentada, 249 receberam dronedarona e 255 receberam amiodarona. Os doentes tinham idades compreendidas dos 28 aos 90 anos, 49% tinham mais de 65 anos. A incidência do objetivo primário de eficácia definido como a primeira recorrência de FA ou a descontinuação do estudo deste fármaco devido a intolerância ou falta de eficácia aos 12 meses foi de 75% no grupo da dronedarona e de 59% no grupo da amiodarona (taxa de risco = 1,59, valor-logarítmico de  $p < 0,0001$ ). A recorrência de FA foi respetivamente de 63,5% vs 42%. As recorrências de FA (incluindo ausência de conversão) foram mais frequentes no grupo da dronedarona, enquanto que as descontinuações prematuras do estudo do fármaco devido a intolerância foram mais frequentes no grupo da amiodarona. A incidência do objetivo primário de segurança, definido como a ocorrência de acontecimentos específicos da tiroide, hepáticos, pulmonares, neurológicos, cutâneos, oculares ou gastrointestinais ou a descontinuação prematura do estudo do fármaco na sequência de qualquer efeito adverso apresentou uma redução de 20% no grupo da dronedarona, comparativamente com o grupo da amiodarona ( $p = 0,129$ ). Esta redução foi motivada pela ocorrência de uma diminuição significativa dos acontecimentos neurológicos e da tiroide e de uma tendência para a ocorrência de menos acontecimentos cutâneos e oculares e de menos descontinuações prematuras do estudo, comparativamente com o grupo da amiodarona.

Observaram-se mais efeitos adversos gastrointestinais no grupo da dronedarona, maioritariamente diarreia (12,9% *versus* 5,1%).

*Doentes que no decorrer do mês anterior apresentam sintomatologia de insuficiência cardíaca mesmo em repouso ou após efetuarem pequenos esforços, ou que tenham sido hospitalizados por insuficiência cardíaca no decorrer do mês anterior.*

O estudo ANDROMEDA foi efetuado em 627 doentes hospitalizados, com agravamento da disfunção ventricular esquerda ou novo caso de insuficiência cardíaca, com pelo menos um episódio de dispneia em repouso ou após efetuarem pequenos esforços (classe funcional III ou IV da classificação da NYHA) ou nos quais se tenha verificado a ocorrência de dispneia paroxística noturna durante o mês anterior à sua admissão no estudo. Os doentes tinham idades compreendidas dos 27 aos 96 anos, 68% tinham mais de 65 anos. Este estudo foi interrompido prematuramente dado ter-se verificado um desequilíbrio relativamente ao número de mortes ocorridas no grupo ao qual era administrado dronedarona [ $n = 25$  *versus* 12 (placebo),  $p = 0,027$ ] (ver secções 4.3 e 4.4).

*Doentes com Fibrilhação Auricular Permanente:*

O estudo PALLAS, um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, investigou o benefício clínico da dronedarona 400 mg duas vezes ao dia, juntamente com a terapêutica padrão, em doentes com fibrilhação auricular permanente e fatores de risco adicionais (doentes com insuficiência cardíaca congestiva ~ 69%, doença arterial coronária ~ 41%, AVC prévio ou TIA ~ 27%; FEVE  $\leq 40\%$  ~ 20,7% e doentes com idade  $\geq 75$  anos com hipertensão e diabetes ~ 18%). O estudo foi terminado prematuramente após randomização de 3149 doentes (placebo = 1577; dronedarona = 1572) devido ao aumento significativo de insuficiência cardíaca (placebo = 33; dronedarona = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)); AVC [placebo = 8; dronedarona = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] e morte cardiovascular [placebo = 6; dronedarona = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (ver secções 4.3 e 4.4).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A dronedarona é bem absorvida (pelo menos 70%) após administração oral, no estado alimentado. No entanto, devido ao efeito de primeira passagem associado ao seu metabolismo pré-sistémico, a biodisponibilidade absoluta da dronedarona (administrada conjuntamente com alimentos) é de 15%. A ingestão concomitante de alimentos aumenta em média 2- a 4-vezes a biodisponibilidade da dronedarona. Após administração oral no estado alimentado, as concentrações plasmáticas máximas da dronedarona e do seu principal metabolito ativo circulante (metabolito N-debutil) são alcançadas dentro de 3 a 6 horas. Após administração repetida de 400 mg duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado dentro de 4 a 8 dias de tratamento, sendo que a mediana da taxa de acumulação da dronedarona varia entre os 2,6 e os 4,5. A mediana da C<sub>max</sub> da dronedarona no estado estacionário é de 84-147 ng/ml e a exposição ao seu metabolito principal N-debutil é semelhante à exposição ao composto que lhe deu origem. A farmacocinética da dronedarona e do seu metabolito N-debutil apresenta em ambos os casos um desvio moderado relativamente à proporcionalidade da dose: isto porque um aumento de 2 vezes na dose administrada resulta num aumento de cerca de 2,5- a 3,0-vezes na que diz respeito à C<sub>max</sub> e à AUC.

#### Distribuição

A ligação da dronedarona às proteínas plasmáticas e do seu metabolito N-debutil *in vitro* é respetivamente de 99,7% e de 98,5% e não é saturável. Ambos os compostos se ligam maioritariamente à albumina. Após a administração por via intravenosa (IV) o volume de distribuição no estado estacionário (V<sub>ss</sub>) varia entre os 1200 e os 1400 L.

#### Biotransformação

A dronedarona é extensamente metabolizada, principalmente pelo CYP 3A4 (ver secção 4.5). A via metabólica predominante inclui a N-debutilação para formar o metabolito ativo circulante maioritário seguida de oxidação, desaminação oxidativa para formar o metabolito inativo ácido propanoico, seguida de oxidação e de oxidação direta. As monoamino oxidases contribuem parcialmente para o metabolismo do metabolito ativo da dronedarona (ver secção 4.5).

O metabolito N-debutil apresenta atividade farmacodinâmica, sendo no entanto 3 a 10-vezes menos potente que a dronedarona. Este metabolito contribui para a atividade farmacológica da dronedarona em seres humanos.

#### Eliminação

Após a administração oral, aproximadamente 6% da dose marcada é excretada na urina maioritariamente na forma de metabolitos (não foi excretado na urina qualquer composto inalterado) sendo 84% excretada nas fezes principalmente na forma de metabolitos. Após administração intravenosa, a depuração plasmática da dronedarona varia entre 130 a 150 L/h. A semivida de eliminação terminal da dronedarona é de cerca de 25-30 horas, sendo a do seu metabolito N-debutil de cerca de 20-25 horas. Nos doentes, a dronedarona e o seu metabolito são completamente eliminados do plasma num horizonte temporal de 2 semanas após a interrupção do tratamento com 400 mg duas vezes ao dia.

#### Populações especiais

O perfil farmacocinético da dronedarona obtido em doentes com FA é consistente como o obtido em indivíduos saudáveis. O género, a idade e o peso são fatores que influenciam a farmacocinética da dronedarona. Cada um destes fatores tem uma influência limitada na dronedarona.

#### *Género*

Comparativamente com os doentes do sexo masculino, nos doentes do sexo feminino, a exposição à dronedarona e ao seu metabolito N-debutil são em média 1,3- a 1,9-vezes superiores.

#### *Idosos*

Do número total de indivíduos envolvidos nos estudos clínicos da dronedarona, 73% tinham idade igual ou superior a 65 anos e mais de 34% tinham idade igual ou superior a 75 anos. Nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a exposição à dronedarona foi 23% superior comparativamente com os doentes com idade inferior a 65 anos.

#### *Compromisso hepático*

Em indivíduos com insuficiência hepática moderada, a exposição à fração livre da dronedarona sofre um aumento de 2 vezes. A exposição ao metabolito ativo sofre uma diminuição de 47% (ver secção 4.2).

Não foi avaliado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética da dronedarona (ver secção 4.3).

#### *Compromisso renal*

O efeito do compromisso renal na farmacocinética da dronedarona não foi avaliado num estudo específico. No entanto, não é de prever que o compromisso renal modifique a farmacocinética da dronedarona, uma vez que não foi excretado na urina qualquer composto inalterado e aproximadamente 6% da dose foi excretada na forma de metabolitos (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Com base num teste do micronúcleo *in vivo* efetuado em ratos e quatro testes *in vitro*, a dronedarona não apresentou efeitos genotóxicos.

Nos estudos de carcinogenicidade oral, com duração de 2-anos, a dose mais elevada de dronedarona administrada durante 24 meses foi de 70 mg/kg/dia em ratos e de 300 mg/kg/dia em ratinhos.

Observou-se um aumento da incidência de tumores da glândula mamária em ratinhos fêmea, sarcomas histiocíticos em ratinhos e hemangiomas ao nível dos nódulos linfáticos mesentéricos em ratos, todas as situações descritas se manifestaram apenas nos testes efetuados com a dose mais elevada (correspondente a uma exposição de 5 a 10 vezes superior à dose terapêutica humana). Tanto nos animais, como nos seres humanos, os hemangiomas não constituem alterações pré-cancerosas e não se transformam em hemangiosarcomas malignos. Nenhuma destas observações foi considerada relevante para os seres humanos.

Em estudos de toxicidade crónica, maioritariamente no rato, pode observar-se uma fosfolipidose ligeira e reversível (acumulação de macrófagos com citoplasma espumoso) nos nódulos linfáticos mesentéricos. Este efeito é considerado como sendo específico para esta espécie, não sendo relevante para os seres humanos.

A dronedarona administrada em doses muito elevadas em ratos, provocou efeitos marcados no desenvolvimento embrionário-fetal, tais como um aumento das perdas pós-implantação, redução do peso fetal e placentário e malformações externas, viscerais e do esqueleto.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo do comprimido*

Hipromelose (E464),  
amido de milho,  
crospovidona (E1202),  
poloxâmero 407,  
lactose mono-hidratada,  
sílica coloidal anidra,  
estearato de magnésio (E572).

#### *Revestimento do comprimido*

hipromelose (E464),  
macrogol 6000,  
dióxido de titânio (E171),  
cera de carnaúba (E903).

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

- Blister de Alumínio/PVC opaco em embalagens de 20, 50 e 60 comprimidos revestidos por película
- Blister perfurado de dose unitária de Alumínio/PVC opaco em embalagens de 100x1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
França

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/591/001 – Embalagem de 20 comprimidos revestidos por película  
EU/1/09/591/002 – Embalagem de 50 comprimidos revestidos por película  
EU/1/09/591/003 – Embalagem de 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/09/591/004 – Embalagem de 100 x 1 comprimidos revestidos por película

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de novembro de 2009

Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos [http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd  
Manufacturing site Veresegyhaz  
2112 Veresegyhaz Lévai u.5  
Hungria

No folheto informativo do medicamento deve constar o nome e morada do fabricante responsável pela libertação do lote.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve submeter relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista europeia de datas de referência (EURD) previstas no artigo 107c(7) da Diretiva 2001/83/EC e publicada no portal web da Agência Europeia de Medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve comprometer-se a efetuar as atividades de farmacovigilância e intervenções requeridas, que se encontram detalhadas no PGR acordado apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as atualizações subsequentes acordadas no PGR.

Deve ser submetido um PGR atualizado

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o Sistema de Gestão de Risco seja modificado, especialmente como resultado de nova informação que possa conduzir a uma modificação significativa ao perfil risco-benefício ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá assegurar que os profissionais de saúde que pretendam prescrever ou dispensar MULTAQ tenham recebido ou tenham acesso à versão mais recente do RCM e ao Guia do Prescritor do MULTAQ. O conteúdo e o formato do Guia do Prescritor do MULTAQ, assim como os planos de comunicação e de distribuição, devem ser acordados com a Autoridade Competente Nacional em cada Estado Membro antes da respetiva distribuição.

Os riscos seguintes:

- Insuficiência cardíaca (incluindo o uso em doentes com condições hemodinâmicas instáveis com historial de insuficiência cardíaca atual ou disfunção sistólica ventricular esquerda, e azotémia pré-renal)
- Uso em fibrilhação arterial permanente definida como uma FA de duração  $\geq 6$  meses (ou duração desconhecida) e tentativas de restabelecimento do ritmo sinusal, já desconsideradas pelo médico
- Interações fármaco-fármaco com inibidores potentes do CYP3A4
- Hemorragia com o aumento do INR, em associação com fármacos modificadores do INR (varfarina)
- Doença pulmonar intersticial (DPI)
- Hepatotoxicidade
- Nefrotoxicidade
- Interações fármaco-fármaco com digitálicos, antagonistas do cálcio com propriedades redutoras da frequência cardíaca, beta bloqueantes, estatinas, tacrólimus e sirólimus, indutores potentes do CYP3A4, dabigatrano

e falta informação:

- efeito na insuficiência hepática grave

são abrangidos pelas medidas adicionais de minimização.

O material educacional é o Guia do Prescritor para:

- Avaliação dos doentes antes do início do tratamento
  - Contra indicado em fibrilhação arterial permanente
  - Contra indicado em historial de insuficiência cardíaca atual ou disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE)
  - Prevenção de interações fármaco-fármaco
  - Segurança na utilização no fígado, pulmões e rins
- Monitorizar doentes durante o tratamento e descontinuar a dronedarona quando necessário
  - ECG
  - Sintomas clínicos cardíacos
  - Interações medicamentosas
  - Testes da função hepática, pulmonar, renal e da coagulação
- Aconselhar os doentes quanto ao uso
  - Educar os doentes acerca dos sintomas
  - Encorajar a reportar à Farmacovigilância

O Guia do Prescritor deve conter informação necessária, de forma a ajudar o médico a avaliar se o doente é elegível para prescrição do MULTAQ e se o doente segue as informações da prescrição.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MULTAQ 400 mg comprimidos revestidos por película  
dronedarona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 400 mg de dronedarona (na forma de cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTÉUDO**

20 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
100x1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE**

**APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/591/001 20 comprimidos revestidos por película  
EU/1/09/591/002 50 comprimidos revestidos por película  
EU/1/09/591/003 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/09/591/004 100x1 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

multaq 400 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

MULTAQ 400 mg comprimidos  
dronedarona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

sanofi-aventis groupe

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**