

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**MULTAQ**[®]

Comprimés de dronédarone

400 mg de dronédarone (sous forme de chlorhydrate de dronédarone)

Pour voie orale

Antiarythmique

Code ATC : C01BD07

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto ON,
M2R 3T4

Date d'approbation :
2009-09-28

Date de révision :
01 OCT. 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286505

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2024-10
---	---------

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées..

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
6.1 Caractéristiques physiques.....	6
7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %).....	12
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.3	Pharmacocinétique	27
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
14	ESSAIS CLINIQUES	33
14.1	Essais cliniques par indication	33
14.1.1	Fibrillation auriculaire.....	33
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MULTAQ (chlorhydrate de dronédarone) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou persistante qui sont en rythme sinusal ou chez qui on a l'intention de procéder à une cardioversion, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à la fibrillation auriculaire (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). MULTAQ ne doit être prescrit qu'après avoir envisagé les autres options thérapeutiques.

1.1 Enfants

- Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

- MULTAQ s'est révélé d'une efficacité et d'une innocuité comparables chez les personnes âgées et les patients plus jeunes. Toutefois, il faut faire preuve de prudence chez les patients âgés de 75 ans ou plus qui présentent plusieurs affections concomitantes

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de MULTAQ est contre-indiqué :

- chez les patients atteints de fibrillation auriculaire permanente de quelque durée que ce soit dans laquelle le rythme sinusal ne peut être rétabli, et chez qui les tentatives visant à rétablir le rythme sinusal ne sont plus envisagées par le médecin traitant;
- chez les patients qui souffrent ou qui ont déjà souffert d'insuffisance cardiaque, peu importe la classe fonctionnelle de la NYHA;
- chez les patients qui présentent une dysfonction ventriculaire gauche systolique;
- chez les patients qui présentent un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, un bloc de branche complet, un bloc distal, un dysfonctionnement sinusal, un trouble de la conduction auriculaire ou une maladie du nœud sinusal (sauf s'il est utilisé conjointement avec un stimulateur cardiaque qui fonctionne);
- chez les patients qui présentent un ou des états hémodynamiques instables;
- chez les patients qui souffrent de bradycardie (< 50 bpm);
- chez les patients qui présentent une toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone;
- chez les patients qui prennent en concomitance de puissants inhibiteurs de la CYP 3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la cyclosporine, la clarithromycine et le ritonavir (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
- chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes, tels que les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques et certains macrolides administrés par voie orale, les antiarythmiques de classes I et III;
- chez les patients qui présentent un intervalle QT_c ≥ 500 ms calculé selon la formule de Bazett;
- en présence d'une insuffisance hépatique grave;

- durant la grossesse (voir la section [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#));
- durant l'allaitement (voir la section [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#));
- chez les patients qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à la dronédarone ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On dispose de données limitées sur ce qui constitue le moment optimal pour passer de l'amiodarone à MULTAQ. Il faut prendre en compte que l'action de l'amiodarone peut se prolonger après l'arrêt du traitement en raison de la longue demi-vie de cet agent. Le passage de l'amiodarone à MULTAQ doit s'effectuer avec prudence et sous la surveillance d'un spécialiste.

On doit mettre fin au traitement par les antiarythmiques de classe I ou III (tels que la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, le disopyramide, le dofétilide, le sotalol et l'amiodarone) avant d'amorcer le traitement par MULTAQ.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose recommandée est de 400 mg, 2 fois par jour, chez l'adulte. MULTAQ doit être pris à raison de 1 comprimé au petit-déjeuner et de 1 comprimé au souper.
- Le traitement par MULTAQ peut être amorcé à titre externe.

Insuffisance rénale

- Aucun réglage posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir les sections [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique grave

- L'emploi de MULTAQ est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de MULTAQ, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Il doit attendre l'heure prévue de la prochaine dose et continuer de prendre le médicament selon l'horaire habituel. Il ne faut pas prendre 2 doses à la fois.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut surveiller le rythme cardiaque et la tension artérielle du patient, en plus d'assurer le maintien de ses fonctions vitales. On doit administrer un traitement de soutien d'après les symptômes qu'éprouve le patient.

On ne sait pas si la dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) permet d'éliminer la dronédarone et/ou ses métabolites. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosé à 400 mg	Amidon de maïs, cire de carnauba, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 6000, monohydrate de lactose, poloxamère 407, silice anhydre colloïdale et stéarate de magnésium.

Description

MULTAQ est offert en comprimés destinés à l'administration par voie orale.

Chaque comprimé MULTAQ renferme du chlorhydrate de dronédarone équivalant à 400 mg de dronédarone.

Les ingrédients inactifs inclus dans la préparation sont :

Noyau du comprimé : amidon de maïs, crospovidone, hypromellose, monohydrate de lactose, poloxamère 407, silice anhydre colloïdale, stéarate de magnésium.

Enrobage/polissage du comprimé : cire de carnauba, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 6000.

6.1 Caractéristiques physiques

MULTAQ est offert en comprimés pelliculés ovales de couleur blanche, dosés à 400 mg, pour administration par voie orale. Les comprimés portent le code « 4142 » d'un côté et une double vague de l'autre côté. Ils sont offerts en flacons de 60, 180 et 500 comprimés, ainsi qu'en boîtes de 4 plaquettes alvéolées (15 comprimés par plaquette).

7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Anticoagulothérapie

Les patients devraient recevoir un traitement anticoagulant approprié. S'il y a lieu, une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) devrait être exercée après la mise en route d'un traitement par la dronédarone chez les patients qui prennent des antagonistes de la vitamine K, conformément à la monographie de ces produits.

La dronédarone ne doit pas être administrée en concomitance avec le dabigatran ou le rivaroxaban, car elle peut amplifier l'exposition au dabigatran en inhibant la P-glycoprotéine (P-gP) ou celle au rivaroxaban en inhibant la P-gP et l'isoenzyme CYP 3A4 (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou dysfonction ventriculaire gauche systolique

L'emploi de la dronédarone est contre-indiqué chez les patients qui présentent des états hémodynamiques instables ou qui ont déjà souffert ou souffrent actuellement d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche systolique (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Patients présentant une insuffisance cardiaque nouvelle ou s'aggravant durant le traitement

On doit avertir les patients de consulter un médecin s'ils développent des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque, tels qu'un gain de poids, un œdème déclive, ou un essoufflement accru. Si l'insuffisance cardiaque se développe, le traitement par MULTAQ doit être interrompu (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Un suivi doit être fait auprès des patients durant le traitement pour déceler l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique. Si cette manifestation se développe, le traitement par MULTAQ doit être interrompu.

Patients chez qui une fibrillation auriculaire permanente se développe durant le traitement

On a mis fin prématurément à une étude clinique réalisée chez des patients présentant une fibrillation auriculaire permanente (d'une durée d'au moins 6 mois) et des facteurs de risque cardiovasculaire en raison de la fréquence excessive de décès d'origine cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux et d'hospitalisations non planifiées pour cause de troubles cardiovasculaires. On recommande de réaliser une électrocardiographie (ECG) au moins tous les 6 mois chez les patients qui reçoivent MULTAQ. Si une fibrillation auriculaire permanente se développe chez les patients traités par MULTAQ, il faut mettre fin à ce traitement.

Patients atteints de coronaropathie

La prudence s'impose chez les patients atteints de coronaropathie.

Allongement de l'intervalle QT

Par son action pharmacologique, la dronédarone peut engendrer un allongement modéré (d'environ 10 ms), lié à un prolongement de la repolarisation, de l'intervalle QTc calculé selon la formule de Bazett. Ces altérations sont liées à l'effet thérapeutique de la dronédarone et ne témoignent pas d'une toxicité. Un suivi incluant la réalisation d'électrocardiographies (ECG) est recommandé durant le traitement. Si l'intervalle QTc calculé selon la formule de Bazett s'élève à 500 ms ou plus, le traitement par la dronédarone doit être interrompu (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

D'après l'expérience clinique, la dronédarone exerce un faible effet proarythmique. Cependant, des effets proarythmiques peuvent se manifester dans des situations particulières, telle la prise concomitante de médicaments favorisant l'arythmie et/ou les troubles électrolytiques (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Systeme endocrinien/métabolisme

Déséquilibre électrolytique

Étant donné que les antiarythmiques peuvent être inefficaces ou arythmogènes chez les patients qui présentent une hypokaliémie, toute carence en potassium ou en magnésium doit être corrigée avant la mise en route du traitement par la dronédarone et durant celui-ci.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lésions hépatiques

Des lésions hépatocellulaires, y compris l'insuffisance hépatique commandant une greffe, ont été signalées chez des patients traités par MULTAQ après la commercialisation du produit. Les professionnels de la santé doivent dire à leurs patients qui prennent MULTAQ de les informer sans tarder de l'apparition de tout symptôme évoquant une lésion hépatique (anorexie, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, douleur dans le quadrant supérieur droit, ictère, urine foncée ou démangeaisons). On ignore si la surveillance périodique systématique des enzymes sériques permet de déceler les lésions hépatiques graves. Cela dit, les professionnels de la santé doivent envisager la réalisation périodique d'un dosage sérique des enzymes hépatiques, particulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement. Si une lésion hépatique est soupçonnée, il faut immédiatement mettre fin au traitement par MULTAQ et procéder aux épreuves sanguines appropriées. Si la lésion hépatique est confirmée, un traitement approprié doit être mis en œuvre et des épreuves visant à cerner la cause de la lésion doivent être effectuées. On ne sait pas dans quelle mesure il est sûr de reprendre le traitement par MULTAQ chez les patients qui ont une lésion hépatique persistante; par conséquent, l'emploi de ce médicament chez ces patients n'est pas recommandé.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de surveiller étroitement les patients traités par MULTAQ, notamment en les soumettant à une ECG tous les 6 mois au minimum. On doit interrompre l'administration de MULTAQ chez les patients recevant ce médicament chez qui une fibrillation auriculaire permanente se développe.

Prise en charge de l'élévation de la créatinine plasmatique

Il est recommandé d'établir les valeurs initiales de la créatinine plasmatique 7 jours après la mise en route du traitement par la dronédarone.

Si les résultats obtenus pour la créatinine plasmatique lors de l'épreuve de laboratoire se situent au-dessus de la limite supérieure de la normale, il faut utiliser cette nouvelle mesure comme valeur de référence en tenant compte du fait qu'une telle élévation est prévisible avec la dronédarone, étant donné que ce médicament peut influencer sur les valeurs initiales. Une élévation de la créatininémie ne commande pas nécessairement l'interruption du traitement par la dronédarone ni du traitement par les inhibiteurs de l'ECA ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Épreuves de la fonction hépatique

Les professionnels de la santé doivent dire à leurs patients qui prennent MULTAQ de les informer sans tarder de l'apparition de tout symptôme évoquant une lésion hépatique (anorexie, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, douleur dans le quadrant supérieur droit, ictère, urine foncée ou démangeaisons). On ignore si la surveillance périodique systématique des enzymes sériques permet de déceler les lésions hépatiques graves. Cela dit, les professionnels de la santé doivent envisager la réalisation périodique d'un dosage sérique des enzymes hépatiques, particulièrement au cours des

6 premiers mois de traitement. Si une lésion hépatique est soupçonnée, il faut immédiatement mettre fin au traitement par MULTAQ et procéder aux épreuves sanguines appropriées. Si la lésion hépatique est confirmée, un traitement approprié doit être mis en œuvre et des épreuves visant à cerner la cause de la lésion doivent être effectuées. On ne sait pas dans quelle mesure il est sûr de reprendre le traitement par MULTAQ chez les patients qui ont une lésion hépatique persistante; par conséquent, l'emploi de ce médicament chez ces patients n'est pas recommandé. La réalisation d'épreuves de laboratoire subséquentes est à la discrétion du médecin traitant.

Rénal

Élévation de la créatinine plasmatique

Une élévation du taux de créatinine plasmatique a été observée chez des sujets en bonne santé et des patients recevant de la dronédarone à raison de 400 mg, 2 fois par jour. Cette élévation est survenue peu de temps après le début du traitement et a atteint un plateau après 7 jours. L'élévation moyenne a été d'environ 10 µmol/L chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Les valeurs sont revenues telles qu'elles se présentaient au départ au cours de la semaine ayant suivi l'arrêt du traitement. Lors d'une étude portant spécifiquement sur des sujets en bonne santé, on a constaté que cette augmentation était liée à l'inhibition de la sécrétion de créatinine au niveau tubulaire, et qu'elle n'avait pas d'effet sur la filtration glomérulaire ni sur le débit sanguin rénal. Le même mécanisme a également été décrit avec d'autres médicaments tels que la cimétidine, le triméthoprime et l'amiodarone. L'élévation de la créatinine plasmatique peut être mal interprétée et entraîner l'interruption induite d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients qui en ont besoin (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des élévations plus marquées du taux de créatinine ont été observées après la mise en route du traitement par la dronédarone et rapportées dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans certains cas, des élévations de l'azote uréique du sang ont également été signalées, possiblement dues à l'hypoperfusion secondaire à l'apparition d'une ICC (azotémie prérénale). Dans de tels cas, le traitement par la dronédarone doit être cessé. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale périodiquement et d'envisager des examens plus poussés au besoin (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Rénal](#)).

Insuffisance rénale

Des patients atteints d'insuffisance rénale ont pris part aux essais cliniques. Conformément à l'excrétion rénale minimale de la dronédarone, aucune modification pharmacocinétique n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et plus particulièrement chez ceux atteints d'insuffisance rénale grave; toutefois, les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'étaient présents qu'en petits nombres dans ces études. D'un point de vue clinique, l'expérience avec les patients atteints d'insuffisance rénale grave est limitée (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Rénal](#)).

Santé reproductive

MULTAQ est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1 Populations particulières, femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- Risque tératogène

MULTAQ est tératogène chez le rat.

Respiratoire

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle, notamment de pneumopathie inflammatoire et de fibrose pulmonaire, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux non productive peut être liée à la toxicité pulmonaire, et les patients doivent faire l'objet d'une évaluation clinique minutieuse. Si la toxicité pulmonaire est confirmée, le traitement doit être interrompu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par MULTAQ et pendant 7 jours après la dernière dose. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si une grossesse se déclare durant le traitement par MULTAQ, la patiente doit être mise au courant des risques auxquels le fœtus est exposé.

MULTAQ peut avoir des effets nocifs pour le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Chez le rat, la dronédarone administrée à raison de 100 mg/kg/jour a eu des effets marqués sur le développement embryofœtal, provoquant notamment une augmentation des pertes fœtales après l'implantation, une diminution des poids fœtal et placentaire et diverses malformations externes, viscérales et squelettiques chez la majorité des fœtus. Administrée à plus faible dose, soit jusqu'à 50 mg/kg/jour (équivalent à 4,5 fois la dose thérapeutique recommandée chez l'être humain), la dronédarone n'a pas eu d'effets sur les portées (sauf un effet mineur passager sur le gain de poids corporel des petits du 1er au 4e jour après la naissance). Administrée à une dose allant jusqu'à 30 mg/kg/jour, la dronédarone n'a pas eu d'effets indésirables sur les mères et leurs petits. Chez le lapin, l'administration d'une dose élevée (200 mg/kg/jour) de dronédarone n'a pas eu d'effet sur les fœtus.

Travail et accouchement

On ne sait pas si l'utilisation de dronédarone durant le travail ou l'accouchement entraîne des effets indésirables immédiats ou tardifs. Lors d'études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'administration de dronédarone à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour n'a eu aucune influence sur la durée de la gestation ni sur la parturition (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction](#)).

Tests de grossesse

Vérifier que les femmes en âge de procréer ne sont pas enceintes avant d'instaurer MULTAQ.

7.1.2 Allaitement

La dronédarone et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates. Chez les rates ayant reçu de la dronédarone, l'allaitement a été associé à un gain de poids corporel légèrement réduit chez les petits.

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, on doit conseiller aux mères qui reçoivent un traitement par la dronédarone de mettre fin à l'allaitement pendant le

traitement par MULTAQ et pendant 7 jours (environ 5 demi-vies) après la dernière dose (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la dronédarone chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, on n'en recommande pas l'emploi chez ces patients.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : un grand nombre de patients âgés présentant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire (FLA) ont pris part au programme d'essais cliniques sur MULTAQ (plus de 4500 patients âgés de 65 ans ou plus, dont plus de 2000 patients âgés de 75 ans ou plus). MULTAQ s'est révélé d'une efficacité et d'une innocuité comparables chez les personnes âgées et les patients plus jeunes. Toutefois, il faut faire preuve de prudence chez les patients âgés de 75 ans ou plus qui présentent plusieurs affections concomitantes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de la dronédarone administrée à raison de 400 mg, 2 fois par jour, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire repose sur 5 études comparatives avec placebo, soit les études ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO et DAFNE. Au total, 6285 patients ont été randomisés et traités dans le cadre de ces études : 3282 patients ont reçu la dronédarone à 400 mg, 2 fois par jour, et 2875, le placebo.

La durée d'exposition moyenne dans l'ensemble des études a été de 12 mois. L'étude ATHENA comportait une période de suivi maximale de 30 mois.

L'évaluation des facteurs intrinsèques tels que la race, le sexe ou l'âge par rapport à la fréquence des effets indésirables survenus durant le traitement n'a fait ressortir aucun nombre excessif d'effets indésirables dans un sous-groupe en particulier.

D'après les données regroupées des essais cliniques, 11,8 % des patients du groupe dronédarone et 7,7 % des patients du groupe placebo ont abandonné le traitement prématurément en raison d'effets indésirables. La raison la plus souvent invoquée par ceux qui ont mis fin au traitement par MULTAQ était la survenue de troubles gastro-intestinaux (3,2 % vs 1,8 % dans le groupe placebo).

Dans l'ensemble des 5 études, les effets indésirables le plus souvent observés chez les patients ayant reçu la dronédarone à 400 mg, 2 fois par jour, étaient la diarrhée, les nausées et les vomissements, la fatigue et l'asthénie.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables qui y sont observés ne reflète pas nécessairement la fréquence observée en pratique, et ne doit pas être comparée à la fréquence observée dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Dans le **Tableau 1**, on expose les effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ qui ont été associés à la dronédarone administrée à raison de 400 mg, 2 fois par jour, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire. Les effets sont présentés par système ou organe et par ordre de fréquence décroissant. Les effets indésirables compris dans la catégorie « Examens » sont présentés séparément, au **Tableau 2**.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ chez les patients traités par la dronédarone dans le cadre d’essais cliniques comparatifs avec placebo		
	Placebo (N = 2875)	Dronédarone 400 mg, 2 f.p.j. (N = 3282)
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>		
Diarrhée	5,8 %	9,0 %
Nausées	3,1 %	4,9 %
Douleurs abdominales	2,8 %	3,5 %
Vomissements	1,1 %	2,0 %
Dyspepsie	1,0 %	1,5 %
<u>Troubles généraux et touchant le point d’administration</u>		
Fatigue	3,6 %	4,3 %
Asthénie	1,7 %	2,3 %
<u>Troubles cardiaques</u>		
Bradycardie	1,3 %	3,3 %
<u>Troubles cutanés et sous-cutanés</u>		
Éruptions cutanées (notamment de type généralisé, maculaire et maculopapuleux)	1,6 %	2,7 %
Prurit	0,9 %	1,3 %

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques ($< 1\%$)

Système nerveux : agueusie et dysgueusie.

Peau et tissu sous-cutané : dermatite, dermatite allergique, eczéma, érythèmes (incluant l'érythème et l'éruption cutanée érythémateuse) et réaction de photosensibilité.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l’essai clinique

De plus, les données de laboratoire/paramètres d’ECG suivants ont été signalés lors du traitement par la dronédarone à 400 mg, 2 fois par jour :

Tableau 2 : Données de laboratoire/paramètres d'ECG		
	Placebo (N = 2875)	Dronédarone 400 mg, 2 f.p.j. (N = 3282)
Élévation de 10 % ou plus de la créatine plasmatique 5 jours après l'amorce du traitement	20,6 %	50,9 %
Allongement de l'intervalle QTc calculé selon la formule de Bazett (> 450 ms chez les hommes; > 470 ms chez les femmes)	18,7 %	27,6 %

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'autorisation d'utilisation de MULTAQ. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille inconnue, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Troubles cardiaques :

Insuffisance cardiaque congestive.

Quelques cas de flutter auriculaire avec conduction auriculo-ventriculaire 1:1 ont été rapportés.

Fonction hépatique :

Hausse des taux sériques des enzymes hépatiques et de la bilirubine : des lésions hépatocellulaires, y compris l'insuffisance hépatique grave commandant une greffe, ont été signalées chez quelques patients (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles du système immunitaire :

Réactions anaphylactiques, y compris œdème de Quincke.

Fonction rénale :

Une augmentation notable du taux de créatinine sérique, une azotémie prérenale et une insuffisance rénale aiguë, souvent dans le cadre d'une insuffisance cardiaque (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)), ont été signalées chez des patients prenant MULTAQ. Dans la plupart des cas, ces effets semblent être réversibles lorsque l'administration du médicament est interrompue et avec un traitement médical approprié. Toutefois, de rares cas d'insuffisance rénale aiguë entraînant la mort ont été signalés après la mise sur le marché du produit. Même si tous ces cas étaient complexes et influencés par de nombreuses maladies et des médicaments concomitants, la contribution de la dronédarone au développement de l'insuffisance rénale n'a pu être exclue. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Troubles respiratoires :

Maladie pulmonaire interstitielle y compris pneumonite et fibrose pulmonaire (un certain nombre de patients avaient déjà été exposés à l'amiodarone).

Troubles vasculaires :

Vascularite, y compris vascularite leucocytoclasique (maladie de Henoch-Schönlein purpura).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- inhibiteurs puissants du CYP 3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la cyclosporine, la clarithromycine et le ritonavir (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#))
- médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes, tels que les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques et certains macrolides administrés par voie orale, les antiarythmiques de classes I et III (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La dronédarone, dont la biotransformation dépend principalement de la CYP 3A4 (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)), est un inhibiteur modéré de la CYP 3A4 et un inhibiteur léger de la CYP 2D6. Par conséquent, les agents qui inhibent ou induisent la CYP 3A4 peuvent interagir avec la dronédarone, et la dronédarone peut interagir avec les produits médicaux qui sont des substrats de la CYP 3A4 et de la CYP 2D6. La dronédarone peut aussi inhiber le transport de la P-glycoprotéine (P-gP). La dronédarone et/ou ses métabolites ont également le potentiel d'inhiber l'action des transporteurs d'anions organiques (OAT), des polypeptides de transport des anions organiques (OATP) et des transporteurs de cations organiques (OCT) *in vitro*. Cependant, elle ne risque pas significativement d'inhiber les isoenzymes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 et CYP 2B6.

Il existe également un risque d'interaction pharmacodynamique entre la dronédarone et les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium et les digitaliques.

L'administration concomitante de dronédarone et de médicaments qui prolongent l'intervalle QT (par exemple, les phénothiazines, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, certains macrolides administrés par voie orale et les antiarythmiques de classes I et III, qui peuvent induire des torsades de pointes) est contre-indiquée en raison du risque d'effet proarythmique que comportent ces associations (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Au cours des essais cliniques, les patients traités par la dronédarone ont reçu divers médicaments en concomitance, notamment des bêta-bloquants, des digitaliques, des antagonistes du calcium (y compris des agents ayant pour effet de diminuer la fréquence cardiaque), des statines et des anticoagulants oraux.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Antidépresseurs	T	Aucun effet Effet proarythmique	Comme la dronédarone inhibe faiblement la CYP 2D6 chez l'être humain, on peut s'attendre à ce qu'elle interagisse de façon limitée avec les antidépresseurs qui sont métabolisés par la CYP 2D6. L'administration concomitante de dronédarone et d'antidépresseurs tricycliques ou d'autres produits médicaux pouvant induire des torsades de pointes est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
Bêta-bloquants (p. ex., métoprolol et propranolol)	EC	↑ exposition au métoprolol et au propranolol Bradycardie	L'administration concomitante de dronédarone et de bêta-bloquants métabolisés par la CYP 2D6 peut accroître l'exposition à ces derniers. De plus, les bêta-bloquants peuvent interagir avec la dronédarone sur le plan pharmacodynamique. La dronédarone à 800 mg par jour a augmenté de 1,6 fois l'exposition au métoprolol et de 1,3 fois l'exposition au propranolol (ce qui est bien en deçà des écarts de 6 fois observés entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides de la CYP 2D6). Lors des essais cliniques, la bradycardie a été plus souvent observée lorsque la dronédarone était administrée en association avec des bêta-bloquants. Étant donné l'interaction pharmacocinétique et la possibilité d'une interaction pharmacodynamique entre la dronédarone et les bêta-bloquants, ces derniers doivent être administrés avec prudence aux personnes qui prennent de la dronédarone.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Antagonistes du calcium (p. ex., vérapamil, diltiazem, nifédipine)	EC	<p>↑ exposition à la dronédarone</p> <p>↑ exposition au vérapamil et à la nisoldipine</p>	<p>Les antagonistes du calcium sont des substrats et/ou des inhibiteurs modérés de la CYP 3A4. De plus, il existe une possibilité d'interaction pharmacodynamique entre les antagonistes du calcium qui ont la propriété de diminuer la fréquence cardiaque et la dronédarone.</p> <p>L'administration de doses répétées de diltiazem (240 mg, 2 fois par jour), de vérapamil (240 mg, 1 fois par jour) et de nifédipine (20 mg, 2 fois par jour) a eu pour effet d'augmenter l'exposition à la dronédarone de 1,7, 1,4 et 1,2 fois, respectivement.</p> <p>Par ailleurs, l'administration de dronédarone (400 mg, 2 fois par jour) a eu pour effet d'augmenter l'exposition aux antagonistes du calcium (de 1,4 fois dans le cas du vérapamil et de 1,5 fois dans celui de la nisoldipine). Au cours des essais cliniques, l'administration concomitante de dronédarone et d'antagonistes du calcium qui ont pour effet de diminuer la fréquence cardiaque n'a pas soulevé de préoccupation liée à l'innocuité.</p> <p>De façon générale, compte tenu de l'interaction pharmacocinétique et de la possibilité d'une interaction pharmacodynamique, les antagonistes du calcium exerçant des effets dépresseurs sur le nœud sinusal et auriculo-ventriculaire, tels que le vérapamil et le diltiazem, doivent être utilisés avec prudence chez ceux qui prennent de la dronédarone.</p>
Clopidogrel	EC	Aucun effet	Aucune interaction n'a été observée entre la dronédarone et le clopidogrel.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Dabigatran	EC	↑ exposition au dabigatran	<p>La dronédarone ne doit pas être administrée en concomitance avec le dabigatran, car elle peut amplifier l'exposition à cet agent en inhibant la P-gP et ainsi accroître le risque de saignement.</p> <p>L'administration concomitante de dabigatran etexilate à 150 mg 1 fois par jour et de dronédarone à 400 mg, 2 fois par jour, a donné lieu à une augmentation de l'exposition au dabigatran (C_{max} et ASC_{0-24}) de 1,7 et de 2 fois, respectivement.</p> <p>Selon une étude rétrospective de cohorte menée aux États-Unis à partir d'une base de données sur les réclamations, aucune hausse statistiquement significative du nombre de diagnostics laissant craindre un risque de saignement justifiant l'hospitalisation du patient ou une consultation aux urgences n'a été observée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire traitée par du dabigatran et de la dronédarone comparativement à ceux prenant seulement du dabigatran. Une hausse du nombre de diagnostics CIM laissant craindre un risque d'hémorragie digestive a été rapportée chez les patients qui prenaient ces deux médicaments en concomitance.</p>
Digoxine	EC	↑ exposition à la digoxine	<p>La dronédarone administrée à raison de 400 mg, 2 fois par jour, a augmenté de 2,5 fois l'exposition à la digoxine en inhibant le transport de la P-gP. De plus, il existe une possibilité d'interaction pharmacodynamique entre les digitaliques et la dronédarone.</p> <p>Lors des essais cliniques, des concentrations accrues de digitaliques ont été observées lorsque la dronédarone a été administrée en concomitance avec des digitaliques.</p> <p><i>L'utilisation concomitante des digitaliques et de la dronédarone n'est généralement pas recommandée. Les patients ne doivent être traités avec des digitaliques et de la dronédarone qu'en cas de nécessité thérapeutique spécifique et en l'absence d'autres possibilités de traitement. Une surveillance étroite des concentrations sériques de digoxine doit être effectuée chez ces patients, surtout durant la première semaine d'administration concomitante. Une surveillance clinique et par ECG est également recommandée, et la dose de digoxine doit être ajustée au besoin.</i></p>

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Médicaments qui prolongent l'intervalle QT (p. ex., phénothiazines, bépridil, antidépresseurs tricycliques, certains macrolides administrés par voie orale et antiarythmiques de classes I et III)	T	Effet proarythmique	L'administration concomitante de dronédarone et de médicaments qui prolongent l'intervalle QT (pouvant induire des torsades de pointes) est contre-indiquée en raison du risque d'effet proarythmique que comportent ces associations (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
Érythromycine (inhibiteur modéré de la CYP 3A4)	EC	↑ exposition à la dronédarone	Des doses répétées d'érythromycine (500 mg, 3 fois par jour durant 10 jours) se sont traduites par une augmentation de l'ordre de 3,8 fois de l'exposition à la dronédarone à l'état d'équilibre.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs du facteur Xa (p. ex., rivaroxaban, édoxaban, apixaban)	EC	↑ exposition aux inhibiteurs du facteur Xa	<p>Comme la dronédarone inhibe la P-gp et la CYP3A4, il se peut qu'elle amplifie l'exposition aux inhibiteurs du facteur Xa. Il faut donc évaluer le risque d'accident thromboembolique et de saignement si ces agents sont employés ensemble. Il convient d'envisager une réduction de la dose de l'inhibiteur du facteur Xa utilisé en suivant les recommandations de la monographie de ce produit.</p> <p>La dronédarone ne doit pas être administrée en concomitance avec le rivaroxaban, car elle peut amplifier l'exposition à cet agent et ainsi accroître le risque de saignement.</p> <p>Ce constat est étayé par une étude rétrospective de cohorte menée aux États-Unis à partir de la base de données Truven Health MarketScan, qui a fait ressortir une hausse statistiquement significative du nombre de diagnostics laissant craindre un risque de saignement, surtout de nature digestive, justifiant l'hospitalisation du patient ou une consultation aux urgences chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire traités à la fois par du rivaroxaban et de la dronédarone comparativement à ceux recevant du rivaroxaban seulement.</p> <p>L'administration de dronédarone à 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours et d'une seule dose concomitante d'édoxaban à 60 mg le 5e jour a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'édoxaban de 85 % et de 46 %, respectivement. Il importe de réduire la dose d'édoxaban lorsque cet agent est utilisé en concomitance avec la dronédarone.</p> <p>Une étude rétrospective de cohorte menée aux États-Unis à partir de la base de données Truven Health MarketScan n'a fait ressortir aucune hausse du nombre de diagnostics laissant craindre un risque de saignement justifiant l'hospitalisation du patient ou une consultation aux urgences chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire traités à la fois par de l'apixaban et de la dronédarone comparativement à ceux recevant de l'apixaban seulement.</p>

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Losartan (substrat de la CYP 2C9)	EC	Aucun effet	Bien que l'on n'ait pas considéré cette interaction comme étant cliniquement significative, l'administration de losartan à raison de 100 mg, 1 fois par jour, pendant 14 jours, en concomitance avec la dronédarone, à raison de 400 mg, 2 fois par jour, a diminué la C _{max} du losartan de 18 % ainsi que la C _{max} et l'ASC ₀₋₂₄ de son métabolite actif de 25 % et de 21 %, respectivement.
Metformine (substrat des OCT1 et OCT2)	EC	Aucun effet	Aucune interaction n'a été observée entre la dronédarone et la metformine.
Oméprazole (substrat de la CYP 2C19)	EC	Aucun effet	Aucune interaction n'a été observée entre la dronédarone et l'oméprazole.
Contraceptifs oraux (p. ex., éthinylestradiol et lévonorgestrel)	EC	Aucun effet	Aucune diminution des concentrations d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel n'a été observée chez des sujets en bonne santé ayant reçu de la dronédarone (800 mg, 2 fois par jour) en concomitance avec des contraceptifs oraux. Toutefois, on a constaté une augmentation de l'exposition à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel de 28 % et de 19 %, respectivement.
Pantoprazole	EC	Aucun effet	Aucune interaction pharmacocinétique notable n'a été relevée entre la dronédarone et le pantoprazole (40 mg, 1 fois par jour), un médicament qui augmente le pH gastrique sans influencer sur le cytochrome P450.
Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) (p. ex., doxorubicine, fexofénadine et talinolol)	T	↑ taux plasmatique de P-gp	Étant donné que la dronédarone inhibe la P-gp, des interactions peuvent survenir entre celle-ci et la doxorubicine, la fexofénadine et le talinolol.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Puissants inducteurs de la CYP 3A4 (p. ex., rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne)	EC	↓ exposition à la dronédarone	La rifampicine (600 mg, 1 fois par jour) a diminué de 5 fois l'exposition à la dronédarone, sans modifier de manière importante l'exposition à son métabolite actif. L'administration concomitante de dronédarone et de rifampicine ou d'autres puissants inducteurs de la CYP 3A4 n'est pas recommandée car il en résulte une baisse de l'exposition à la dronédarone.
Puissants inhibiteurs de la CYP 3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, cyclosporine, clarithromycine)	EC	↑ exposition à la dronédarone	Par suite de l'administration de doses répétées de kétoconazole (200 mg par jour), un puissant inhibiteur de la CYP 3A4, l'exposition à la dronédarone a augmenté de 17 fois. L'administration concomitante de dronédarone et de kétoconazole, de même que d'autres puissants inhibiteurs de la CYP 3A4, est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
Sirolimus et tacrolimus (substrats de la CYP 3A4)	T	↑ exposition au sirolimus et au tacrolimus	Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la dronédarone peut avoir pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de tacrolimus et de sirolimus (substrats de la CYP 3A4). La surveillance des concentrations plasmatiques de ces médicaments et l'ajustement de la dose en fonction des résultats obtenus sont recommandés en cas d'administration concomitante de dronédarone.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Statines (substrats de la CYP 3A4 et/ou de la P-gP, p. ex., simvastatine, lovastatine, atorvastatine et pravastatine)	EC	↑ exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide	La dronédarone peut accroître l'exposition aux statines qui sont des substrats de la CYP 3A4 et/ou de la P-gP. La dronédarone (400 mg, 2 fois par jour) a eu pour effet d'augmenter de 4 fois et de 2 fois, respectivement, l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide.
	EC	↑ exposition à l'atorvastatine et à la rosuvastatine	On a observé une faible interaction de la dronédarone sur l'atorvastatine (1,7 fois) et sur les statines transportées par les OATP, telles que la rosuvastatine (1,4 fois).
	T	↑ exposition à la lovastatine, et à la pravastatine	On peut s'attendre que la dronédarone augmente aussi l'exposition à la lovastatine, à l'atorvastatine et à la pravastatine dans une mesure semblable à celle qu'on observe avec la simvastatine acide. Au cours des essais cliniques, l'administration concomitante de dronédarone et de statines métabolisées par la CYP 3A4 n'a pas soulevé de préoccupation liée à l'innocuité. Étant donné que les statines administrées à forte dose augmentent le risque de myopathie, l'utilisation concomitante de statines qui sont des substrats de la CYP 3A4 et/ou de la P-gP exige de la prudence. On devrait considérer une réduction de la dose initiale et des doses de maintenance des statines selon les recommandations de la monographie de chaque statine et une surveillance des patients en vue de déceler tout signe clinique de toxicité musculaire. Il est peu probable que survienne une interaction notable entre la dronédarone et les statines qui ne sont pas des substrats de la CYP 3A4 ni de la P-gP, telles la fluvastatine.
Théophylline (substrat de la CYP 1A2)	EC	↓ exposition à la théophylline	L'administration concomitante de dronédarone (400 mg, 2 fois par jour) et de théophylline (400 mg, 2 fois par jour) a eu pour effet de diminuer l'exposition à la théophylline (diminution de 18 % de l'ASC ₀₋₁₂ et de 17 % de la C _{max} de la théophylline).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Agent	Réf.	Effet	Commentaire
Warfarine et autres antagonistes de la vitamine K (substrat de la CYP 2C9)	EC	↑ exposition à la S-warfarine	<p>La dronédarone (600 mg, 2 fois par jour) a eu pour effet d'augmenter de 1,2 fois l'exposition à la S-warfarine, sans toutefois modifier l'exposition à la R-warfarine, et n'a augmenté le RNI que de 1,07 fois.</p> <p>Dans le cadre de l'étude ATHENA, un plus grand nombre de patients traités par anticoagulothérapie orale ont présenté une augmentation du RNI significative sur le plan clinique (≥ 5), dans la semaine suivant le début du traitement par la dronédarone (4,7 %), comparativement au placebo (1,7 %). La dose initiale de l'anticoagulant administré par voie orale et les ajustements de la dose n'ont pas fait l'objet d'une surveillance. Par contre, après 1 mois de traitement, on n'observait plus aucune différence à cet égard entre les groupes de traitement. En outre, aucun risque excessif de saignement n'a été observé dans le groupe dronédarone.</p> <p>Une augmentation des valeurs du RNI (≥ 5), accompagnée ou non de saignements, a été signalée à la suite de la commercialisation du produit chez des patients recevant des antagonistes de la vitamine K et de la dronédarone en concomitance. Dans 70 % de ces cas, l'augmentation du RNI a été observée dans les 2 semaines suivant l'amorçage du traitement par la dronédarone. Au total, 80 % des patients chez qui on a ajusté la dose de l'anticoagulant ont vu leur RNI revenir aux valeurs de la plage thérapeutique. Il convient de surveiller étroitement le RNI pendant les 6 semaines suivant l'instauration d'un traitement par la dronédarone chez des patients qui prennent des antagonistes de la vitamine K.</p>

Légende : EC = essai clinique; T = risque théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

La consommation répétée de 300 mL de jus de pamplemousse (un inhibiteur de la CYP 3A4), 3 fois par jour, a augmenté de 3 fois l'exposition à la dronédarone. Par conséquent, il faut aviser les patients de ne pas boire de boisson contenant du jus de pamplemousse lorsqu'ils prennent de la dronédarone.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de dronédarone et de millepertuis, un puissant inducteur de la CYP 3A4, n'est pas recommandée, étant donné que le millepertuis diminue l'exposition à la dronédarone.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie humaine

Augmentation de la créatinine sérique

L'étude ANDROMEDA, menée auprès de 627 patients atteints de dysfonctionnement ventriculaire gauche ayant été hospitalisés peu de temps auparavant à cause d'un grave épisode d'insuffisance cardiaque congestive, a été interrompue prématurément en raison d'une mortalité excessive dans le groupe dronédarone [n = 25 vs 12 (placebo), p = 0,027].

Il ressort d'une analyse des résultats de l'étude ANDROMEDA que les valeurs accrues de la créatinine plasmatique pouvaient être mal interprétées et entraîner l'arrêt indu du traitement par les inhibiteurs de l'ECA ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients ayant besoin de ces agents.

Bien que, au départ, le pourcentage de patients traités par des inhibiteurs de l'ECA/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ait été semblable dans les groupes placebo et dronédarone (84,2 % et 88,4 %, respectivement), la proportion de patients ayant cessé de prendre ces agents durant l'étude était plus élevée dans le groupe dronédarone (13,2 %) que dans le groupe placebo (5,7 %).

Par conséquent, durant l'étude ATHENA (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), dont ont été exclus les patients présentant un état hémodynamique instable tel qu'une insuffisance cardiaque congestive de stade IV selon la NYHA (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), la possibilité d'une hausse de la créatinine associée à la dronédarone et la façon de l'interpréter ont été expliquées aux investigateurs, qui ont reçu pour recommandation de ne pas mettre fin indûment au traitement par les inhibiteurs de l'ECA/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients qui en avaient besoin (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

10.1 Mode d'action

Chez l'animal, la dronédarone prévient la fibrillation auriculaire ou rétablit un rythme sinusal normal, selon le modèle utilisé. Elle prévient également la tachycardie et la fibrillation ventriculaires dans plusieurs modèles animaux. Ces effets sont le résultat probable des propriétés électrophysiologiques de la dronédarone, qui sont propres aux 4 classes de Vaughan-Williams. En tant que bloqueur de multiples canaux, la dronédarone inhibe les courants potassiques (notamment les courants $I_{K[Ach]}$, I_{Kur} , I_{Kr} et I_{Ks}), ce qui a pour effet d'accroître la durée du potentiel d'action cardiaque et de prolonger les périodes réfractaires (classe III). Elle inhibe aussi les courants sodiques (classe Ib) et calciques (classe IV). Enfin, elle exerce un effet anti-adrénergique non compétitif (classe II).

10.2 Pharmacodynamie

Dans les modèles animaux, la dronédarone diminue la fréquence cardiaque. Elle prolonge la durée de la période de Wenckebach et allonge les intervalles AH, PQ et QT, sans avoir d'effet marqué sur les intervalles QTc, HV et QRS. Elle prolonge les périodes réfractaires effectives de l'oreillette, du nœud auriculo-ventriculaire (A-V) et du ventricule en exerçant un effet minimal de dépendance inverse.

La dronédarone diminue la pression sanguine artérielle et la contractilité myocardique (dP/dt_{max}), sans modifier la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), et réduit la consommation d'oxygène du myocarde.

La dronédarone exerce une activité vasodilatatrice qui est plus prononcée dans les artères coronaires (liée à l'activation de la voie du monoxyde d'azote) que dans les artères périphériques.

La dronédarone démontre des effets anti-adrénergiques indirects; elle diminue les réponses de la tension artérielle à la stimulation alpha-adrénergique par l'épinéphrine et à la stimulation bêta-1- et bêta-2-adrénergique par l'isoprotérénol.

Pharmacodynamique animale

Pharmacologie *in vitro*

Les activités pharmacologiques *in vitro* de la dronédarone étaient semblables à celles de l'amiodarone, sauf qu'elles se sont révélées plus puissantes dans la plupart des études. Les études électrophysiologiques menées *in vitro* ont démontré que la dronédarone (de 0,01 à 30 $\mu\text{mol/L}$), comme l'amiodarone, est un bloqueur de multiples canaux puisqu'elle inhibe, par interaction directe, plusieurs canaux ioniques endogènes des cardiomyocytes : canal sodique rapide et courants calciques de types L et T, courants potassiques sortants : I_{K1} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{sus} et $I_{K(ACh)}$ et courant pacemaker I_f , ainsi que les canaux humains recombinants hERG (Ether-a-go-go Related Gene), (I_{Kr}) et Kv1.5 (I_{Kur}) obtenus par transfection stable dans des cellules d'ovaire de hamster chinois ou des cellules embryonnaires humaines de rein.

En ce qui a trait aux courants entrants, la dronédarone a démontré une affinité de liaison pour le canal sodique rapide, sur lequel elle exerce un effet inhibiteur. Par conséquent, elle a ralenti la phase 0 du potentiel d'action (dV/dt_{max}) dans l'oreillette et le ventricule, la valeur dV/dt_{max} étant un indicateur raisonnable des variations du courant sodique. La diminution de la dV/dt_{max} par le médicament était dépendante de la fréquence, surtout à fréquence élevée (100 et 200 bpm), et témoignait d'une cinétique rapide, un effet caractéristique des antiarythmiques de classe IB tels que la lidocaïne et aussi l'amiodarone.

La dronédarone a également démontré une affinité de liaison pour les canaux calciques de type L, qu'elle bloque de manière dépendante de l'activation et en vertu d'une cinétique rapide. Ce faisant, elle a démontré une activité antagoniste à l'égard du calcium ainsi que des propriétés d'antiarythmique de classe IV. Cette observation concorde avec la diminution du calcium transitoire (concentration de calcium intracellulaire) et la diminution du raccourcissement (paramètre de contraction) des cellules ventriculaires isolées ou avec une réduction de l'amplitude de contraction de l'oreillette, du ventricule et du cœur isolés.

Les principaux courants potassiques intervenant dans la repolarisation cardiaque sont les courants I_{to} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Ks} et I_{sus} dans le ventricule, et les courants $I_{K(ACh)}$ et I_{Kur} dans l'oreillette. La dronédarone a augmenté faiblement le courant I_{to} et diminué faiblement le courant I_{K1} , mais elle a réduit de manière dépendante de la concentration les courants I_{Kr} , I_{Ks} , $I_{K(ACh)}$ et $I_{Kv1.5}$. Dans l'oreillette, le prolongement de la durée du potentiel d'action observé chez le lapin peut s'expliquer par l'inhibition de l'un de ces courants intervenant dans la phase de repolarisation. La dronédarone a également bloqué le courant $I_{K(ACh)}$ induit par le carbachol dans les cellules auriculaires. Ces résultats donnent lieu de croire que la dronédarone pourrait effectivement s'opposer au raccourcissement du potentiel d'action induit par la

stimulation vagale, comme il a été démontré pour l'amiodarone, lequel inhibe le raccourcissement de la durée du potentiel d'action induit par le carbachol. Il est donc probable que la dronédarone exerce une activité antiarythmique en présence de pathologies dans lesquelles pourrait intervenir une augmentation du tonus vagal, par exemple dans la fibrillation auriculaire.

La dronédarone a démontré des propriétés vasodilatatrices, provoquant des diminutions dépendantes de la concentration de la contraction des bandes aortiques induite par la dépolarisation (K^+) et la norépinéphrine, ainsi qu'une baisse de la résistance coronarienne dans des cœurs isolés perfusés à une pression constante. Tous ces effets de la dronédarone peuvent être liés, du moins en partie, à sa propriété antagoniste du calcium ou antiarythmique de classe IV. Dans les coronaires, toutefois, comme son effet vasodilatateur a été inhibé par la L-NOARG, un inhibiteur de la NO-synthase, l'effet coronarodilatateur de la dronédarone était probablement lié à l'activation de la voie du monoxyde d'azote.

Pharmacologie *in vivo*

In vivo, les profils électrophysiologique et hémodynamique de la dronédarone, de même que son activité antiadrénergique, se sont révélés semblables à ceux de l'amiodarone.

La dronédarone a diminué la fréquence cardiaque au cours de la majorité des expériences menées chez des rats, des chiens et des porcs anesthésiés ou conscients. Elle a eu pour effet de prolonger la période réfractaire effective de l'oreillette et celle du nœud auriculo-ventriculaire, tandis que dans le ventricule, la période réfractaire effective a été légèrement prolongée moyennant un degré minime de fréquence-dépendance inverse. À la diminution de la fréquence cardiaque correspondait souvent un prolongement de la durée de l'intervalle ventriculaire (QT) sur l'électrocardiogramme (ECG), mais l'intervalle QT corrigé (QTc) était rarement prolongé. L'administration chronique de dronédarone par voie orale avait tendance à accroître ces effets électrophysiologiques aigus.

Le mode d'action multifactoriel de la dronédarone a contribué à ses effets hémodynamiques. La dronédarone a exercé des effets antiadrénergiques à l'égard des récepteurs α_1 , β_1 et β_2 (même si elle possède une faible affinité pour ces récepteurs) et a démontré des propriétés antagonistes du calcium pouvant contribuer à la vasodilatation, et peut-être aussi aux effets inotropes négatifs. De plus, la dronédarone a augmenté de façon passagère le débit sanguin coronarien chez le chien. Les principaux effets hémodynamiques de la dronédarone ont été une diminution de la contractilité (dP/dt_{max} du ventricule gauche) et une augmentation de la tension artérielle télédiastolique dans le ventricule gauche, lesquelles ont été observées à des concentrations relativement élevées et après l'administration intraveineuse.

Le traitement prolongé par la dronédarone administrée oralement a également diminué les taux plasmatiques de noradrénaline, et il y avait une corrélation entre ces baisses et la réduction de la fréquence cardiaque. Cette observation laissait entendre que la libération réduite de catécholamines pourrait contribuer à l'action antiadrénergique de la dronédarone de même qu'à son activité antagoniste non compétitive à l'endroit des β -adrénocepteurs, à la régulation négative des β -adrénocepteurs et à sa propriété d'antagonisme du calcium. Une activation directe des α_2 -adrénocepteurs présynaptiques semble peu probable étant donné que la dronédarone possède une faible affinité pour les récepteurs α_2 ($CI_{50} = 28 \mu\text{mol/L}$) et que la concentration plasmatique maximale (de 1,3 à 1,9 $\mu\text{mol/L}$) était beaucoup moins élevée.

10.3 Pharmacocinétique

Dose unique moyenne	C _{max}	t _½ (h)	ASC _{0-∞}	Clairance	Volume de distribution
400 mg	67,2 (36)	17,6 (56)	474 (33)	937 (35)	21 000 (31)

Absorption :

La dronédarone doit être prise avec des aliments. Après son administration par voie orale à la suite d'un repas, la dronédarone est bien absorbée (dans une proportion d'au moins 70 %) dans les intestins, d'où elle accède à la circulation générale. Toutefois, en raison de la biotransformation présystémique (effet de premier passage), la biodisponibilité absolue de la dronédarone (administrée avec des aliments) s'établit à 15 %. La prise concomitante d'aliments augmente la biodisponibilité de la dronédarone de 2 à 4 fois, en moyenne. Après l'administration de dronédarone par voie orale à la suite d'un repas, ses concentrations plasmatiques maximales et celles de son principal métabolite actif circulant (N-débutyle) sont atteintes en 3 à 6 heures. Après l'administration répétée de dronédarone à 400 mg, 2 fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 4 à 8 jours, et le rapport d'accumulation moyen de la dronédarone se situe entre 2,6 et 4,5. La C_{max} moyenne de la dronédarone à l'état d'équilibre est de 84-147 ng/mL, et l'exposition au N débutyle, principal métabolite de la dronédarone, est semblable à celle qu'on observe avec la molécule mère.

La pharmacocinétique de la dronédarone et de son métabolite N-débutyle dévie modérément de la proportionnalité à la dose : l'administration d'une dose 2 fois plus élevée fait augmenter d'environ 2,5 à 3,0 fois la C_{max} et l'ASC.

Distribution :

In vitro, la dronédarone et son métabolite N-débutyle se lient dans une proportion de plus de 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, et cette liaison est non saturable. principalement à l'albumine, et cette liaison est non saturable. Après l'administration par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) s'établit entre 1200 et 1400 L.

Métabolisme :

La dronédarone subit une biotransformation importante, laquelle dépend surtout de la CYP 3A4. La principale voie métabolique comprend la N-débutylation, à l'issue de laquelle est formé le principal métabolite actif circulant, suivie d'une oxydation, la désamination oxydative menant à la formation d'acide propanoïque, un métabolite inactif, suivie d'une oxydation et l'oxydation directe. Les monoamines oxydases contribuent partiellement à la biotransformation du métabolite actif de la dronédarone. Le métabolite N-débutyle exerce une activité pharmacodynamique, mais il est de 3 à 10 fois moins puissant que la dronédarone.

Excrétion :

Après l'administration de dronédarone par voie orale, environ 6 % de la dose marquée sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme de métabolites (absence de substance inchangée excrétée dans l'urine), et 84 % sont excrétés dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Après

l'administration de cette substance par voie intraveineuse, la clairance plasmatique s'établit entre 130 et 150 L/h. La demi-vie d'élimination terminale de la dronédarone est d'environ 25 à 30 heures, et celle de son métabolite (N-débutyle), d'environ 20 à 25 heures. Chez les patients, la dronédarone et son métabolite sont complètement éliminés du plasma au cours des 2 semaines qui suivent la fin d'un traitement à raison de 400 mg, 2 fois par jour.

Populations particulières et états pathologiques

La pharmacocinétique de la dronédarone chez les patients atteints de fibrillation auriculaire est conforme à celle qu'on observe chez les sujets en bonne santé. Les principaux facteurs pouvant faire varier l'exposition à la dronédarone (âge, sexe, poids corporel, prise concomitante d'inhibiteurs faibles à modérés de la CYP 3A4) ont une portée modeste (variation de moins de 2 fois).

L'évaluation des facteurs intrinsèques tels que la race, le sexe ou l'âge par rapport à la fréquence des effets indésirables survenus durant le traitement n'a fait ressortir aucun nombre excessif d'effets indésirables dans un sous-groupe en particulier.

Sexe

L'exposition à la dronédarone est en moyenne 30 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes (voir la section [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Race

On n'a pas évalué les différences attribuables à la race sur le plan pharmacocinétique.

Personnes âgées

Parmi l'ensemble des sujets ayant pris part aux essais cliniques sur la dronédarone, 73 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 34 %, de 75 ans ou plus. Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, l'exposition à la dronédarone était 23 % plus élevée que chez les patients plus jeunes (voir la section [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

Enfants

La pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évaluée chez les enfants.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, l'exposition à la dronédarone totale et à la dronédarone libre est augmentée de 1,3 fois et de 2 fois, respectivement. L'exposition au métabolite actif (dronédarone totale et fraction libre) est, quant à elle, réduite de 1,6 fois et de 1,9 fois, respectivement. L'effet de l'insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évalué (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et plus particulièrement chez ceux atteints d'insuffisance rénale grave, ce qui confirme la très faible contribution des reins à l'excrétion de la dronédarone (voir la section [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

Pharmacocinétique détaillée

Absorption et biodisponibilité

La dronédarone a semblé être bien absorbée (de 64 à 95 % de la dose administrée) chez les rats et les chiens ayant reçu par voie orale une dose unique de cet agent, d'après l'excrétion urinaire et biliaire combinée de la radioactivité, et le pourcentage de la molécule mère excrété dans les fèces qui est vraisemblablement non absorbé. La dronédarone a été soumise à une circulation entérohépatique touchant environ 11 % de la dose sur une période de 24 heures après l'administration, tel que mesuré chez des rats ayant reçu par perfusion intraduodénale de la bile de rats préalablement traités par la dronédarone. Par suite de l'extraction de premier passage, la biodisponibilité orale absolue de la dronédarone était faible (de 14 à 22 %) chez les rats et les chiens, et elle était semblable à celle qu'on observe chez l'être humain (15 %). L'exposition au SR35021 représentait environ de 22 à 28 % de l'exposition à la dronédarone chez le rat (environ 11 % chez le chien). Chez la souris, les concentrations plasmatiques de SR35021 se sont élevées à un niveau à peu près semblable à celui qu'on obtient avec la dronédarone.

Lors des études de toxicocinétique, l'ASC et la C_{max} ont généralement augmenté plus que prévu en proportion de la dose chez le rat, le lapin et le chien, tandis qu'elles ont augmenté à peu près proportionnellement à la dose chez la souris. Aucune accumulation significative de la molécule mère et du SR35021 n'a été observée suivant l'administration par voie orale de doses répétées chez la souris et le chien, alors que l'exposition à la dronédarone et au SR35021 a augmenté de 2 à 3 fois chez le rat. L'état d'équilibre était généralement atteint le 14^e jour des études à doses multiples et de toxicologie chez la souris, le rat et le chien, peu importe la dose administrée, sauf chez les rats recevant des doses égales ou supérieures à 17,5 mg/kg/jour (atteinte plus tardive, entre 1 et 3 mois de traitement). On n'a pas relevé d'effet majeur lié au sexe.

Distribution et liaison aux protéines

Après l'administration par voie orale d'une dose unique ou de doses multiples à des rats et des chiens, la radioactivité circulante était principalement distribuée dans le plasma plutôt que dans les cellules sanguines, et ce, peu importe la voie et la durée d'administration.

La dronédarone et le SR35021 se sont liés dans une très forte proportion aux protéines plasmatiques (> 99,5 % pour la dronédarone et > 98 % pour le SR35021) chez toutes les espèces animales étudiées (souris, rat, lapin, chien, macaque) et chez l'être humain, où la liaison aux protéines plasmatiques se situait entre 99,7 et 99,9 %. Aucune saturation de la liaison aux protéines n'a été observée dans la plage des concentrations mises à l'essai (de 1 à 10 000 ng/mL pour la dronédarone et de 50 à 10 000 ng/mL pour le SR35021), qui englobe largement les concentrations atteintes chez toutes les espèces animales et les êtres humains.

Chez le rat, le chien et le macaque, la pharmacocinétique de la dronédarone s'est caractérisée par un important volume de distribution. On a évalué la distribution tissulaire chez des rats albinos mâles et femelles et chez des rats pigmentés mâles ayant reçu une dose unique de dronédarone, et chez des rats mâles albinos ayant reçu des doses répétées de cet agent. Des études de distribution qualitatives et quantitatives ont été réalisées. La radioactivité a été rapidement et largement distribuée dans différents tissus. À chacune des évaluations, des concentrations élevées de radioactivité totale ont été décelées dans le tube digestif, de même que dans le foie et les reins. La radioactivité était aussi présente dans l'hypophyse, les poumons, les surrénales, le pancréas, la rate, la thyroïde, les glandes

salivaires, la graisse brune interscapulaire, les glandes de Harder, l'épiphyse cérébrale et le cœur. Les concentrations réelles de radioactivité totale étaient plus élevées suivant l'administration de doses multiples, mais la radioactivité a rapidement été éliminée, si bien que les concentrations avaient diminué de façon marquée 24 heures après l'administration et qu'elles étaient descendues en deçà de la limite de quantification entre 96 et 336 heures après l'administration de la dernière dose. Un profil semblable de distribution et d'élimination de la radioactivité totale a été observé après l'administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples de 10 mg/kg de dronédarone marquée au C¹⁴ à des rats mâles. Aux doses plus élevées de 25 et de 100 mg/kg, l'affinité de la radioactivité pour les ganglions mésentériques a été évaluée afin d'appuyer les études de carcinogénicité. La concentration de radioactivité était de 2 à 8 fois plus élevée dans les ganglions mésentériques que dans les ganglions mandibulaires, et de 5 à 38 fois plus élevée que dans le sang après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées durant 28 jours. La radioactivité a démontré une affinité pour les tissus contenant de la mélanine (tractus uvéal, yeux et peau) chez les rats mâles pigmentés.

Il a été démontré que la radioactivité traversait la barrière placentaire chez le rat et le lapin; sa présence a été détectée dans les fœtus et la région fœtale (trophoblaste et placenta).

Métabolisme

En tout, au moins 30 métabolites ont été détectés chez les différentes espèces étudiées. La biotransformation s'est effectuée principalement par les voies suivantes :

- la N-débutylation menant au composé SR35021 avec oxydation subséquente;
- la désamination oxydative menant au dérivé de l'acide O-propanoïque (SR90154) avec oxydation subséquente;
- l'oxydation de la molécule mère.

Le SR35021 exerce des activités antiarythmique, électrophysiologique et hémodynamique semblables à celles de la dronédarone, mais il est de 3 à 10 fois moins puissant que cette dernière. Par conséquent, le SR35021 peut contribuer à l'activité pharmacologique de la dronédarone, mais pas dans une mesure importante. Par ailleurs, l'activité démontrée par le SR90154 est très faible, voire inexistante.

Après avoir été administrée par voie orale, la dronédarone subit un métabolisme important, moins de 15 % de la dose étant excrétée sous une forme inchangée. Dans le plasma, la dronédarone administrée par voie orale en une dose unique représentait environ de 4 à 45 % de la radioactivité totale selon l'espèce. De nombreux métabolites ont été identifiés. Les principaux métabolites circulants étaient le SR35021 (métabolite N-débutyle) chez la souris, le SR90154 (dérivé de l'acide propanoïque) chez le rat et le chien et des dérivés oxydés de la dronédarone, soit le SR35021 et le SR90154, chez le lapin. Chez l'être humain, les principaux métabolites circulants étaient le SR90154 et le SR35021, dont l'exposition plasmatique était semblable ou plus élevée que celle de la dronédarone. Les estimations de l'exposition à ces 2 métabolites chez les animaux (souris, rat, chien) lors des études de toxicologie de longue durée ont produit les résultats suivants : à la concentration à laquelle aucun effet ne peut être observé ou à la 1^{re} dose à laquelle des effets ont été observés, le degré d'exposition est comparable ou supérieur à celui auquel on peut s'attendre chez l'être humain traité à la dose thérapeutique.

Divers dérivés oxydés de la dronédarone, de même que les métabolites SR35021 et SR90154 circulaient également chez l'être humain et représentaient de 1,1 à 5,8 % de la radioactivité totale. Après quantification dans le plasma d'espèces animales, ces métabolites représentaient généralement de 1,8 à 21 % de la radioactivité totale. Trois métabolites circulant chez l'être humain en provenance de voies d'oxydation secondaires (dérivé trihydroxy de la dronédarone et dérivés N-éthanol du SR35021) n'ont pu être quantifiés dans le plasma animal, mais ces métabolites ou leur précurseur direct ont été observés dans les excréta de 1 espèce animale, tout au moins.

Les différentes espèces animales étaient représentatives des principales voies métaboliques observées chez l'être humain. Cela démontre que les animaux sur lesquels ont porté les expériences effectuées dans le cadre des études toxicologiques ont été exposés aux principaux métabolites humains.

Excrétion et élimination

Chez le rat, le chien et le macaque, la pharmacocinétique de la dronédarone était caractérisée par une clairance plasmatique élevée et une demi-vie terminale modérée. La dronédarone est rapidement éliminée par clairance métabolique; elle n'est pas excrétée sous une forme inchangée dans les urines (souris, rat, lapin, chien, macaque), et on en retrouve moins de 0,5 % sous une forme inchangée dans la bile de rat. Dans la plupart des espèces étudiées, de 72 à 97 % de la radioactivité totale étaient excrétés dans les fèces, après l'administration par voie orale. Environ 44 % et 69 % de la dose ont été récupérés

durant la période de collection de bile chez le rat, de 0 à 48 heures après l'administration par voies orale et intraveineuse, respectivement. L'excrétion urinaire de la radioactivité s'est établie à moins de 9 % de la dose, peu importe l'espèce. Dans les fèces, la dronédarone représentait de 5 à 12 % de la dose administrée, peu importe l'espèce, et pouvait représenter du médicament non absorbé. Ces données démontrent que la biotransformation suivie de l'excrétion biliaire constitue la principale voie d'élimination de la dronédarone.

L'excrétion quotidienne de radioactivité dans les fèces est demeurée constante de la 1^{re} à la 14^e journée tout au long du schéma prévoyant l'administration de doses répétées chez la souris et le chien et a augmenté légèrement chez le rat (de 80 % de la dose le 1^{er} jour à 106 % le 14^e jour sur une période de 0 à 24 heures). Sur une période de 168 heures, la quantité totale récupérée après l'administration d'une dose unique s'est élevée à plus de 90 % chez toutes les espèces examinées, ce qui témoigne de l'excrétion presque complète du médicament.

La radioactivité a été excrétée dans le lait des femelles en lactation.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à 25°C, en limitant les écarts de température entre 15 et 30°C.

Garder le produit dans son emballage d'origine.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom non propriétaire du (des) médicament(s) : chlorhydrate de dronédarone

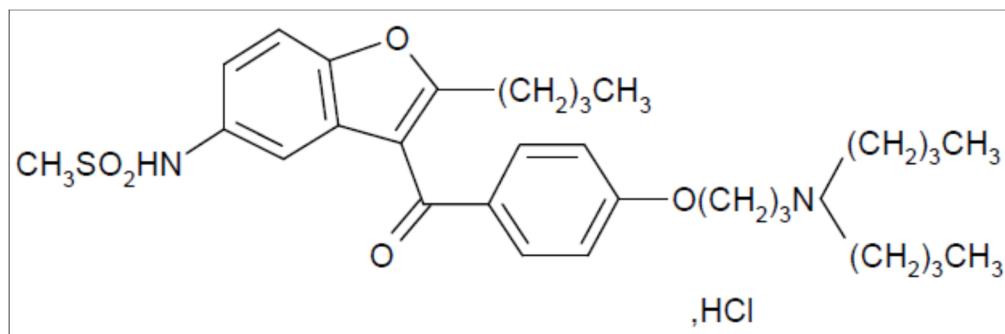
Nom chimique :

chlorhydrate de *N*-(2-butyl-3-{4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl}benzofuran-5-yl) méthanesulfonamide.

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule empirique : $C_{31}H_{44}N_2O_5 S$, HCl Masse moléculaire relative : 593,2 (556,8 pour la dronédarone base).

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de dronédarone est une fine poudre blanche ou presque blanche qui est pratiquement insoluble dans l'eau et librement soluble dans le chlorure de méthylène et le méthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

14.1.1 Fibrillation auriculaire

L'efficacité de la dronédarone à réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire ou la mortalité toutes causes confondues a été démontrée chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) ou encore des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire (FA/FLA) et des facteurs de risque additionnels dans le cadre de l'essai multicentrique et multinational ATHENA, une étude comparative avec randomisation et groupe placebo réalisée à double insu. Les patients devaient présenter au moins 1 facteur de risque (notamment l'âge, l'hypertension, le diabète, les antécédents d'accident vasculaire cérébral, un diamètre de l'oreillette gauche ≥ 50 mm ou une FEVG $< 0,40$), de même qu'une fibrillation ou un flutter auriculaires et un rythme sinusal documentés au cours des 6 derniers mois. Les patients pouvaient être en FA/FLA ou en

rythme sinusal après une cardioversion spontanée ou à la suite d'une intervention. Quatre mille six cent vingt-huit (4628) patients ont été randomisés et traités durant une période pouvant aller jusqu'à 30 mois au maximum (suivi médian : 22 mois). Ils ont reçu de la dronédarone à raison de 400 mg, 2 fois par jour (2301 patients), ou un placebo (2327 patients), en plus d'un traitement traditionnel faisant appel aux bêta-bloquants (71 %), aux inhibiteurs de l'ECA ou aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (69 %), aux digitaliques (14 %), aux antagonistes du calcium (14 %), aux statines (39 %), aux anticoagulants oraux (60 %), au traitement antiplaquettaire chronique (5 %) et/ou aux diurétiques (54 %).

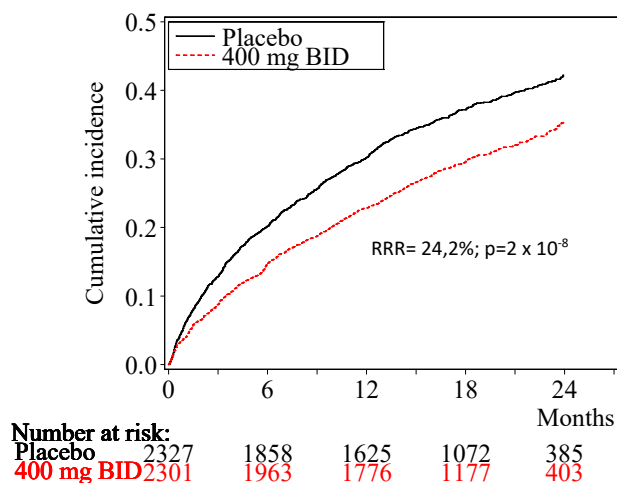
L'étude avait pour paramètre d'évaluation principal le temps écoulé avant la première hospitalisation « pour cause d'affection cardiovasculaire » ou la mortalité toutes causes confondues. À part quelques exceptions, les 17 événements constituant le paramètre « hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire » comprenaient bon nombre d'événements n'étant généralement pas admis comme ayant un lien causal avec la fibrillation auriculaire. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient le temps écoulé avant la mortalité toutes causes confondues et le temps écoulé avant la première hospitalisation « pour cause d'affection cardiovasculaire ». Le temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire et le temps écoulé avant la mort subite ont également été évalués.

Les patients étaient âgés de 23 à 97 ans, et 42 % d'entre eux avaient plus de 75 ans. Quarante-sept pour cent (47 %) des patients étaient de sexe féminin, et une majorité d'entre eux étaient de race blanche (89 %). La majorité des patients étaient hypertendus (86 %) et souffraient d'une cardiopathie structurale (60 % – incluant maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive et fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %). Vingt-cinq pour cent (25 %) d'entre eux étaient atteints de fibrillation auriculaire au départ.

Par comparaison au placebo, la dronédarone a réduit de 24,2 % la fréquence des hospitalisations pour cause d'affection cardiovasculaire ou la mortalité toutes causes confondues.

Les courbes représentant la fréquence globale des événements sont illustrées à la Figure 1.

Figure 1 – Courbes de fréquence cumulative de Kaplan-Meier, de la randomisation à la première hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire ou à la mortalité toutes causes confondues, tronquées à 24 mois



Les résultats se rapportant au paramètre principal combiné et à ses composants individuels sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 – Résultats portant sur l'efficacité : étude ATHENA					
Type d'événement	Intervalle de mesure	Pourcentage de survenue des événements (*)		Réduction/augmentation absolue (%) Dronédarone vs placebo	Réduction/augmentation relative (%) Dronédarone vs placebo
		Placebo (N = 2327)	Dronédarone 400 mg, 2 f.p.j. (N = 2301)		
Paramètre d'efficacité principal (**)	1 – an	30,2 %	22,8 %	-7,4 %	-24,50 %
	2 – an	42,2 %	35,4 %	-6,8 %	-16,11 %
Hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire (total)	1 – an	28,9 %	21,7 %	-7,2 %	-24,91 %
	2 – an	39,9 %	32,6 %	-7,3 %	-18,30 %
Hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à la fibrillation auriculaire et aux autres arythmies supraventriculaires (***)	1 – an	17,1 %	10,1 %	-7,0 %	-40,94 %
	2 – an	22,6 %	15,7 %	-6,9 %	-30,53 %
Hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à toutes autres raisons	1 – an	14,1 %	12,9 %	-1,2 %	-8,51 %
	2 – an	22,3 %	20,0 %	-2,3 %	-10,31 %
Mortalité toutes causes confondues	1 – an	1,8 %	1,5 %	-0,3 %	-16,67 %
	2 – an	3,9 %	4,2 %	+0,3 %	+7,69 %

(*) Établi d'après la méthode d'estimation de Kaplan-Meier

(**) Composition du paramètre principal : « hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire » ou mortalité toutes causes confondues

Remarque : Seuls les décès, d'origine cardiovasculaire ou non, qui n'étaient pas précédés d'une hospitalisation ont été pris en considération.

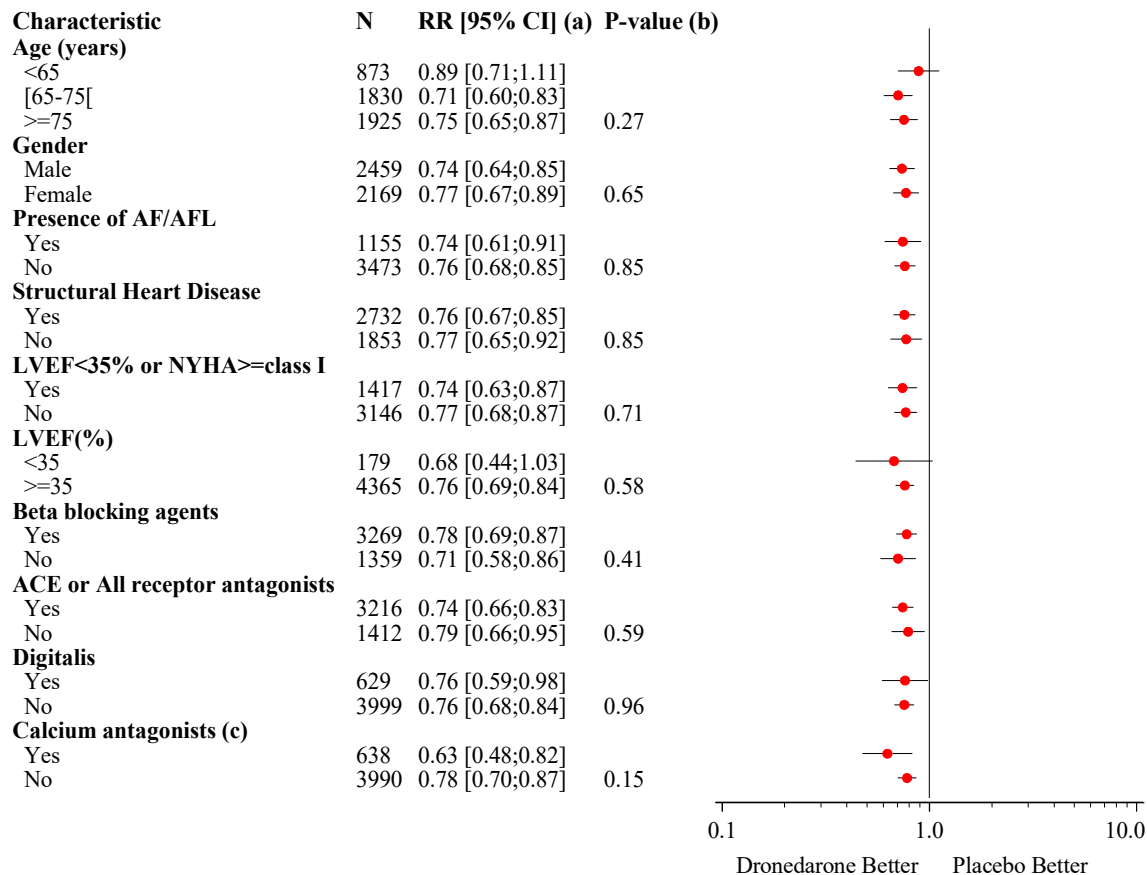
(***) Voir le Tableau 6.

Comme le montre le Tableau 6, la réduction des récurrences de fibrillation auriculaire et des autres arythmies supraventriculaires a eu pour effet de diminuer le nombre d'hospitalisations « pour cause d'affection cardiovasculaire ». Le nombre d'hospitalisations attribuables à toutes autres causes était très semblable dans les groupes recevant la dronédarone et le placebo.

Tableau 6 – Nombre (%) de patients ayant été hospitalisés pour cause d’affection cardiovasculaire selon la principale raison prédéterminée par l’investigateur durant la période d’étude – Tous les patients randomisés (EFC555/ATHENA)				
	Placebo		Dronédarone 400 mg, 2 f.p.j.	
	(N = 2327)		(N = 2301)	
Hospitalisation pour cause d’affection cardiovasculaire (toutes causes confondues)	859	(36,9 %)	675	(29,3 %)
Fibrillation auriculaire et autres arythmies supraventriculaires	457	(19,6 %)	296	(12,9 %)
Aggravation de l’ICC, notamment œdème pulmonaire ou dyspnée d’origine cardiaque	92	(4,0 %)	78	(3,4 %)
Infarctus du myocarde ou angine instable	61	(2,6 %)	48	(2,1 %)
Angine stable ou douleur thoracique atypique	41	(1,8 %)	45	(2,0 %)
AIT ou AVC (à l’exception d’une hémorragie intracrânienne)	35	(1,5 %)	28	(1,2 %)
Intervention coronarienne percutanée, cérébrovasculaire ou périphérique	31	(1,3 %)	27	(1,2 %)
Implantation d’un stimulateur ou d’un défibrillateur cardiaques, ou d’un autre dispositif cardiaque	29	(1,2 %)	32	(1,4 %)
Saignement important (nécessitant au moins 2 unités de sang ou toute hémorragie intracrânienne)	24	(1,0 %)	21	(0,9 %)
Syncope	24	(1,0 %)	21	(0,9 %)
Chirurgie cardiovasculaire à l’exception d’une transplantation cardiaque	23	(1,0 %)	21	(0,9 %)
Hospitalisation liée à la tension artérielle (hypotension, hypertension; sauf syncope)	21	(0,9 %)	21	(0,9 %)
Hospitalisation liée à l’athérosclérose (si aucune autre précision n’est donnée)	8	(0,3 %)	11	(0,5 %)
Tachycardie ventriculaire (non soutenue et soutenue)	6	(0,3 %)	6	(0,3 %)
Embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde	3	(0,1 %)	10	(0,4 %)
Arrêt cardiaque non mortel	2	(< 0,1 %)	3	(0,1 %)
Extrasystoles ventriculaires	1	(< 0,1 %)	1	(< 0,1 %)
Fibrillation ventriculaire	1	(< 0,1 %)	1	(< 0,1 %)
Infection cardiovasculaire	0	(0 %)	4	(0,2 %)
Autre arythmie ventriculaire	0	(0 %)	1	(< 0,1 %)

La diminution des hospitalisations pour « cause d’affection cardiovasculaire » ou des décès toutes causes confondues était constante dans l’ensemble des sous-groupes, peu importe les caractéristiques initiales des sujets et les médicaments qu’ils prenaient en concomitance (voir **Figure 2**).

Figure 2 – Estimations du risque relatif (dronédarone à 400 mg, 2 f.p.j. vs placebo) avec intervalles de confiance de 95 % d’après les caractéristiques initiales sélectionnées - Première hospitalisation pour cause d’affection cardiovasculaire ou mortalité toutes causes confondues



a Déterminé d'après le modèle de régression de Cox

b Valeur de p de l'interaction entre les caractéristiques initiales et le traitement, selon le modèle de régression de Cox

c Les antagonistes du calcium ayant pour effet de diminuer la fréquence cardiaque se sont limités au diltiazem, au vérapamil et au bépridil.

En ce qui concerne l'un des autres paramètres d'évaluation secondaires, soit « la mortalité toutes causes confondues », la différence entre le nombre de décès survenus dans les deux groupes de traitement n'était pas significative sur le plan statistique (p = 0,1758).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est disponible pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë comportant l'administration de dronedarone par voie orale (1500 et 2000 mg/kg) ou intraveineuse (jusqu'à 20 mg/kg) ont été réalisées chez des souris et des rats des 2 sexes.

Par voie orale, la dose non létale maximale a été de 2000 mg/kg chez la souris et le rat. L'administration par voie orale d'une dose unique de 2000 mg/kg de dronédarone a entraîné certains signes cliniques chez le rat seulement (prostration, horripilation, ptyalisme et souillure de la région uro-génitale), de même qu'une diminution du gain pondéral corporel chez les 2 espèces. Aucun organe cible n'a pu être identifié. Par voie intraveineuse, la dose non létale maximale a été de 10 mg/kg chez les souris et les rats des 2 sexes. Le décubitus, la prostration, la baisse d'activité et, parfois, l'urine rouge figuraient parmi les signes physiques.

Les observations faites lors des études sur la prise du médicament par voie orale donnent lieu de croire que le risque d'intoxication par la dronédarone en cas de surdosage aigu chez l'humain est très limité.

Toxicité chronique

Dans le cadre des études repères sur la toxicité sous-aiguë et chronique, la dronédarone a été administrée par voie orale à raison de 2 à 160 mg/kg/jour à des rats, durant une période allant de 2 semaines à 6 mois, et à raison de 5 à 140 mg/kg/jour à des chiens, durant une période allant de 2 semaines à 1 an.

Une altération de l'état de santé, faisant suite aux autres effets liés au traitement décrits ci-dessous, a été observée aux doses supérieures à 60 mg/kg/jour. Cette altération était nettement liée à la dose tout au long des études menées sur la dronédarone.

Les signes d'altération de l'état de santé étaient marqués à la dose élevée de 160 mg/kg/jour chez le rat, et ont entraîné la mort de 4 rats sur 20 entre le 14^e et le 16^e jour de l'étude de 2 semaines au terme d'une détérioration de la santé se manifestant par les signes cliniques suivants : horripilation, baisse d'activité et souillure de la région uro-génitale. Ces signes se sont manifestés surtout durant la deuxième semaine de l'étude et ont été associés à une perte de poids et à une diminution de la consommation d'aliments.

Le piètre état de santé général des animaux a été corroboré à l'examen histopathologique par la présence de signes classiques de détérioration de la santé, c'est-à-dire atrophie des tissus adipeux, diminution de la margination hépatocytaire (dénotant une diminution physiologique de stockage du glycogène) et taille réduite des hépatocytes, distensions des tubules corticaux rénaux, atrophie du muscle crural, atrophie (dédiérenciation de la séreuse) du pancréas, de la parotide et des glandes sous-maxillaires, atrophie de la muqueuse du grêle, atrophie lymphoïde (involution) du thymus ou des ganglions lymphatiques, hyperplasie, nécrose ou hémorragie du cortex surrénal, involution graisseuse de la moelle osseuse, amincissement de la spongieuse primaire dans l'épiphyse tibiale proximale, altération de la spermatogenèse et atrophie des glandes sexuelles mâles.

Au cours des études sur la toxicité chronique menées chez le rat (d'une durée allant jusqu'à 6 mois) et chez le chien (d'une durée allant jusqu'à 1 an), la détérioration de la santé était légère et ne s'observait qu'à la dose la plus élevée. Elle se manifestait principalement par une perte de poids ou une diminution du gain de poids associées à une diminution de la consommation d'aliments, et l'on observait une tendance au rétablissement durant les études chroniques.

Lors des études sur la toxicité sous-aiguë et chronique, une phospholipidose (accumulation de macrophages spumeux) légère et réversible a été observée dans les ganglions mésentériques, chez le

rat surtout. Cet effet est considéré comme étant spécifique de cette espèce et n'a pas d'incidence chez l'être humain.

Chez le rat, des changements à l'ECG ont été notés à la dose de 160 mg/kg/jour au cours de l'étude de 2 semaines et à toutes les doses administrées dans le cadre des études sur la toxicité chronique. Chez le chien, ces changements ont été observés aux doses de 25 mg/kg/jour ou plus durant l'étude de 2 semaines, à 60 mg/kg/jour durant l'étude de 3 mois et à 45 mg/kg/jour durant l'étude de 1 an. Ces changements consistaient en une diminution de la fréquence cardiaque et en un allongement des intervalles PR et QT (associé à un allongement de l'intervalle QTc durant l'étude de 1 an seulement), et étaient parfois accompagnés d'une augmentation légère du poids du cœur. Ces changements étaient liés aux propriétés pharmacologiques du composé à l'essai. Pendant l'ensemble des études réalisées, on n'a pas relevé d'extrasystoles ventriculaires, ni de tachycardie ou de fibrillation ventriculaires, et aucun cas de mortalité n'a été associé à des effets cardiaques.

Aucune mortalité autre que celle ayant été attribuée aux effets non spécifiques du composé chez les rats traités à raison de 160 mg/kg/jour n'a été imputée au composé. On n'a rapporté aucun cas de mort subite dans l'ensemble des études réalisées.

La dronédarone a été bien tolérée aux doses égales ou inférieures à 60 mg/kg/jour durant les études de 3 mois chez le rat et le chien, aux doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour durant l'étude de 6 mois chez le rat et aux doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour durant l'étude de 1 an chez le chien.

Génotoxicité

La dronédarone n'a pas démontré d'effet génotoxique dans 1 test *in vivo* du micronoyau chez la souris et dans 4 tests *in vitro* : le test d'Ames avec ou sans activation métabolique, un test de réparation de l'ADN sur des hépatocytes de rat, un test de mutation génétique sur des fibroblastes de hamster et une étude cytogénétique de lymphocytes humains.

Pouvoir carcinogène

Dans le cadre d'études de 2 ans sur le pouvoir carcinogène de la dronédarone administrée par voie orale, la dose la plus élevée ayant été administrée durant 24 mois a été de 70 mg/kg/jour chez le rat et de 300 mg/kg/jour chez la souris. On a observé une fréquence accrue de tumeurs des glandes mammaires chez les souris femelles, de sarcomes histiocytaires chez la souris et d'hémangiomes atteignant les ganglions mésentériques chez le rat. Toutes ces observations ont été faites seulement à la dose à l'étude la plus élevée (laquelle correspond à une exposition de 5 à 10 fois supérieure à celle résultant de la dose thérapeutique chez l'humain).

Des **adénocarcinomes/adénoacanthomes des glandes mammaires** ont été observés chez les souris femelles. Dans le cas des adénocarcinomes, la différence par rapport aux témoins était statistiquement significative à 300 mg/kg/jour. Comme il est établi que les tumeurs mammaires sont influencées par les hormones, les taux de prolactine ont été mesurés dans 2 études distinctes et se sont révélés légèrement plus élevés, l'écart entre les animaux traités et les témoins étant significatif sur le plan statistique. La présence de tumeurs épithéliales malignes dans la glande mammaire des souris femelles n'a pas été jugée comme un facteur de risque considérable chez l'être humain pour les raisons suivantes :

- Seuls les sujets de sexe féminin d'une seule espèce et faisant partie du groupe de traitement par dose élevée étaient touchés par ces tumeurs.
- Ces altérations n'étaient pas associées à la toxicité pour un organe cible.
- La morphologie de ces néoplasmes était très spécifique d'une espèce; on n'observe pas de néoplasmes semblables dans le cancer du sein chez l'être humain.
- L'augmentation restreinte de la fréquence des tumeurs s'est révélée être associée à une hausse constamment modérée de prolactine. Or, la pertinence pour l'être humain de la carcinogenèse mammaire induite par la prolactine chez les rongeurs est considérée comme faible.

- Les **sarcomes histiocytaires (système hémolymphoréticulaire)** qui ont été observés chez la souris à la plus forte dose administrée n'étaient pas considérés comme un important facteur de risque chez l'être humain pour les raisons suivantes :
 - Ces manifestations sont survenues à une faible fréquence, et on n'a pas observé d'effets semblables chez les rats mâles ou femelles. La pertinence de ces observations marginales demeure incertaine, car elles pourraient être le résultat d'une variation normale ou représenter une faible réponse carcinogène. Par ailleurs, la fréquence rapportée dans les documents de référence est très variable, et cela peut aussi s'expliquer en partie par la variété des termes utilisés.
 - La fréquence était d'un ordre semblable à celui des fréquences publiées se rapportant à des souris mâles et femelles non traitées dans le cadre d'une vaste étude de référence.
 - Aucune substance chimique ne peut provoquer un sarcome histiocytaire chez le rat; chez la souris, 3 composés peuvent avoir cet effet. Deux d'entre eux sont manifestement génotoxiques, et l'autre n'a pas été soumis à une batterie complète de tests de génotoxicité.
 - Ni l'une ni l'autre des 2 études sur le pouvoir carcinogène n'a fait état d'une augmentation de la fréquence d'autres tumeurs lymphoréticulaires.
 - On ne connaît pas de néoplasme analogue pouvant survenir chez l'être humain.

- L'observation d'**hémangiomes bénins** dans les ganglions mésentériques de rats, à la plus forte dose administrée seulement, n'était pas considérée comme étant pertinente pour l'être humain :
 - Les hémangiomes ne sont pas précurseurs de cancer et ne se transforment pas en hémangiosarcome malins chez l'animal ni chez l'être humain.
 - Chez l'être humain, les hémangiomes sont relativement courants dans de nombreux organes et demeurent souvent présents la vie durant. Par contre, la présence d'hémangiomes et d'hémangiosarcomes dans les ganglions lymphatiques est extrêmement rare chez l'être humain.
 - Les lésions vasculaires prolifératives spontanées semblables à celles qui ont été observées dans les ganglions mésentériques du rat ont été décrites chez l'être humain, mais elles sont jugées complètement inoffensives. Une description du processus par lequel une obstruction veineuse ou lymphatique entraîne la transformation vasculaire des ganglions lymphatiques est discutée dans la littérature. La fréquence accrue de cette manifestation chez le rat serait liée à la phospholipidose et à l'accumulation de macrophages spumeux dans les ganglions mésentériques de cette espèce, qui est particulièrement vulnérable à ce type d'effet. De fait, il a été démontré que la dronédarone s'accumule avec prédilection dans les ganglions mésentériques plutôt que dans d'autres ganglions lymphatiques et dans le plasma. Par

conséquent, on considère que les lésions vasculaires prolifératives observées chez le rat sont de type réactives-prolifératives, qu'elles sont rares et inoffensives chez l'homme et qu'elles n'ont donc aucune pertinence pour l'être humain.

- En conclusion, ces néoplasies n'ont été relevées que chez les animaux des 2 espèces ayant reçu la dose à l'étude la plus élevée, et l'exposition plasmatique à laquelle la fréquence des tumeurs a augmenté était de 5 à 10 fois supérieure à celle résultant de la dose thérapeutique attendue chez l'humain, ce qui constitue un écart acceptable. De plus, aucune de ces observations n'a été jugée pertinente pour l'être humain.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Administrée à des animaux à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour, la dronédarone n'a pas démontré le pouvoir d'altérer la fertilité, car le traitement n'a pas entraîné d'effet indésirable sur les performances de reproduction (accouplement et fertilité) ni sur le poids des organes reproducteurs mâles, la mobilité des spermatozoïdes et leur nombre, et ce, peu importe la dose administrée. La dronédarone est tératogène chez le rat à la dose de 100 mg/kg/jour. À 50 mg/kg/jour, dose entraînant chez le rat une exposition équivalant à environ 3 fois celle résultant de la dose thérapeutique chez l'être humain, la dronédarone n'est pas tératogène. Par ailleurs, la dronédarone n'est pas tératogène chez le lapin à la dose de 60 mg/kg/jour. Même si le nombre de portées était faible au palier de 200 mg/kg/jour, le traitement a été jugé non tératogène. Compte tenu de ces observations, la dronédarone doit être contre-indiquée chez les femmes enceintes. Les effets de ce composé sur le développement des petits (indices de viabilité réduits durant la lactation aux doses élevées, c.-à-d. 90 mg/kg/jour) ont été relevés, les plus importants étant la concentration tissulaire marquée et les effets potentiels sur la fonction thyroïdienne du fœtus.

L'excrétion de la dronédarone dans le lait maternel humain n'est pas connue. Chez le rat, de la dronédarone radiomarkée au C¹⁴ a été détectée dans le lait maternel après l'administration par voie orale d'une dose de 30 mg/kg/jour, et par la suite dans le contenu gastro-intestinal des petits. Le ratio radioactivité lait/radioactivité plasma se situait entre 2 et 4. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et étant donné que le risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson exposé à la dronédarone demeure inconnu, l'allaitement durant le traitement par la dronédarone est déconseillé.

Aucune étude n'a été réalisée chez les jeunes animaux, étant donné que la population ciblée en vertu de l'indication énoncée est essentiellement composée d'adultes âgés.

Phototoxicité

Les études visant à évaluer la photosensibilité causée par le médicament ont été réalisées chez le cochon d'Inde, un modèle universellement reconnu comme étant prédictif de la photosensibilité chez l'être humain.

La dronédarone ne s'est révélée que légèrement phototoxique, c'est-à-dire qu'elle est phototoxique lorsqu'elle est administrée à de fortes doses (100 mg/kg/jour et plus), mais non phototoxique lorsqu'elle est administrée à de faibles doses, même à la suite d'une administration répétée. Alors que la phototoxicité induite par l'amiodarone subsiste plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, la seule modification observée avec la dronédarone a été la survenue d'un érythème léger de nature imprécise (une réaction aussi observée chez les animaux non traités au cours de l'étude), qui a persisté pendant au moins 11 jours après l'administration de la dernière dose de dronédarone. De plus, il a été démontré que la dronédarone n'était pas photoallergène, contrairement à l'amiodarone.

Immunotoxicité

Au cours de l'étude portant spécifiquement sur la fonction immunitaire, aucune immunotoxicité primaire ou liée au composé n'a été observée. Aucun effet interprété comme une altération de la fonction immunitaire n'a été observé lors des études de toxicologie générale; l'atrophie thymique relevée chez certains animaux dans différentes études résultait d'une détérioration globale de l'état de santé et de stress non spécifique (comme l'indiquent plusieurs autres observations histopathologiques impliquant d'autres organes), manifestations courantes chez les animaux traités à très fortes doses. De

légères élévations des taux d'IgG et d'IgM ont été notées chez le rat, mais celles-ci n'ont pas été jugées pertinentes sur le plan toxicologique en l'absence d'autres effets liés au composé sur le système immunitaire.

En conclusion, l'examen approfondi de l'immunotoxicité et de la fonction immunitaire chez les animaux n'a pas démontré d'effet lié au composé.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MULTAQ**[®]

Comprimés de dronédarone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MULTAQ** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MULTAQ**.

Pour quoi **MULTAQ** est-il utilisé?

MULTAQ est utilisé chez les adultes atteints de fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormal, rapide et irrégulier) qui :

- dure moins d'une semaine (fibrillation auriculaire paroxystique) ou
- dure plus d'une semaine (fibrillation auriculaire persistante).

Il est utilisé chez les personnes qui présentent actuellement un rythme cardiaque normal ou qui vont revenir à un rythme cardiaque normal. Il peut ainsi diminuer le risque de devoir se rendre à l'hôpital pour cause de fibrillation auriculaire.

Comment **MULTAQ** agit-il?

MULTAQ aide à prévenir ou à corriger une anomalie des battements du cœur et les autres problèmes du rythme cardiaque en bloquant plusieurs canaux dans le cœur. Il agit par plusieurs mécanismes, notamment en bloquant les courants potassiques, sodiques et calciques, et en réduisant l'activité adrénergique.

Quels sont les ingrédients dans **MULTAQ**?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de dronédarone

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, silice colloïdale anhydre, crospovidone, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 6000, stéarate de magnésium, amidon de maïs, poloxamère 407 et dioxyde de titane

MULTAQ est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 400 mg de dronédarone (sous forme de chlorhydrate de dronédarone)

Ne prenez pas **MULTAQ** si :

- vous êtes allergique à la dronédarone ou à l'un des autres ingrédients de **MULTAQ**;
- vous souffrez ou avez souffert d'insuffisance cardiaque;
- vous présentez une fibrillation auriculaire permanente (rythme cardiaque anormal qui est rapide et irrégulier) qui ne peut être corrigée par des traitements;
- vous présentez une dysfonction ventriculaire gauche systolique (une faiblesse d'une partie du cœur qui pompe le sang riche en oxygène vers le reste du corps);
- vous souffrez de bradycardie (battement cardiaque anormalement lent);
- vous présentez l'un des problèmes de cœur suivants et vous n'êtes pas porteur d'un stimulateur cardiaque qui fonctionne :

- bloc cardiaque du deuxième ou troisième degré (un type de rythme cardiaque irrégulier);
- bloc de branche complet (un type de rythme cardiaque anormal causé par un blocage du signal électrique qui fait battre votre cœur);
- bloc distal (les signaux électriques du cœur sont bloqués, ce qui l'empêche de pomper le sang);
- dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire (le stimulateur cardiaque naturel du cœur n'est pas en mesure de créer des battements cardiaques normaux à la fréquence normale).
- vous présentez une anomalie ou une instabilité du flux sanguin et de la tension artérielle;
- vous présentez un certain type d'anomalie à l'électrocardiogramme (ECG) appelée allongement de l'intervalle QT corrigé;
- vous souffrez de problèmes de foie ou de poumons liés à la prise d'amiodarone;
- vous prenez certains médicaments qui peuvent modifier la quantité de MULTAQ qui pénètre dans votre corps, comme :
 - le kétoconazole;
 - l'itraconazole;
 - le voriconazole;
 - la cyclosporine;
 - la clarithromycine;
 - le ritonavir.
- vous prenez certains médicaments qui peuvent provoquer des torsades de pointes (un rythme cardiaque anormal dangereux), comme :
 - les phénothiazines;
 - les antidépresseurs;
 - les antibiotiques oraux;
 - certains médicaments contre les anomalies du rythme cardiaque ou les battements de cœur rapides.
- vous souffrez de graves problèmes de foie;
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MULTAQ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prenez des anticoagulants (médicaments qui aident à prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines et les artères), comme le dabigatran ou le rivaroxaban;
- si vous avez des problèmes de cœur;
- si vous présentez de faibles taux de potassium ou de magnésium dans votre sang;
- si vous souffrez de problèmes de foie;
- si vous êtes âgé de 75 ans ou plus;

Autres mises en garde à connaître :

La prise de MULTAQ peut provoquer ce qui suit :

- **Problèmes de cœur :** MULTAQ peut provoquer d'autres problèmes de cœur comme une insuffisance cardiaque. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre cœur tout au

long du traitement. Il interprétera les résultats et pourrait vous demander d'arrêter de prendre MULTAQ. Communiquez avec votre professionnel de la santé en cas de :

- gain de poids inexpliqué;
 - enflure des jambes, des pieds ou des bras;
 - essoufflement croissant.
- **Problèmes de foie** : MULTAQ peut provoquer des problèmes de foie, notamment des lésions hépatiques. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre foie tout au long du traitement. Il interprétera les résultats et pourrait vous demander d'arrêter de prendre MULTAQ. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé en cas de :
 - perte d'appétit;
 - nausées, vomissements;
 - fièvre, malaise, fatigue inhabituelle;
 - douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'estomac;
 - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse);
 - urine foncée;
 - démangeaisons.

Grossesse et contraception :

- MULTAQ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La prise de ce médicament pendant la grossesse peut causer du tort à votre bébé.
- Si vous êtes une femme pouvant devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous demandera de passer un test de grossesse avant de commencer à prendre MULTAQ.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 7 jours après votre dernière dose de MULTAQ.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par MULTAQ.

Surveillance et épreuves : au cours votre traitement par MULTAQ, votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des épreuves, comme des analyses de sang et des électrocardiogrammes, dans le but de :

- surveiller la santé de votre foie, de vos reins et de votre cœur;
- déterminer le temps nécessaire à la coagulation de votre sang.

Votre professionnel de la santé interprétera vos résultats et pourrait mettre fin à votre traitement par MULTAQ.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas MULTAQ en cas d'interactions avec :

- des médicaments susceptibles de modifier la quantité de MULTAQ pénétrant dans votre corps, comme :
 - le kétoconazole et l'itraconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques;
 - le ritonavir, utilisé pour traiter l'infection à VIH;
 - la cyclosporine, utilisée pour traiter le rejet d'organe greffé;
 - la clarithromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes.
- des médicaments pouvant provoquer une torsade de pointe (un rythme cardiaque anormal dangereux), comme :
 - les phénothiazines, utilisées pour traiter les problèmes de santé mentale et les convulsions;
 - les médicaments utilisés pour traiter la dépression;
 - certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes;
 - les médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque.

Les produits qui suivent pourraient également être associés à des interactions médicamenteuses avec MULTAQ :

- les médicaments connus sous le nom de bêta-bloquants utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (comme le métoprolol et le propranolol);
- les médicaments connus sous le nom d'antagonistes du calcium utilisés pour aider à améliorer la circulation sanguine et à réduire la charge de travail sur le cœur (comme le vérapamil, le diltiazem et la nifédipine);
- la digoxine, utilisée pour aider le cœur à mieux pomper le sang et pour contrôler les battements cardiaques irréguliers;
- l'érythromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes dans le corps;
- les médicaments utilisés pour aider à prévenir les caillots sanguins (comme le dabigatran, le rivaroxaban, l'édoxaban, l'apixaban, la warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K);
- les médicaments connus sous le nom de substrats de la glycoprotéine P (P-gp), y compris :
 - la doxorubicine, utilisée pour traiter le cancer;
 - la fexofénadine, utilisée pour soulager les symptômes du rhume des foies;
 - le talinolol, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- les médicaments appelés inducteurs puissants du CYP 3A4 utilisés pour aider à décomposer et à éliminer les médicaments (comme la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne);
- le sirolimus et le tacrolimus, utilisés pour aider à prévenir le rejet d'organe greffé;
- les médicaments connus sous le nom de statines, utilisés pour abaisser le taux de cholestérol élevé dans le sang (comme la simvastatine, la lovastatine, l'atorvastatine et la pravastatine);
- la théophylline, utilisée pour ouvrir les voies respiratoires des poumons afin de faciliter la respiration;

- le jus de pamplemousse. Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez MULTAQ;
- Le millepertuis, un composé à base de plantes couramment utilisé pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur.

Comment prendre MULTAQ :

- Prenez MULTAQ exactement selon les indications de votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre MULTAQ sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.
- Prenez MULTAQ avec un repas.

Dose habituelle :

Prenez un comprimé de 400 mg le matin et un comprimé de 400 mg le soir.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MULTAQ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de ce médicament, vous n'avez pas besoin de compenser la dose oubliée. Ignorez-la et reprenez votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MULTAQ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MULTAQ. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants peuvent se manifester :

- troubles digestifs (tels que la diarrhée, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale et l'indigestion);
- sensation de fatigue ou de faiblesse;
- problèmes de peau (tels qu'une éruption cutanée, une rougeur, des démangeaisons, de l'eczéma);
- modification du goût ou perte de goût.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
COURANT			
Bradycardie (rythme cardiaque anormalement lent)		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Insuffisance rénale aiguë (problèmes rénaux graves) : confusion; démangeaisons ou éruptions cutanées; enflure du visage et des mains; enflure des pieds ou des chevilles; miction réduite ou inexistante; prise de poids.		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
Arythmie (anomalie du rythme cardiaque) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice		✓	
Pneumopathie interstitielle (maladies qui enflamment ou cicatrisent le tissu pulmonaire) : essoufflement au repos qui s'aggrave avec l'effort, toux sèche		✓	
Insuffisance hépatique (troubles graves de la fonction hépatique, insuffisance hépatique) : couleur		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), saignement facile, enflure de l'abdomen, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma			
Lésion hépatique : douleur dans l'abdomen droit, fièvre, fatigue, faiblesse, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée		√	
Allongement de l'intervalle QT (une affection du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, évanouissement, perte de conscience, convulsions		√	
Vasculite (inflammation des vaisseaux sanguins) : fièvre, fatigue, perte de poids, douleurs musculaires et articulaires, perte d'appétit, engourdissement, faiblesse		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Garder MULTAQ à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Garder MULTAQ dans son emballage d'origine.

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

Pour en savoir davantage au sujet de MULTAQ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision le 01 OCT. 2024