

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.



Juillet 2011

Information relative au Multaq® (dronédarone) suite aux résultats préliminaires d'une étude montrant une augmentation du risque cardiovasculaire.

Aux Professionnels de la Santé

• Résumé

- Une étude clinique (PALLAS) menée chez des patients à haut risque cardiovasculaire présentant une fibrillation auriculaire (FA) permanente a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation significative de la fréquence de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, accidents vasculaires cérébraux et hospitalisations pour évènements cardiovasculaires) dans le groupe recevant la dronédarone. Les données actuellement disponibles sont préliminaires et des recommandations complémentaires sur l'utilisation de la dronédarone seront émises en septembre, ce, dans la mesure où les résultats définitifs pourraient avoir un impact sur l'utilisation de ce médicament dans son indication approuvée actuelle.
- Entre-temps, il est rappelé aux prescripteurs l'indication actuelle : « *Patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) non permanente ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récives de FA ou de ralentir la fréquence ventriculaire* ».
- En outre, il est recommandé aux prescripteurs de surveiller régulièrement leurs patients afin de s'assurer qu'ils restent dans le cadre de l'indication approuvée actuelle et qu'ils n'évoluent pas vers une FA permanente ou vers toute autre situation clinique contre-indiquant l'utilisation de la dronédarone.



- Les prescripteurs doivent se conformer aux contre-indications et précautions d'emploi figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les informations suivantes concernant le risque cardiovasculaire sont particulièrement importantes :
 - Multaq® est contre indiqué chez les patients ayant une bradycardie < 50 battements/mn ainsi que chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables, y compris les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou au moindre effort (correspondant aux patients de classe IV NYHA et de classe III NYHA instables).
 - Multaq® n'est pas recommandé chez les patients stables de classe III NYHA ou en cas de FEVG <35%.
 - En cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, la suspension ou l'arrêt de Multaq® doit être envisagé.
 - L'INR doit être étroitement surveillé après le début du traitement par la dronédarone chez les patients traités par un antagoniste de la vitamine K (AVK) conformément à sa notice d'utilisation*.

La communication sur cette information est faite en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)

* la procédure d'ajout de cette mise en garde dans le RCP est en cours

- **Informations complémentaires sur la réévaluation actuellement en cours**

L'étude PALLAS a été mise en place pour évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone à la dose de 400mg, deux fois par jour, en complément d'un traitement conventionnel chez des patients en FA permanente présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans l'étude PALLAS, la FA permanente a été définie par la présence d'une fibrillation auriculaire / flutter auriculaire évoluant depuis au moins 6 mois avant la randomisation dans l'étude, et par la décision du patient et du médecin de laisser évoluer la FA sans autre mesure thérapeutique visant à rétablir le rythme sinusal. Les patients devaient également présenter d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

L'étude avait deux co-critères de jugement principaux combinés :

1. Evènements cardiovasculaires majeurs (accident vasculaire cérébral, embolie artérielle systémique, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire).
2. hospitalisation pour évènement cardiovasculaire ou décès de toute cause.

Le 05 juillet 2011, le Data Monitoring Committee (DMC) de l'étude PALLAS a analysé les données - disponibles en aveugle jusqu'à ce stade - et a conclu qu'il y avait, dans le groupe sous dronédarone, une augmentation significative de la fréquence de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs et ce, pour les deux co-critères principaux, ainsi que pour les hospitalisations pour évènements cardiovasculaires (hazard ratio : 1.43 ; 95% CI : 1.07-1.92), pour tous les incidents d'insuffisance cardiaque (hazard ratio : 2.53 ; 95% CI : 1.68-3.82), et pour les accidents vasculaires cérébraux (hazard ratio : 2.44 ; 95% CI : 1.01-5.87).

Au vu de ces données préliminaires, le DMC a recommandé l'interruption immédiate de l'étude PALLAS et du traitement chez les patients inclus dans l'étude.



Le rapport bénéfice-risque de Multaq® est actuellement en cours de réévaluation par le CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain) de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) et des recommandations complémentaires seront émises en septembre 2011.

- **Notification des effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de la dronédarone (Multaq®) au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier », disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et trois fois par an via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse AFMPS - CBPH - Eurostation II - Place Victor Horta 40/40 - 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Les effets indésirables peuvent être rapportés au Département de Pharmacovigilance de sanofi-aventis Belgium - Tél. +32/2/710.54.00 (24h/24h) - pharmacovigilance.belgium@sanofi-aventis.com

- **Communication de l'information**

Le RCP actuellement en vigueur est joint à cette lettre.

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, veuillez contacter sanofi-aventis Belgium au numéro de téléphone suivant : +32/2/710.54.00 (24h/24)

Veuillez agréer, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.



Marc Puttemans, PhD
Affiliate Pharmacovigilance Head



Dr Paul Cauchie
Medical Director