

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MULTAQ 400 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 400 mg de dronedarona (como hidrocloreto).

### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 41,65 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos blancos, oblongos, grabados con una doble onda en una cara y el código «4142» en la otra cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

MULTAQ está indicado para el mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente. Por su perfil de seguridad (ver secciones 4.3 y 4.4), MULTAQ debe prescribirse sólo después de que otras opciones alternativas de tratamiento hayan sido consideradas.

MULTAQ no debe administrarse a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda ni a pacientes con episodios anteriores o actuales de insuficiencia cardíaca.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse sólo bajo la supervisión de un especialista (ver sección 4.4).

El tratamiento con dronedarona se puede iniciar en pacientes ambulatorios.

El tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (tales como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona) debe discontinuarse antes de comenzar con dronedarona.

La información que existe sobre el mejor momento para pasar de amiodarona a dronedarona es escasa. Se debe tener en cuenta que amiodarona puede tener una duración de acción larga después de su interrupción debido a su larga vida media. Si se prevé este paso, debe hacerse bajo la supervisión de un especialista (ver secciones 4.3 y 5.1).

### Posología

La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día en adultos. Se debe tomar:

- un comprimido con el desayuno y
- un comprimido con la cena.

No debe tomarse zumo de pomelo junto con dronedarona (ver sección 4.5).

Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis en su horario habitual y no deben doblar la dosis.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La eficacia y seguridad de los pacientes de edad avanzada que no tenían otras enfermedades cardiovasculares fue comparable a la de los pacientes más jóvenes. En pacientes de  $\geq 75$  años se deben controlar con regularidad los signos clínicos de insuficiencia cardíaca y ECG cuando se presenten comorbilidades (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1). Aunque los niveles plasmáticos en mujeres de edad avanzada se incrementaron en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos, no se consideran necesarios ajustes de dosis (ver secciones 5.1 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Dronedarona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, por ausencia de datos (ver secciones 4.3 y 4.4). No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

Dronedarona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CrCl)  $< 30$  ml/min) (ver sección 4.3). No se requieren ajustes de dosis en otros pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de la MULTAQ en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

#### Vía oral

Se recomienda tragar el comprimido entero con agua durante una comida. El comprimido no puede dividirse en dosis iguales.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, o bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción del nodo sinusal, defectos de la conducción auricular, o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos)
- Bradicardia  $< 50$  latidos por minuto (lpm)
- FA permanente con una duración de la FA  $\geq 6$  meses (o de duración desconocida) en la que el médico no considere necesario realizar más intentos para restaurar el ritmo sinusal
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica
- Historia de, o que padecen, insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda.
- Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.
- Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P 450 (CYP) 3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir (ver sección 4.5)
- Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales (tales como eritromicina), antiarrítmicos de clases I y III (ver sección 4.5)
- Intervalo QTc de Bazett  $\geq 500$  milisegundos
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave (CrCl)  $< 30$  ml/min)
- Administración conjunta con dabigatran

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante la administración de dronedarona se recomienda una monitorización estrecha y periódica de la función cardíaca, hepática y pulmonar (ver a continuación). Si reaparece la FA, se debe considerar la interrupción del tratamiento con dronedarona.

El tratamiento con dronedarona debe interrumpirse en caso de que el paciente desarrolle alguna de las circunstancias mencionadas en las contraindicaciones de la sección 4.3. Es necesaria la monitorización de los medicamentos administrados conjuntamente como digoxina y anticoagulantes.

##### Pacientes que desarrollan FA permanente durante el tratamiento

Un estudio clínico en pacientes con FA permanente (FA de al menos 6 meses de duración) y factores de riesgo cardiovasculares fue interrumpido prematuramente debido a un exceso de mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca en pacientes que recibían dronedarona (ver sección 5.1). Se recomienda realizar ECGs regularmente, al menos cada 6 meses. Si los pacientes tratados con dronedarona desarrollan FA permanente, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse.

##### Pacientes con historia de, o que padecen insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda

Dronedarona está contraindicada en pacientes hemodinámicamente inestables, con historia de, o que padecen, insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda (ver sección 4.3).

Los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados para detectar síntomas de Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Durante el tratamiento con dronedarona, se han notificado de forma espontánea acontecimientos de insuficiencia cardíaca de nueva aparición o empeoramiento de la misma. Debe advertirse a los pacientes que consulten con un médico si desarrollan o sufren signos o síntomas de la insuficiencia cardíaca, tales como aumento de peso, edema postural, o aumento de la disnea. Si apareciera insuficiencia cardíaca, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse.

Durante el tratamiento se debe realizar un seguimiento de los pacientes por si desarrollan una disfunción sistólica ventricular izquierda. Si ésta apareciera el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse.

##### Pacientes con enfermedad arterial coronaria

En los pacientes con enfermedad arterial coronaria, se deben monitorizar de manera regular los signos clínicos de insuficiencia cardíaca y ECG, para detectar signos tempranos de insuficiencia cardíaca. En las guías ESC y ACC/AHA/HRS, dronedarona tiene una recomendación como clase 1A en pacientes con FA paroxística/persistente y enfermedad arterial coronaria.

##### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada  $\geq 75$  años con múltiples comorbilidades, se deben monitorizar de manera regular los signos de insuficiencia cardíaca y ECG (ver secciones 4.2 y 5.1).

##### Lesiones hepáticas

Se han notificado lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal, en pacientes tratados con dronedarona durante la post-comercialización. Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, después de una semana y de un mes tras iniciar el tratamiento y mensualmente durante 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.

Si los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) están incrementados  $\geq 3$  veces el límite normal superior (LNS), los niveles de ALT deben determinarse de nuevo en un plazo de 48 a 72 horas. Si los niveles de ALT se confirman como  $\geq 3$  X LNS, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse. Debe realizarse una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes hasta la normalización de la ALT.

Debe aconsejarse a los pacientes que informen inmediatamente a su médico sobre cualquier síntoma de daño hepático potencial (tales como inicio de dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar en general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).

#### Control del incremento de creatinina en plasma

Se ha observado un incremento de la creatinina plasmática (incremento medio 10 μmol/L) con dronedarona 400 mg dos veces al día en sujetos sanos y pacientes. En la mayoría de los pacientes este incremento sucede al comienzo del tratamiento y alcanza la meseta después de 7 días. Se recomienda medir los valores de creatinina en plasma antes y a los 7 días después del inicio con dronedarona. Si se observa un incremento de la creatininemia, debe volver a medirse después de otros 7 días. Si no se observa otro incremento de creatinina, este valor debe utilizarse como la nueva referencia del nivel basal teniendo en cuenta que esto es esperable con dronedarona. Si la creatinina sérica continúa aumentando entonces se deben investigar otras causas y considerar la interrupción del tratamiento. Un incremento de la creatininemia no debe conducir necesariamente a la interrupción del tratamiento con inhibidores de la ECA o Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII). Durante la postcomercialización se han notificado aumentos importantes de la creatinina tras el inicio de dronedarona. En algunos casos también se notificó aumentos del nitrógeno ureico en sangre posiblemente debido a una hipoperfusión secundaria al desarrollo de ICC (azotemia pre-renal). En estos casos dronedarona se debe interrumpir (ver secciones 4.3 y 4.4). Se recomienda monitorizar la función renal periódicamente y considerar más analíticas si fuera necesario.

#### Desequilibrio electrolítico

Debido a que los fármacos antiarrítmicos pueden ser ineficaces o pueden ser arritmogénicos en pacientes con hipocaliemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con dronedarona.

#### Prolongación QT

La actividad farmacológica de dronedarona puede inducir prolongación moderada del intervalo QTc de Bazett (aproximadamente 10 milisegundos) relacionado con una repolarización prolongada. Estos cambios están ligados al efecto terapéutico de dronedarona y no reflejan toxicidad. Durante el tratamiento se recomienda monitorización, incluyendo un electrocardiograma (ECG). Si el intervalo QTc de Bazett es  $\geq 500$  milisegundos dronedarona debe discontinuarse (ver sección 4.3). En base a la experiencia clínica, dronedarona tiene un bajo efecto proarritmogénico y en el estudio ATHENA se ha demostrado un descenso de muerte por arritmia (ver sección 5.1). Sin embargo, pueden ocurrir efectos proarritmogénicos en situaciones especiales como el uso concomitante de fármacos que favorecen arritmias y/o desórdenes electrolíticos (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar. La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar y los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados clínicamente. Si se confirma toxicidad pulmonar, debe interrumpirse el tratamiento.

#### Interacciones (ver sección 4.5)

##### *Digoxina*

La administración de dronedarona en pacientes que reciben digoxina podría dar lugar a un incremento en la concentración plasmática de digoxina y precipitar los síntomas y signos asociados con la toxicidad de la digoxina. Las dosis de digoxina deben reducirse a la mitad y se recomienda una monitorización clínica, biológica y del ECG. También es posible un efecto sinérgico entre la frecuencia cardíaca y la conducción aurículo-ventricular.

#### *Betabloqueantes y antagonistas del calcio*

La administración conjunta de betabloqueantes o antagonistas del calcio con efecto depresor de los nodo sinusal y aurículo-ventricular debe realizarse con precaución. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG. En pacientes en tratamiento con antagonistas del calcio o betabloqueantes, al iniciar el tratamiento con dronedarona, debe realizarse un ECG y ajustar la dosis si fuera necesario.

#### *Antagonistas de la vitamina K*

Los pacientes deben ser anticoagulados de forma correcta de acuerdo a las guías clínicas de FA. El Cociente Normalizado Internacional (INR) se debe monitorizar estrechamente después de iniciar el tratamiento con dronedarona en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, según su ficha técnica.

#### *Inductores potentes del CYP3A4*

No se recomienda el uso de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, fenobarbital, carbamacepina, fenitoina o hierba de San Juan.

#### *Estatinas*

Las estatinas deben utilizarse con precaución. Se deben considerar dosis menores de inicio y de mantenimiento y se deben monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular en los pacientes.

#### *Zumo de pomelo*

Se debe advertir a los pacientes para que eviten bebidas con zumo de pomelo mientras tomen dronedarona.

#### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dronedarona es metabolizada principalmente por el CYP 3A4 (ver sección 5.2). Por lo tanto los inhibidores e inductores del CYP 3A4 tienen potencial para interactuar con dronedarona. Dronedarona es un inhibidor moderado del CYP 3A4, es un inhibidor leve del CYP 2D6 y un inhibidor potente de glicoproteínas-P (Gp-P). Por lo tanto, dronedarona tiene potencial para interactuar con medicamentos que son sustratos de las glicoproteínas-P, CYP 3A4 o CYP 2D6. Dronedarona y/o sus metabolitos activos también han demostrado inhibir *in vitro* el transporte de proteínas de las familias del Transportador de Aniones Orgánicos (OAT), Polipéptido de Transporte de Aniones Orgánicos (OATP) y Transporte de Cationes Orgánicos (OCT).

Dronedarona no tiene potencial significativo para inhibir el CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 y CYP 2B6.

También puede esperarse una potencial interacción farmacodinámica con betabloqueantes, antagonistas del calcio y digital.

#### Medicamentos inductores de torsades de pointes

Medicamentos inductores de torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, algunos macrólidos orales (tales como eritromicina), terfenadina y antiarrítmicos clases I y III, están contraindicados debido al riesgo potencial de proarritmia (ver sección 4.3). En pacientes que ya toman betabloqueantes cuando inician el tratamiento con dronedarona, se debe realizar un ECG y si fuera necesario, se debe ajustar la dosis de betabloqueantes (ver sección 4.4).

Se recomienda una monitorización clínica, biológica y de ECG, y la digoxina se debe reducir a la mitad (ver sección 4.4).

#### Efectos de otros medicamentos sobre dronedarona

#### *Inhibidores potentes del CYP 3A4*

Dosis repetidas de ketoconazol 200 mg al día, aumentó 17 veces los niveles de dronedarona. Por lo tanto, el uso concomitante de ketoconazol junto con otros inhibidores potentes del CYP 3A4 como itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, o nefazodona está contraindicada (ver sección 4.3).

#### *Inhibidores moderados/leves del CYP 3A4:*

##### Eritromicina

La eritromicina, un macrólido oral, puede inducir torsades de pointes y, por ello, está contraindicada (ver sección 4.3). Dosis repetidas de eritromicina (500 mg tres veces al día durante 10 días) resultaron en un aumento en el estado estacionario de 3,8 veces en los niveles de dronedarona.

##### Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, diltiazem y verapamilo son sustratos y/o inhibidores moderados del CYP 3A4. Además debido a sus propiedades enlentecedoras de la frecuencia cardiaca, verapamilo y diltiazem tienen potencial para interactuar con dronedarona desde un punto de vista farmacodinámico.

Dosis repetidas de diltiazem (240 mg dos veces al día), verapamilo (240 mg una vez al día) y nifedipino (20 mg dos veces al día) dio lugar a un incremento de los niveles de dronedarona de 1,7; 1,4 y 1,2 veces respectivamente. Los antagonistas del calcio también incrementan sus niveles con dronedarona (400 mg dos veces al día) (verapamilo en 1,4 veces y nisoldipino en 1,5 veces). En estudios clínicos, el 13% de los pacientes recibieron antagonistas del calcio conjuntamente con dronedarona. No hubo aumento del riesgo de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardiaca. En resumen y debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción farmacodinámica, los antagonistas del calcio con efecto depresor del nódulo sinusal y aurículo-ventricular como verapamilo y diltiazem deben utilizarse con precaución cuando se asocian con dronedarona. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG. En pacientes en tratamiento con antagonistas del calcio al inicio del tratamiento con dronedarona, debe realizarse un ECG y la dosis de los antagonistas del calcio debe ajustarse si fuera necesario (ver sección 4.4).

##### Otros inhibidores moderados/débiles del CYP 3A4

Otros inhibidores moderados del CYP3A4 también es probable que incrementen los niveles de dronedarona.

##### *Inductores del CYP 3A4*

Rifampicina (600 mg una vez al día) disminuye los niveles de dronedarona en un 80% sin cambios importantes en los niveles de su metabolito activo. Por lo tanto, la administración conjunta de rifampicina con otros inductores potentes del CYP 3A4 como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan no está recomendada por disminuir los niveles de dronedarona.

##### *Inhibidores de la MAO*

En un estudio *in vitro* la MAO contribuyó al metabolismo del metabolito activo de dronedarona. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### Efecto de dronedarona sobre otros medicamentos

##### *Interacción con medicamentos que son metabolizados por el CYP 3A4*

##### Dabigatran

Cuando se coadministra dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día con dronedarona 400 mg dos veces al día, la ABC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de dabigatrán se incrementaron un 100% y un 70%, respectivamente. No hay datos clínicos disponibles en relación con la coadministración de este medicamento en pacientes con FA. Su coadministración esta contraindicada (ver sección 4.3).

### Estatinas

Dronedaronona puede aumentar los niveles de estatinas que son sustratos del CYP 3A4 y/o sustratos de Gp-P. Dronedaronona (400 mg dos veces al día) incrementó los niveles de simvastatina y simvastatina ácida 4 y 2 veces respectivamente. Es predecible que dronedaronona también pueda incrementar el nivel de lovastatina dentro del mismo rango que la simvastatina ácida. Hubo una interacción débil entre dronedaronona y atorvastatina (que resultó en un aumento medio de 1,7 veces en los niveles de atorvastatina). Hubo una interacción débil entre dronedaronona y estatinas transportadas por OATP, tales como rosuvastatina (que resultó en aumento medio de 1,4 veces en los niveles de rosuvastatina). En ensayos clínicos no hubo evidencia de problemas de seguridad cuando dronedaronona se administró conjuntamente con estatinas metabolizadas por el CYP 3A4. Sin embargo, de forma espontánea se han notificado casos de rhabdomiolisis cuando se administra en combinación con una estatina (en particular simvastatina), por lo tanto el uso concomitante con estatinas debe realizarse con precaución. Se deben considerar dosis menores de inicio y mantenimiento de estatinas siguiendo las recomendaciones incluidas en la ficha técnica (FT) de las estatinas y monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular en los pacientes (ver sección 4.4).

### Antagonistas del Calcio

La interacción entre dronedaronona y antagonistas del calcio está descrita anteriormente (ver sección 4.4).

### Inmunosupresores

Dronedaronona podría aumentar las concentraciones plasmáticas de inmunosupresores (tacrolimus, sirolimus, everolimus y ciclosporina). Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar a la dosis adecuada en caso de administración conjunta con dronedaronona.

### Anticonceptivos orales

No se observaron descensos de etinilestradiol y levonorgestrel en sujetos sanos que recibieron dronedaronona (800 mg dos veces al día) conjuntamente con anticonceptivos orales.

### *Interacción con medicamentos que son metabolizados por el CYP 2D6*

#### Betabloqueantes

El tratamiento con sotalol se debe interrumpir antes de comenzar el tratamiento con dronedaronona (ver secciones 4.2 y 4.3). Los betabloqueantes que se metabolizan en el CYP 2D6 pueden incrementar sus niveles por dronedaronona. Asimismo, los betabloqueantes tienen potencial para interactuar con dronedaronona desde un punto de vista farmacodinámico. Dronedaronona 800 mg al día incrementó los niveles de metoprolol 1,6 veces y los niveles de propanolol 1,3 veces (es decir, muy por debajo de las diferencias en 6 veces observadas entre metabolizadores lentos y rápidos del CYP 2D6). En estudios clínicos, se observó bradicardia con mayor frecuencia cuando dronedaronona se administró en combinación con betabloqueantes.

Debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción farmacodinámica, los betabloqueantes deben utilizarse con precaución junto con dronedaronona. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG. En pacientes en tratamiento con betabloqueantes debe realizarse un ECG al inicio del tratamiento con dronedaronona y ajustar la dosis si fuera necesario (ver sección 4.4).

#### Antidepresivos

Como dronedaronona es un inhibidor débil del CYP 2D6 en humanos, se prevee tener una interacción limitada con medicamentos antidepresivos metabolizados por el CYP 2D6.

### *Interacción con sustrato Gp-P*

#### Digoxina

Dronedaronona (400 mg dos veces al día) incrementa los niveles de digoxina 2,5 veces por inhibición del transportador Gp-P. Además, los digitálicos tienen la posibilidad de interactuar con dronedaronona desde el punto de vista farmacodinámico. Es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y sobre la conducción aurículo-ventricular. En estudios clínicos, cuando se administró dronedaronona

junto con digitálicos se observaron niveles elevados de digitálicos y/o trastornos gastrointestinales que indican toxicidad por digitálicos.

La dosis de digoxina debe reducirse aproximadamente un 50%, deben monitorizarse estrechamente los niveles de digoxina y se recomienda monitorización clínica y del ECG.

#### *Interacción con medicamentos que son metabolizados por CYP 3A4 y Gp-P*

##### Rivaroxaban

Es probable que dronedarona aumente la exposición a rivaroxaban (un sustrato del CYP3A4 y Gp-P) y consecuentemente el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hemorragias. No se recomienda el uso concomitante de rivaroxabán y dronedarona.

##### Apixaban

Dronedarona puede aumentar la exposición a apixaban (un sustrato del CYP3A4 y Gp-P). Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis de apixaban cuando se administra de forma conjunta con agentes que no son inhibidores potentes del CYP3A4 y Gp-P, como dronedarona.

##### Edoxaban

En estudios *in vivo*, la exposición a edoxaban (un sustrato de CYP3A4 y Gp-P) aumentó cuando se administró con dronedarona. La dosis de edoxaban debe reducirse de acuerdo con las recomendaciones de la información de producto de edoxaban.

#### *Interacción con warfarina y losartan (sustratos CYP 2C9)*

##### Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K

Dronedarona (600 mg dos veces al día) incrementó en 1,2 veces la S-warfarina sin cambios en la R-warfarina y sólo un incremento de 1,07 en el Cociente Normalizado Internacional (INR). Sin embargo, se notificaron elevaciones clínicamente significativas del INR ( $\geq 5$ ) normalmente una semana después de iniciar tratamiento con dronedarona, en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Consecuentemente el INR se debe monitorizar estrechamente después de iniciar el tratamiento con dronedarona en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, según su ficha técnica.

##### Losartan y otros Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARAI)

No se observó interacción entre dronedarona y losartan y no se espera interacción entre dronedarona y otros ARAII.

#### *Interacción con teofilina (sustrato CYP 1A2)*

Dronedarona 400 mg dos veces al día no incrementa el estado estacionario de los niveles de teofilina.

#### *Interacción con metformina (sustrato OCT1 and OCT2)*

No se observó ninguna interacción entre dronedarona y metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2.

#### *Interacción con omeprazol (sustrato CYP 2C19)*

Dronedarona no afecta la farmacocinética de omeprazol, un sustrato del CYP 2C19.

#### *Interacción con clopidogrel*

Dronedarona no afecta la farmacocinética de clopidogrel o de su metabolito activo.

#### *Otra información*

Pantoprazol (40 mg una vez al día), un medicamento que incrementa en pH gástrico sin efecto alguno sobre el citocromo P450, no interacciona significativamente con la farmacocinética de dronedarona.

#### Zumo de pomelo (inhibidor del CYP 3A4)

Dosis repetidas de 300 ml de zumo de pomelo tres veces al día, dieron lugar a un incremento de tres veces los niveles de dronedarona. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que eviten las bebidas con zumo de pomelo mientras estén tomando dronedarona (ver sección 4.4).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil y embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de dronedarona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar MULTAQ durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

Se desconoce si dronedarona y sus metabolitos activos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que dronedarona y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con MULTAQ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

Dronedarona no ha mostrado alterar la fertilidad en estudios realizados en animales.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de MULTAQ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada por reacciones adversas como fatiga.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La valoración de factores intrínsecos como sexo o edad en la incidencia de cualquier reacción adversa durante el tratamiento, mostró interacciones para el género femenino, tanto por la incidencia de cualquier reacción adversa como por reacciones adversas graves.

En estudios clínicos, la interrupción temprana debido a reacciones adversas ocurrió en el 11,8 % de los pacientes tratados con dronedarona y en el 7,7% en el grupo placebo. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento con dronedarona fueron trastornos gastrointestinales (3,2% de los pacientes frente al 1,8% en el grupo placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con dronedarona 400 mg dos veces al día en los 5 estudios fueron diarrea (9%), náuseas (5%) y vómitos (2%), fatiga y astenia (7%).

##### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con fibrilación auricular (FA) o flutter auricular (FLA) se basa en 5 estudios controlados con placebo. Un total de 6.285 pacientes fueron aleatorizados (3.282 pacientes recibieron dronedarona 400 mg dos veces al día y 2.875 recibieron placebo).

El seguimiento medio de los estudios fue de 13 meses. En el estudio ATHENA, el seguimiento máximo fue de 30 meses. Algunas reacciones adversas también se identificaron durante los estudios postcomercialización.

Las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación de órganos.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ); frecuencia no

conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: Reacciones adversas**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b> (≥ 1/10)	<b>Frecuentes</b> (≥ 1/100 a <1/10)	<b>Poco frecuentes</b> (≥ 1/1.000 a <1/100)	<b>Raras</b> (≥1/10.000 a <1/1.000)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacciones anafilácticas incluyendo angioedema
<b>Trastornos de sistema nervioso</b>			Disgeusia	Ageusia
<b>Trastornos cardiacos</b>	Insuficiencia cardiaca congestiva (ver a continuación)	Bradicardia (ver secciones 4.3 y 4.4)		
<b>Trastornos vasculares</b>				Vasculitis incluyendo vasculitis leucocitoclástica
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (ver a continuación)	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Dispepsia		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Pruebas de función hepática anómalas		Lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal (ver sección 4.4)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Rash (incluyendo generalizado, macular, máculo-papular) Prurito	Eritemas (incluyendo eritema y rash eritematoso) Eczema Reacción de fotosensibilidad Dermatitis alérgica Dermatitis	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la</b>		Fatiga Astenia		

<b>administración</b>				
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de creatinina en sangre*			
	Prolongación del QTc Bazett #			

\*  $\geq 10$  % cinco días después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4)

#  $> 450$  mseg en hombres  $\geq 470$  mseg en mujeres (ver sección 4.4)

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Insuficiencia cardiaca congestiva*

En 5 estudios controlados con placebo, la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) sucedió en el grupo dronedarona con porcentajes comparables al placebo (muy frecuente, 11,2% frente a 10,9%). Este porcentaje debe considerarse en el contexto de la incidencia subyacente elevada de ICC en pacientes con FA. También se han notificado casos de ICC durante la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida) (ver sección 4.4).

##### *Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar*

En 5 estudios controlados con placebo, el 0,6% de los pacientes del grupo de dronedarona presentaron acontecimientos pulmonares en comparación con el 0,8% de los pacientes que recibieron placebo. Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (frecuencia no conocida). Un número de pacientes había sido tratado previamente con amiodarona (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

## 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, monitorizar el ritmo cardiaco y la presión arterial del paciente. El tratamiento debe ser de apoyo y basado en los síntomas.

Se desconoce si dronedarona y/o sus metabolitos puede eliminarse mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

No existe antídoto específico. En el caso de sobredosis, el tratamiento debe ser de soporte y dirigido a aliviar los síntomas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia cardiaca, antiarrítmicos de clase III, código ATC: C01BD07

#### Mecanismo de acción

En animales, dronedarona previene la fibrilación auricular o restablece el ritmo sinusal normal dependiendo del modelo utilizado. En varios modelos animales también previene la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular. Lo más probable es que estos efectos resulten de sus

propiedades electrofisiológicas que pertenecen a las cuatro clases de Vaughan-Williams. Dronedarona es un bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio (incluyendo IK (Ach), IK<sub>Kr</sub>, IK<sub>S</sub>) y que por lo tanto prolonga el potencial de acción cardíaca y los periodos refractarios (Clase III). También inhibe las corrientes de sodio (Clase Ib) y las corrientes de calcio (Clase IV). Y antagoniza de forma no competitiva las actividades adrenérgicas (Clase II).

#### Propiedades farmacodinámicas

En modelos animales, dronedarona reduce la frecuencia cardíaca. Prolonga la longitud del ciclo de Wenckebach y los intervalos AH-, PQ-, QT-; sin ningún efecto marcado o un incremento débil en los intervalos QTc-, y sin ningún cambio en los intervalos HV- y QRS-. Aumenta los periodos efectivos refractarios (PER) de la aurícula, del nódulo aurículo ventricular, y prolonga ligeramente el PER ventricular con un grado mínimo de dependencia de frecuencia invertida.

Dronedarona disminuye la presión arterial sanguínea y la contractilidad del miocardio (dP/dt máx) sin ningún cambio en la fracción de eyección ventricular izquierda y reduce el consumo miocárdico de oxígeno.

Dronedarona tiene propiedades vasodilatadoras en arterias coronarias (relacionadas con la activación de la vía del óxido nítrico) y en arterias periféricas.

Dronedarona presenta efectos antiadrenérgicos indirectos y antagonismo parcial a la estimulación adrenérgica. Reduce la respuesta alfa-adrenérgica de la presión arterial a la epinefrina y las respuestas beta 1 y beta 2 al isoproterenol.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Reducción del riesgo de hospitalización relacionada con FA*

En el estudio ATHENA, estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, se demostró la eficacia de dronedarona en la reducción del riesgo de hospitalización relacionada con FA en pacientes con FA o con antecedentes de FA y factores de riesgo adicionales. Los pacientes debían tener al menos un factor de riesgo (incluyendo edad, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro de la aurícula izquierda  $\geq 50$  mm o FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda)  $< 0,40$ ) junto con FA/FLA y ritmo sinusal ambos documentados en los últimos 6 meses. No se incluyeron pacientes que habían recibido amiodarona durante las 4 semanas previas a la aleatorización. Los pacientes podían estar en FA/FLA o en ritmo sinusal después de una cardioversión espontánea o después de cualquier procedimiento.

Se aleatorizaron y trataron cuatro mil seis cientos veinte y ocho (4.628) pacientes hasta un máximo de 30 meses (mediana del seguimiento: 22 meses) con dronedarona 400 mg dos veces al día (2.301 pacientes) o placebo (2.327 pacientes), además del tratamiento convencional que incluía betabloqueantes (71%), inhibidores de la ECA o ARAIIs (69%), digitálicos (14%), antagonistas del calcio (14%), estatinas (39%), anticoagulantes orales (60%), tratamiento antiagregante crónico (6%) y/o diuréticos (54%).

La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la primera hospitalización por razones cardiovasculares o muerte por cualquier causa.

El intervalo de edad de los pacientes fue de 23 a 97 años y el 42% estaban por encima de 75 años. El cuarenta y siete por ciento (47%) de los pacientes eran mujeres y la mayoría eran caucásicos (89%).

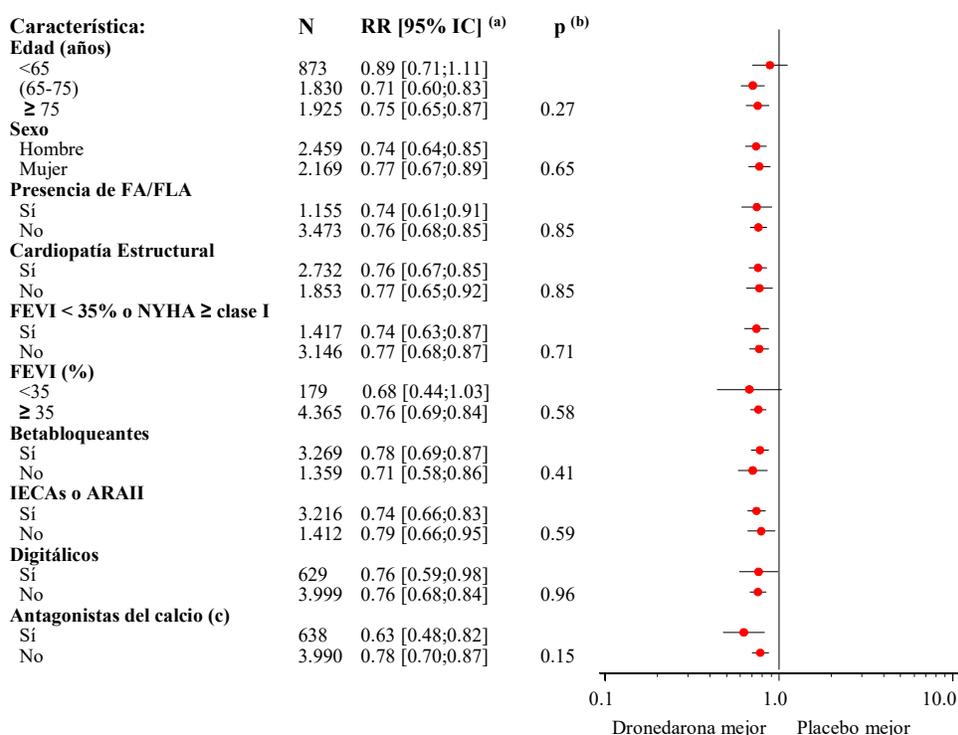
La mayoría tenía hipertensión (86%) y cardiopatía estructural (60%) (que incluyen enfermedad arterial coronaria: 30%; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): 30%; FEVI  $< 45\%$ : 12%).

El veinte y cinco por ciento (25%) tenía FA al inicio del estudio.

Dronedarona redujo la incidencia de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa en un 24,2% comparado con placebo ( $p < 0,0001$ ).

La reducción en la hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa fue consistente en todos los subgrupos, con independencia de las características o medicamentos basales (inhibidores de la ECA o ARAII; betabloqueantes, digitálicos, estatinas, antagonistas del calcio y diuréticos) (ver figura 1).

**Figura 1 – El riesgo relativo (dronedarona 400 mg dos veces al día frente a placebo)– primera hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa.**



a Determinado por el modelo de regresión de Cox

b Valor de P de la interacción entre las características de los valores basales y el tratamiento según modelo de regresión de Cox

c Antagonistas del calcio con efectos reductores en la frecuencia cardiaca limitados al diltiazem, verapamilo y bepridilo

Se obtuvieron resultados similares en la incidencia de hospitalización cardiovascular con una reducción del riesgo del 25,5% ( $p < 0,0001$ ).

Durante el curso del estudio, el número de muertes por cualquier causa fue comparable entre los grupos dronedarona (116/2.301) y placebo (139/2.327).

#### *Mantenimiento del ritmo sinusal*

En los estudios EURIDIS y ADONIS, un total de 1.237 pacientes con un episodio previo de FA o FLA fueron aleatorizados de forma ambulatoria a recibir tratamiento con dronedarona 400 mg dos veces al día ( $n=828$ ) o placebo ( $n=409$ ) además de los tratamientos convencionales (incluyendo anticoagulantes orales, betabloqueantes, inhibidores de la ECA o ARAII, agentes antiagregantes crónicos, diuréticos, estatinas, digitálicos, y antagonistas del calcio). Los pacientes tuvieron al menos un episodio FA/FLA documentado por ECG durante los 3 últimos meses, estuvieron en ritmo sinusal durante al menos una hora y fueron seguidos durante 12 meses. En los pacientes previamente tratados con amiodarona, se realizó un ECG después de aproximadamente 4 horas de la primera administración para verificar su buena tolerabilidad. Se tuvieron que retirar otros medicamentos antiarrítmicos con al menos 5 semividas plasmáticas antes de la primera administración.

El intervalo de edad de los pacientes varió de 20 a 88 años, siendo la mayoría pacientes caucásicos (97%), hombres (69%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (56,8%) y cardiopatía estructural (41,5%) incluyendo enfermedad coronaria cardiaca (21,8%).

Tanto en el análisis conjunto de los estudios EURIDIS y ADONIS, como en los ensayos individuales, dronedarona retrasó sistemáticamente el tiempo hasta la primera recurrencia de FA/FLA (variable principal). Comparado con el placebo, dronedarona disminuyó el riesgo de la primera recurrencia de FA/FLA durante el periodo de estudio de 12 meses alrededor de un 25% ( $p=0,00007$ ). La mediana del tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de FA/FLA en el grupo dronedarona fue de 116 días, es decir 2,2 veces más largo que en el grupo placebo (53 días).

El estudio DIONYSOS comparó la eficacia y seguridad de dronedarona (400 mg dos veces al día) frente a amiodarona (600 mg al día durante 28 días, y luego 200 mg al día) durante 6 meses. Se aleatorizaron un total de 504 pacientes con FA documentada, 249 recibieron dronedarona y 255 recibieron amiodarona. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 28 y 90 años, el 49% de ellos eran mayores de 65 años. La incidencia de la variable principal de eficacia definida como primera recurrencia de FA o discontinuación prematura del medicamento en estudio por intolerancia o falta de eficacia a los 12 meses fue del 75% en el grupo dronedarona y del 59% en el grupo amiodarona (tasa de riesgo=1,59, log-rank valor- $p < 0,0001$ ). La recurrencia de FA fue de 63,5% frente al 42%, respectivamente. Las recurrencias de FA (incluyendo la ausencia de conversión) fueron más frecuentes en el grupo dronedarona, mientras que las discontinuaciones prematuras del medicamento en estudio debido a intolerancia fueron más frecuentes en el grupo amiodarona. La incidencia de la principal variable de seguridad definida como la aparición de acontecimientos específicos en tiroides, hígado, pulmón, neurológicos, piel, ojos o gastrointestinales o discontinuación prematura del medicamento en estudio después de cualquier efecto adverso se redujo aproximadamente un 20% en el grupo dronedarona comparado con el grupo amiodarona ( $p=0,129$ ). Esta reducción fue debida a la ocurrencia significativamente menor de acontecimientos en tiroides o neurológicos y por una tendencia de menos acontecimientos en piel u ojos, y menos discontinuaciones prematuras del medicamento en estudio en comparación con el grupo amiodarona. Se observaron más acontecimientos adversos gastrointestinales, principalmente diarrea, en el grupo dronedarona (12,9% frente a 5,1%).

*Pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca en reposo o al mínimo esfuerzo dentro del mes previo, o que fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca durante el mes previo*

El estudio ANDROMEDA se llevó a cabo en 627 pacientes con disfunción ventricular izquierda, hospitalizados por insuficiencia cardiaca de nueva aparición o empeoramiento de la misma y que habían presentado al menos un episodio de dificultad respiratoria en situación de mínimo esfuerzo o en reposo (clase funcional III o IV de NYHA) o disnea paroxística nocturna durante el mes previo a la admisión. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 27 y 96 años, el 68% de ellos eran mayores de 65 años.

El estudio se interrumpió prematuramente debido a que se observó un balance desfavorable de muertes en el grupo dronedarona [ $n = 25$  frente a 12 (placebo),  $p = 0,027$ ] (ver sección 4.3 y 4.4).

*Pacientes con fibrilación auricular permanente*

El estudio PALLAS fue un estudio aleatorizado controlado con placebo en el que se investigaban los beneficios clínicos de dronedarona 400 mg dos veces al día, añadido a un tratamiento estándar en pacientes con fibrilación auricular permanente y con factores de riesgo asociados (insuficiencia cardiaca congestiva ~ 69%, enfermedad coronaria ~ 41%, antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT ~ 27%, FEVI  $\leq 40\%$  ~ 20,7%, y pacientes  $\geq 75$  años con hipertensión y diabetes ~ 18%). El estudio se discontinuó prematuramente, después de aleatorizar 3.149 pacientes (placebo = 1.577; dronedarona = 1.572), debido a un aumento significativo en la insuficiencia cardiaca (placebo = 33; dronedarona = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)), accidente cerebrovascular [placebo = 8; dronedarona = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] y en la mortalidad cardiovascular [placebo = 6; dronedarona = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (ver secciones 4.3 y 4.4).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de la administración oral, en condiciones de alimentación, dronedarona se absorbe bien (al menos un 70%). Sin embargo, debido al efecto de primer paso metabólico presistémico, la biodisponibilidad absoluta de dronedarona (junto con la comida) es de un 15%. La ingesta concomitante con alimentos incrementa la biodisponibilidad de dronedarona de 2 a 4 veces de media. Después de la administración oral en condiciones de alimentación el pico de concentraciones plasmáticas de dronedarona y del principal metabolito circulante (metabolito N-debutilo) se alcanzan en 3-6 horas. Después de administraciones repetidas de 400 mg dos veces al día, se alcanza el estado estacionario en 4-8 días de tratamiento y la tasa de acumulación media fluctúa entre 2,6 y 4,5. La media del estado estacionario de la Cmax de dronedarona es de 84-147 ng/ml y la exposición del principal metabolito N-debutilo es similar al del compuesto original. La farmacocinética tanto de la dronedarona como de su metabolito N-debutilo se desvían moderadamente de la proporcionalidad de la dosis: un aumento de 2 veces en la dosis resulta en un aumento aproximadamente de 2,5 a 3 veces con respecto a Cmax y AUC.

### Distribución

La unión plasmática a proteínas de dronedarona *in vitro* y de su metabolito N-debutilo es de 99,7% y 98,5% respectivamente y no es saturable. Ambos compuestos se unen a la albúmina principalmente. Después de la administración intravenosa el volumen de distribución y el estado estacionario (Vss) variaron de 1.200 a 1.400 L.

### Biotransformación

Dronedarona se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP 3A4 (ver sección 4.5). La principal vía metabólica incluye la N-debutilación para formar el principal metabolito activo seguida de oxidación, desaminación oxidativa para formar el metabolito ácido propanoico inactivo, seguida de oxidación, y oxidación directa. Las monoamino oxidasas contribuyen parcialmente al metabolismo del metabolito activo de la dronedarona (ver sección 4.5).

El metabolito N-debutilo muestra actividad farmacodinámica pero es de 3 a 10 veces menos potente que dronedarona. Este metabolito contribuye a la actividad farmacológica de dronedarona en humanos.

### Eliminación

Después de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis marcada se excreta en orina principalmente como metabolitos (compuesto alterado excretado en orina) y el 84% se excreta en heces, principalmente, como metabolitos. Después de la administración intravenosa de dronedarona el aclaramiento plasmático varía entre 130-150 L/h. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 25-30 horas y la de su metabolito N-debutilo alrededor de 20-25 horas. En pacientes, dronedarona y su metabolito se eliminan completamente del plasma a las 2 semanas después de discontinuar el tratamiento con 400 mg dos veces al día.

### Poblaciones especiales

La farmacocinética de dronedarona en pacientes con FA es consistente con la de los sujetos sanos. El sexo, edad y peso son factores que influyen en la farmacocinética de dronedarona. Cada uno de estos factores tiene una influencia limitada en dronedarona.

#### *Sexo*

En mujeres, los niveles de dronedarona y de su metabolito N-debutilo son por término medio de 1,3 a 1,9 veces más altas comparadas con hombres.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Del número total de sujetos en estudios clínicos con dronedarona, el 73% tenía 65 años o más y el 34% 75 años o más. En pacientes de 65 años o mayores, los niveles de dronedarona son un 23% más altas en comparación con pacientes por debajo de 65 años.

#### *Insuficiencia hepática*

En sujetos con insuficiencia hepática moderada, los niveles de dronedarona no ligada aumentan 2 veces. La exposición media del metabolito N-debutilo disminuye alrededor de un 47% (ver sección 4.2).

No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de dronedarona (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal*

No se ha evaluado en ningún estudio específico el efecto de la insuficiencia renal en las farmacocinéticas de dronedarona. No se espera que la insuficiencia renal modifique las farmacocinéticas de dronedarona porque ningún compuesto inalterado se excretó en orina y sólo el 6% aproximadamente de la dosis se excretó en orina en forma de metabolitos (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Dronedarona no tiene ningún efecto genotóxico, basado en la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones y en cuatro pruebas *in vitro*.

En estudios carcinogénicos realizados durante 2 años con administración oral, la dosis más alta de dronedarona administrada durante 24 meses fue de 70 mg/kg/día en ratas y 300 mg/kg/día en ratones. Se observó un aumento en la incidencia de tumores de glándula mamaria en ratón hembra, sarcomas histiocísticos en ratón y hemangiomas a nivel del nódulo linfático mesentérico en ratas, todos ellos sólo a las dosis más altas examinadas (que se corresponden con una exposición de 5 a 10 veces la dosis terapéutica humana). Los hemangiomas no fueron cambios precancerosos y no se transformaron en hemangiosarcomas malignos ni en animales ni en el hombre. Ninguna de estas observaciones se consideró como relevante en humanos.

En estudios de toxicidad crónica se observó fosfolipidosis de carácter leve y reversible (acumulación de macrófagos espumosos) en nódulos linfáticos mesentéricos principalmente en rata. Este efecto se considera específico para estas especies y no es relevante en humanos.

A dosis altas dronedarona causó marcados efectos en el desarrollo embrio-fetal en ratas, tales como aumento en las pérdidas post-implantación, pesos bajos fetales y de la placenta, y malformaciones externas, viscerales y esqueléticas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Hipromelosa (E464)  
Almidón de maíz  
Crospovidona (E1202)  
Poloxámero 407  
Lactosa monohidrato  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio (E572)

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)  
Macrogol 6000

Dióxido de titanio (E171)  
Cera carnauba (E903)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

- Blíster opaco de PVC/Aluminio en envases de 20, 50 y 60 comprimidos recubiertos con película.
- Blíster unidosis, perforado, opaco de PVC/Aluminio en envases de 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/591/001 – envases de 20 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/09/591/002 – envases de 50 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/09/591/003 – envases de 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/09/591/004 – envases de 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 de noviembre de 2009  
Fecha de la última revalidación: 19 de septiembre de 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsable de la liberación de los lotes

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Höchst,  
D-65926 Frankfurt  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia detalladas de acuerdo con el PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización se asegurará de que los profesionales sanitarios con intención de prescribir o dispensar MULTAQ dispongan o tengan acceso a la versión más reciente de la Ficha técnica y la guía para el prescriptor de MULTAQ, El contenido y el formato de la guía para el prescriptor de MULTAQ junto con el plan de comunicación y distribución

debe ser acordado con la Autoridad Nacional Competente en cada Estado Miembro antes de su distribución.

Los siguientes riesgos:

- Insuficiencia cardíaca (que incluye pacientes con condiciones hemodinámicas inestables, con historia o actual insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda y azotemia pre-renal).
- Uso en fibrilación auricular permanente definida como FA  $\geq$  6 meses (o de duración desconocida) y en caso de que el médico no considere necesario realizar más intentos para restaurar el ritmo sinusal.
- Pulmonar – enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
- Hepatotoxicidad

están afectados por medidas adicionales de minimización de riesgos.

El material informativo es una Guía para el prescriptor para:

- Seleccionar pacientes antes de iniciar el tratamiento
  - Contraindicación en Fibrilación auricular permanente
  - Contraindicación con antecedentes o actual insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI).
  - Prevención de interacciones medicamentosas
  - Seguridad de uso en vía renal, pulmonar y hepática.
- Vigilar a los pacientes durante el tratamiento e interrumpir dronedarona cuando sea necesario
  - ECG
  - Síntomas cardíacos clínicos
  - Interacciones medicamentosas
  - Controles de la función renal, coagulación, pulmonar y hepática
- Asesorar los pacientes acerca de su uso:
  - Informar a los pacientes sobre los síntomas
  - Fomentar la notificación a Farmacovigilancia

La guía del prescriptor debe dar información que ayude al médico a valorar si el paciente es idóneo para la prescripción de MULTAQ y si el paciente permanece dentro de las condiciones de prescripción de MULTAQ.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MULTAQ 400 mg comprimidos recubiertos con película  
dronedarona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 400mg de dronedarona (como hidrocloreuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

20 comprimidos recubiertos con película  
50 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO**

**CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

MULTAQ 400 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MULTAQ 400 mg comprimidos  
dronedarona

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **MULTAQ 400 mg comprimidos recubiertos con película dronedarona**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es MULTAQ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MULTAQ
3. Cómo tomar MULTAQ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MULTAQ
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es MULTAQ y para qué se utiliza**

MULTAQ contiene un principio activo llamado dronedarona. Pertenecer a un grupo de medicamentos denominados antiarrítmicos que ayudan a regular su latido cardíaco.

MULTAQ se utiliza si usted tiene un problema con su ritmo cardíaco (fibrilación auricular: su corazón late de manera irregular) y espontáneamente, o a través de un tratamiento denominado cardioversión lo ha devuelto a su ritmo cardíaco normal.

MULTAQ previene que su problema de ritmo cardíaco irregular se repita. MULTAQ se usa sólo en adultos.

Su médico considerará todas las opciones de tratamiento posibles antes de recetarle MULTAQ.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MULTAQ**

##### **No tome MULTAQ:**

- si es alérgico a dronedarona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si tiene un problema con los nervios en su corazón (bloqueo cardíaco). Su corazón puede latir muy despacio o usted puede sentirse mareado. Si usted ha tenido un marcapasos por este problema, puede utilizar MULTAQ,
- si tiene un latido cardíaco muy lento (menos de 50 latidos por minuto),
- si su ECG (electrocardiograma), muestra un problema de corazón denominado “intervalo QT corregido prolongado” (este intervalo es más de 500 milisegundos),
- si tiene un tipo de fibrilación auricular (FA) denominado fibrilación auricular permanente. En la FA permanente, la FA ha estado presente durante mucho tiempo (al menos durante 6 meses) y se ha tomado la decisión de no volver su ritmo cardíaco al ritmo auricular normal con un tratamiento denominado cardioversión,
- si tiene inestabilidad (caídas) en su presión arterial que pueda provocar un flujo sanguíneo arterial inadecuado en sus órganos,

- si tiene o ha tenido un problema por el cual su corazón no puede bombear la sangre por todo su cuerpo como debería hacerlo (enfermedad denominada insuficiencia cardíaca). Puede tener los pies o piernas hinchados, problemas para respirar cuando está tumbado o durmiendo, o le falta el aliento cuando se mueve,
- si el porcentaje de sangre que sale de su corazón cada vez que se contrae es demasiado bajo (enfermedad denominada disfunción ventricular izquierda),
- si tomó anteriormente amiodarona (otro medicamento antiarrítmico) y tuvo problemas de pulmón o hígado,
- si toma medicamentos para infecciones (incluido infecciones por hongos o SIDA), alergias, problemas de latidos cardíacos, depresión, después de un trasplante (ver sección “Toma de MULTAQ con otros medicamentos”). Esta le dará más detalles sobre cuales son los medicamentos que no puede tomar con MULTAQ),
- si tiene un problema grave de hígado,
- si tiene un problema grave de riñón.
- si toma dabigatran (ver sección “Toma de MULTAQ con otros medicamentos”).

Si se le puede atribuir alguna de las situaciones anteriores, no tome MULTAQ.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar MULTAQ si

- tiene un problema que cause la bajada de su nivel de potasio o magnesio en sangre. Este problema debe corregirse antes de comenzar el tratamiento con MULTAQ,
- es mayor de 75 años,
- tiene una enfermedad en la que los vasos que suministran sangre al corazón se endurecen y se estrechan (enfermedad arterial coronaria).

Mientras está tomando MULTAQ, informe a su médico si:

- su fibrilación auricular mientras está tomando MULTAQ se convierte en permanente. Debe dejar de tomar MULTAQ,
- tiene los pies o piernas hinchados, problemas de respiración cuando está tumbado o durmiendo, le falta el aliento cuando se mueve, o aumenta de peso (signos y síntomas de insuficiencia cardíaca),
- informe inmediatamente a su médico si desarrolla cualquiera de estos signos y síntomas relacionados con problemas del hígado: malestar o dolor en la zona del estómago (abdomen), pérdida de apetito, náuseas, vómitos, coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), oscurecimiento de la orina poco corriente, fatiga (sobre todo asociada con los síntomas anteriormente citados), picor,
- tiene dificultad para respirar o tos no productiva. Contacte con su médico, el revisará sus pulmones.

Si se le puede atribuir alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar MULTAQ.

### **Análisis de sangre, pruebas cardíacas y pulmonares**

Mientras está tomando MULTAQ, su médico puede realizarle pruebas para comprobar su estado de salud y que efecto le está haciendo el medicamento.

- Su médico puede mirar la actividad eléctrica de su corazón mediante un ECG (electrocardiograma).
- Su médico solicitará que le realicen análisis de sangre para comprobar la función de su hígado antes de iniciar el tratamiento con MULTAQ y durante el tratamiento.
- Si está tomando algunos medicamentos que actúan contra la formación de coágulos en la sangre como la warfarina, su médico le solicitará un análisis de sangre llamado INR para comprobar si su medicamento está funcionando bien.
- Su médico también puede hacerle otros análisis de sangre. Los resultados de una de las pruebas en sangre para comprobar su función renal (niveles de creatinina en sangre) pueden alterarse con MULTAQ. Su médico tendrá esto en cuenta cuando compruebe sus niveles en sangre y utilizará otra referencia del valor “normal” de creatinina en sangre.
- Su médico puede controlar sus pulmones.

En algunos casos podría ser necesario interrumpir el tratamiento con MULTAQ.  
Informe a cualquier otra persona que analice su sangre que está tomando MULTAQ.

### **Uso en niños y adolescentes**

MULTAQ no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamento y MULTAQ**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Su médico puede recomendarle un medicamento para prevenir la formación de coágulos en la sangre según sea su estado clínico.

MULTAQ y otros medicamentos pueden interactuar y causar efectos adversos graves. Su médico puede cambiar la dosis de otros medicamentos que esté tomando.

No debe tomar ninguno de los siguientes medicamentos con MULTAQ:

- otros medicamentos utilizados para controlar los latidos cardiacos rápidos o irregulares como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona,
- algunos medicamentos para las infecciones por hongos como ketoconazol, voriconazol, itraconazol o posaconazol,
- algunos medicamentos para la depresión denominados antidepresivos tricíclicos,
- algunos medicamentos tranquilizantes denominados fenotiacinas,
- bepridil para el dolor de pecho causado por la enfermedad cardiaca,
- telitromicina, eritromicina o claritromicina (antibióticos para infecciones),
- terfenadina (un medicamento para las alergias),
- nefazodona (un medicamento para la depresión),
- cisaprida (un medicamento para la comida y el reflujo ácido de su estómago a su boca),
- ritonavir (un medicamento para la infección por SIDA).
- dabigatran (un medicamento para prevenir la formación de coágulos en la sangre).

Debe consultar a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- otros medicamentos para la presión sanguínea alta, para el dolor de pecho causado por la enfermedad cardiaca u otros problemas de corazón como verapamilo, diltiazem, nifedipino, metoprolol, propranolol o digoxina,
- algunos medicamentos que reducen el colesterol en su sangre (como simvastatina, lovastatina, atorvastatina o rosuvastatina),
- algunos medicamentos que evitan la formación de coágulos en la sangre como warfarina, rivaroxaban, edoxaban y apixaban,
- algunos medicamentos para la epilepsia denominados fenobarbital, carbamazepina o fenitoína,
- sirolimus, tacrolimus, everolimus y ciclosporina (utilizados después de un trasplante),
- hierba de San Juan - una planta medicinal para la depresión,
- rifampicina - para la tuberculosis.

### **Toma de MULTAQ con los alimentos y bebidas**

No beba zumo de pomelo mientras está tomando MULTAQ. Puede aumentar los niveles en sangre de dronedarona e incrementar la posibilidad de padecer efectos adversos.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

- MULTAQ no está recomendado si está embarazada o piensa que pueda estar embarazada.
- No tome MULTAQ si es mujer que puede quedarse embarazada y no está utilizando un método anticonceptivo seguro.
- Deje de tomar sus comprimidos y hable inmediatamente con su médico si usted se queda embarazada durante el tratamiento con MULTAQ.

- No se sabe si MULTAQ pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si toma MULTAQ o da el pecho. Usted no debe hacer ambas cosas.

### **Conducción y uso de máquinas**

MULTAQ normalmente no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, su capacidad de conducir y utilizar máquinas podría verse afectada por efectos adversos como cansancio.

### **Multaq contiene lactosa**

Lactosa es un tipo de azúcar. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar MULTAQ**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda pregunte a su médico o farmacéutico.

El tratamiento con MULTAQ será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad cardíaca.

Si necesita cambiar de amiodarona (otro medicamento para el latido irregular del corazón) a MULTAQ, su médico puede proporcionarle recomendaciones especiales, como por ejemplo pausar la amiodarona antes de cambiar. Informe a su médico de todos los medicamentos que toma.

### **Cuánto tomar**

La dosis normal es de un comprimido de 400 mg dos veces al día. Tome:

- un comprimido durante su desayuno y
- un comprimido durante su cena.

Si piensa que su medicamento puede tener una acción demasiado fuerte o demasiado débil, consulte con su médico o farmacéutico.

### **Tomar este medicamento**

Trague el comprimido entero con agua durante una comida. El comprimido no puede dividirse en dosis iguales.

### **Si toma más MULTAQ del que debe**

Contacte inmediatamente con su médico, o servicio de urgencias más cercano u hospital. Lleve el envase de este medicamento.

### **Si olvidó tomar MULTAQ**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la dosis siguiente cuando lo hace normalmente.

### **Si interrumpe el tratamiento con MULTAQ**

No deje de tomar este medicamento sin hablar antes con su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, MULTAQ puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Se han informado los siguientes efectos adversos con este medicamento:

**Contacte con su médico inmeditamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves – debido a que puede necesitar asistencia médica urgente**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Problemas en los que su corazón no bombea la sangre adecuadamente por todo su cuerpo como debería hacerlo (insuficiencia cardíaca congestiva). En estudios clínicos este efecto adverso se observó con una frecuencia parecida, tanto en los pacientes que tomaron MULTAQ como en los pacientes que recibieron placebo. Los signos incluyen pies o piernas hinchados, problemas para respirar cuando se está tumbado o durmiendo, falta de aliento cuando se mueve, o aumento de peso.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Diarrea, vómitos que en exceso pueden dar lugar a problemas de riñón,
- Latidos cardíacos lentos.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación de los pulmones (incluyendo cicatrización y engrosamiento de los pulmones). Los signos incluyen problemas respiratorios o tos no productiva.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Problemas de hígado incluyendo insuficiencia hepática potencialmente mortal. Los signos incluyen malestar o dolor en la zona del estómago (abdomen), pérdida de apetito, náuseas, vómitos, coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), oscurecimiento de la orina poco corriente, fatiga (sobre todo asociada con los síntomas anteriormente citados), picor
- Reacciones alérgicas incluyendo hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta.

**Otros efectos adversos**

**Muy frecuentes**

- cambios en los resultados de una prueba en su análisis de sangre: su nivel de creatinina en sangre,
- cambios en su ECG (electrocardiograma) llamados prolongación del QTc Bazett.

**Frecuentes**

- problemas con su sistema digestivo como indigestión, diarrea, náuseas, vómitos y dolor de estómago,
- cansancio,
- problemas de la piel como erupción o picor,
- cambio en los resultados de los análisis de sangre realizados para comprobar la función de su hígado.

**Poco frecuentes**

- otros problemas de la piel como enrojecimiento de la piel o eczema (enrojecimiento, picor, quemazón o ampollas),
- su piel es más sensible al sol,
- cambio en el sabor de las cosas.

**Raros**

- pérdida del sentido del gusto,
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de MULTAQ**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de MULTAQ**

- El principio activo es dronedarona.  
Cada comprimido contiene 400 mg de dronedarona (como hidrocloreuro).
- Los demás componentes del núcleo de los comprimidos son hipromelosa (E464), almidón de maíz, crospovidona (E1202), poloxámero 407, lactosa monohidrato (ver sección 2 “MULTAQ contiene lactosa”), silice coloidal anhidra, estearato de magnesio (E572).
- Los demás componentes del recubrimiento son hipromelosa (E464), macrogol 6000, dióxido de titanio (E171), cera carnauba (E903).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

MULTAQ es un comprimido recubierto con película (comprimido) ovalado, blanco, con una doble onda grabada en una cara y “4142” en la otra cara.

MULTAQ comprimidos recubiertos con película se presentan en envases de 20, 50, 60 comprimidos en blísters de aluminio y PVC opaco y 100 x 1 comprimidos en blisters monodosis perforados de aluminio y PVC opaco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

### **Responsable de la fabricación**

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave,  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - France

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Höchst,  
D-65926 Frankfurt  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800.536 389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {Mes/año}.**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.