

**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 hidrocloreuro).

Excipientes:

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 cardiaca.

### **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 MULTAQ se puede iniciar en pacientes ambulatorios.

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 MULTAQ (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.

El tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (tales como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona) debe discontinuarse antes de comenzar con MULTAQ. La información que existe sobre el mejor momento para pasar de amiodarona a MULTAQ 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).

### Población pediátrica

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

### 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. Se debe tener precaución en pacientes  $\geq 75$  años que presenten otras 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

MULTAQ está contraindicado 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

MULTAQ está contraindicado 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).

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 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).

## **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 fármacos 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 MULTAQ (ver sección 5.1). Se recomienda realizar ECGs regularmente, al menos cada 6 meses. Si los pacientes tratados con MULTAQ desarrollan FA permanente, el tratamiento con MULTAQ debe interrumpirse.

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

MULTAQ está contraindicado 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 MULTAQ, 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 MULTAQ 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 MULTAQ debe interrumpirse.

### Pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

### Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada  $\geq 75$  años con múltiples comorbilidades (ver secciones 4.2 y 5.1).

### Lesiones hepáticas

Se han notificado lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal, en pacientes tratados con MULTAQ 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  $\geq 3 \times$  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  $10 \mu\text{mol/L}$ ) 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 continua 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. Se han registrado algunos casos de aumento del nitrógeno ureico en sangre. En la mayoría de los casos estos efectos parecen ser reversibles con la interrupción del fármaco.

### Pacientes con insuficiencia renal

MULTAQ está contraindicado en pacientes con  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  (ver sección 4.3).

### 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 proarrítmogénicos 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. 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.

#### Anticoagulación

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.

#### Dabigatran

Dronedarona aumenta la exposición a dabigatran (ver sección 4.5). No se dispone de datos clínicos sobre la administración conjunta de estos medicamentos en pacientes con FA. No se recomienda su administración conjunta.

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

Los inhibidores de la MAO podrían disminuir el aclaramiento del metabolito activo de la dronedarona y deben, por lo tanto, utilizarse con precaución.

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

#### Pacientes con intolerancia a la galactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción 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). También se debe tener precaución cuando se administra conjuntamente con betabloqueantes o digoxina.

##### Efectos de otros medicamentos sobre MULTAQ

###### *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 cardíaca, 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 ensayos clínicos, el 13% de los pacientes recibieron antagonistas del calcio conjuntamente con dronedarona. No hubo aumento del riesgo de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca. 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 MULTAQ sobre otros medicamentos

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

- **Estatinas**

Dronedarona puede aumentar los niveles de estatinas que son sustratos del CYP 3A4 y/o sustratos de Gp-P. Dronedarona (400 mg dos veces al día) incrementó los niveles de simvastatina y simvastatina ácida 4 y 2 veces respectivamente. Es predecible que dronedarona también pueda incrementar el nivel de lovastatina dentro del mismo rango que la simvastatina ácida. Hubo una interacción débil entre dronedarona y atorvastatina (que resultó en un aumento medio de 1,7 veces en los niveles de atorvastatina). En ensayos clínicos no hubo evidencia de problemas de seguridad cuando dronedarona se administró conjuntamente con estatinas metabolizadas por el CYP 3A4.

Hubo una interacción débil entre dronedarona y estatinas transportadas por OATP, tales como rosuvastatina (que resultó en un aumento medio de 1,4 veces en los niveles de rosuvastatina).

Debido a que dosis altas de estatinas incrementan el riesgo de miopatía, el uso concomitante de 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 dronedarona y antagonistas del calcio está descrita anteriormente (ver sección 4.4).

- **Sirolimus, tacrolimus**

Dronedarona podría aumentar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar a la dosis adecuada en caso de administración conjunta con dronedarona.

- **Anticonceptivos orales**

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

##### *Interacción con medicamentos que son metabolizados por el CYP 2D6: betabloqueantes y antidepresivos*

- **Betabloqueantes**

Los betabloqueantes que se metabolizan en el CYP 2D6 pueden incrementar sus niveles por dronedarona. Asimismo los betabloqueantes tienen potencial para interactuar con dronedarona desde un punto de vista farmacodinámico. Dronedarona 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 ensayos clínicos, se observó

bradicardia con mayor frecuencia cuando dronedarona se administró en combinación con betabloqueantes.

Debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción farmacodinámica, los betabloqueantes deben utilizarse con precaución junto 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 betabloqueantes debe realizarse un ECG al inicio del tratamiento con dronedarona y ajustar la dosis si fuera necesario (ver sección 4.4).

- **Antidepresivos**

Como dronedarona 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**

Dronedarona (400 mg dos veces al día) incrementa los niveles de digoxina 2,5 veces por inhibición del transportador Gp-P. Además, digital tiene la posibilidad de interactuar con dronedarona desde el punto de vista farmacodinámico. Es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y sobre la conducción aurículo-ventricular. En ensayos clínicos, cuando se administró dronedarona junto con digital se observaron niveles elevados de digital y/o trastornos gastrointestinales que indican toxicidad por digital.

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

- **Dabigatran**

Cuando se administra conjuntamente dabigatran etexilato 150 mg una vez al día con dronedarona 400 mg dos veces al día, el AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub> de dabigatran se incrementan un 100% y un 70% respectivamente. No se dispone de datos clínicos sobre la administración conjunta de estos medicamentos en pacientes con FA. No se recomienda su administración conjunta (ver sección 4.4).

#### *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 ARAII (Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II)**

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**

#### Fertilidad

Dronedarona no ha demostrado alterar la fertilidad en estudios con animales.

#### Embarazo

No hay datos del uso de dronedarona en mujeres embarazadas o estos son limitados. Estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda MULTAQ durante el embarazo y en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que no estén utilizando un método contraceptivo.

#### Lactancia

Se desconoce si dronedarona y sus metabolitos activos se excretan en leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales disponibles han demostrado excreción de dronedarona y sus metabolitos en leche materna. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/niños. La decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir/abstener el tratamiento con MULTAQ debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con MULTAQ para la mujer.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### a. Resumen del perfil de seguridad

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 cinco 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.

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 ensayos 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 MULTAQ 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, náuseas y vómitos, fatiga y astenia.

#### b. Listado tabulado de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas observadas con dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con FA o FLA según la clasificación de órganos del sistema y en orden decreciente de frecuencia.

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 ( $<1/10.000$ ).

Dentro de cada frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

*Tabla 1: Reacciones Adversas*

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecuentes</b> ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	<b>Poco frecuentes</b> ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	<b>Raras</b> ( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ )
<b>Trastornos de sistema nervioso</b>			Disgeusia	Ageusia
<b>Trastornos cardíacos</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva (ver subsección c)	Bradicardia		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (ver subsección c)	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Diarrea Vómitos Nauseas 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 administración</b>		Fatiga Astenia		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de creatinina en sangre*  Prolongación del			

	QTc Bazett #			
--	--------------	--	--	--

\*  $\geq 10\%$  cinco días después del inicio del tratamiento

#  $> 450$  mseg en hombres  $\geq 470$  mseg en mujeres

#### c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En 5 estudios controlados con placebo, la insuficiencia cardíaca 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).

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 desconocida). Un número de pacientes había sido tratado previamente con amiodarona (ver sección 4.4).

#### 4.9 Sobredosis

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: antiarrítmico, 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), IKur, IKr, IKs) 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.

### Datos clínicos

#### *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 ARAII (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%).

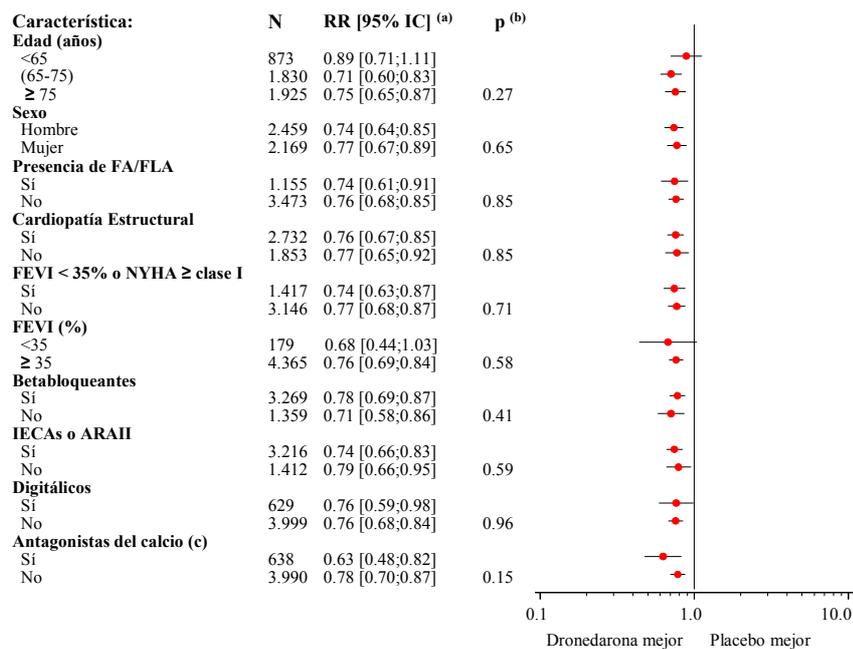
La mayoría tenía hipertensión (86%) y cardiopatía estructural (60%) (incluyendo enfermedad arterial coronaria: 30%; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): 30%; FEVI  $< 45\%$ : 12%).

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 medicaciones 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) estimado con un intervalo de confianza del 95% según las características basales seleccionados – 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 cardíaca 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 cardíaca (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. 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 cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo dentro del mes previo, o que fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca durante el mes previo.*

El estudio ANDROMEDA se llevó a cabo en 627 pacientes con disfunción ventricular izquierda, hospitalizados por insuficiencia cardíaca 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.

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 cardíaca congestiva ~ 69%, enfermedad coronaria ~ 41%, antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT ~ 27%, FEVI ≤ 40% ~ 20,7%, y pacientes ≥ 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 cardíaca (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 C<sub>máx</sub> 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 (IV) el volumen de distribución y el estado estacionario (Vss) variaron de 1.200 a 1.400 l.

#### *Metabolismo*

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 IV 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 del metabolito activo 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 de los comprimidos:*

hipromelosa (E464),  
almidón de maíz,  
crospovidona (E1202),  
poloxámero 407,  
lactosa monohidrato,  
sílice anhidra coloidal,  
estearato de magnesio (E572).

*Recubrimiento / Barniz de los comprimidos:*

hipromelosa (E464),  
macrogol 6000,  
dióxido de titanio (E171),  
cera carnauba (E903).

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

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

- 20, 50 y 60 comprimidos recubiertos con película en envases de blister opacos de PVC/Aluminio.

- 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en envases de blister monodosis opacos de PVC/Aluminio.

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-aventis  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
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

## **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. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. LTd  
Manufacturing site Veresegyhaz  
2112 Veresegyhaz Lévai u.5  
Hungary

## **B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

El Titular de la Autorización de Comercialización se asegurará de que los profesionales sanitarios con intención de prescribir o dispensar MULTAQ dispongan de una Ficha técnica, una lista de verificación del prescriptor y la Tarjeta Informativa de MULTAQ. El contenido y el formato de la Tarjeta Informativa de MULTAQ y la lista de verificación del prescriptor junto con el plan de comunicación y distribución debe ser acordado con la Autoridad Nacional Competente en cada Estado Miembro antes de su distribución.

1. La Tarjeta Informativa de MULTAQ debe contener los siguientes mensajes clave de seguridad:

- Los pacientes con las siguientes circunstancias no deben tomar MULTAQ:
  - Fibrilación auricular permanente con una duración de la FA  $\geq$  6 meses (o de duración desconocida) y que no se considere necesario realizar más intentos para restaurar el ritmo sinusal: Si se desarrolla FA permanente, el tratamiento con MULTAQ debe ser interrumpido.
  - 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.
  - Insuficiencia hepática grave.
  - Insuficiencia renal grave (CrCl)  $<$  30 ml/min).
- El tratamiento debe interrumpirse en caso de que el paciente desarrolle alguna de las contraindicaciones (ver sección 4.3 de la Ficha Técnica).
- Si se prevé el paso de amiodarona a MULTAQ, este debe realizarse bajo la supervisión de un especialista, ya que existe escasa información sobre cuál es el mejor momento.
- Los pacientes deben monitorizarse antes y durante el tratamiento con MULTAQ

- Estado de la fibrilación auricular: ECGs regularmente, al menos cada 6 meses.
  - Insuficiencia cardiaca, función ventricular izquierda.
  - Deben realizarse pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento (después de una semana y de un mes tras iniciar el tratamiento y mensualmente durante seis meses, a los 9 meses y 12 meses, posteriormente de forma periódica). Si tras una nueva determinación se confirma que los valores de ALT están incrementados  $\geq 3 \times \text{LNS}$ , debe interrumpirse el tratamiento con dronedarona.
  - Estado de la función pulmonar: si se confirma toxicidad pulmonar MULTAQ debe interrumpirse.
  - Deben medirse los valores de creatinina en plasma antes de iniciar tratamiento con dronedarona y a los 7 días después del inicio del mismo. Si la creatinina continua aumentando entonces se deben investigar otras causas y considerar la interrupción del tratamiento. Los niveles plasmáticos de creatinina podrían aumentar inicialmente debido a la inhibición de la secreción tubular renal de creatinina y no son necesariamente indicativos de un deterioro en la función renal.
  - Valores del INR en el caso de tratamiento con antagonistas de la vitamina K según las guías clínicas de FA.
- Debido a que la Tarjeta Informativa de MULTAQ y la lista de verificación del prescriptor no incluye todas las advertencias o contraindicaciones, se debe consultar la Ficha Técnica antes de prescribir MULTAQ y también antes de prescribir otros medicamentos a pacientes que ya están tomando MULTAQ.
  - Se debe aconsejar a los pacientes que:
    - ❖ deben consultar con un médico si desarrollan o presentan signos o síntomas de insuficiencia cardiaca;
    - ❖ deben informar inmediatamente a un médico sobre cualquier síntoma de potencial daño hepático;
    - ❖ deben consultar con un médico si tienen dificultad respiratoria o tos no productiva;
    - ❖ MULTAQ interacciona con otros medicamentos;
      - si consultan con otros médicos deben informarles que están tomando MULTAQ;
      - no deben tomar hierba de San Juan con MULTAQ;
      - deben evitar tomar zumo de pomelo.

2. La Tarjeta Informativa de MULTAQ debe contener una lista de los medicamentos que interaccionan con MULTAQ clasificados según la gravedad de la interacción (p. ej. contraindicado, no recomendado, utilizar con precaución).

- Contraindicado:
  - Inhibidores del CYP3A incluyendo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.
  - Inductores potenciales de torsades de pointes incluyendo fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales.
  - Antiarrítmicos de Clase I o Clase III.
- No recomendado/debe evitarse:
  - zumo de pomelo,
  - inductores potentes del CYP3A4 incluyendo rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, hierba de San Juan,
  - dabigatran.

- Utilizar con precaución: en asociación con digoxina, beta bloqueantes antagonistas del calcio, estatinas y antagonistas de la vitamina k.

3. La lista de verificación del prescriptor debe contener información para ayudar al médico a valorar si el paciente es idóneo para la prescripción de MULTAQ y si el paciente permanece dentro de la información para prescribir MULTAQ.

- **OTRAS CONDICIONES**

*Sistema de farmacovigilancia*

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia incluida en el Modulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

*Plan de Gestion de Riesgos*

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 5.3 (22 de septiembre de 2011) del Plan de Gestion de Riesgos (PGR) incluido en el Modulo 1.8.2 de la Solicitud de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periodico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificación de seguridad, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización del riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgo ).
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

*IPSs*

El ciclo de IPS para el medicamento debe seguir un ciclo semestral, hasta que se acuerde algo distinto por el CHMP.

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

## **A. ETIQUETADO**

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

**Envase exterior de 20,50, 60 ó 100 x 1 comprimidos**

**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 (como monohidrato). 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**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Mantener fuera del alcance y de la vista 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-aventis  
174 avenue de France  
F-75013 Paris  
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**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

MULTAQ 400 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**

**Blísters de 10 comprimidos y blisters de 10 x 1 comprimidos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MULTAQ 400 mg comprimidos  
dronedarona

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

sanofi-aventis

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### MULTAQ 400 mg comprimidos recubiertos con película dronedarona

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es MULTAQ y para qué se utiliza
2. Antes de tomar MULTAQ
3. Cómo tomar MULTAQ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MULTAQ
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES MULTAQ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

MULTAQ previene que su problema de latido cardiaco irregular se repita.

## 2. ANTES DE TOMAR MULTAQ

#### No tome MULTAQ

- si es alérgico (hipersensible) a dronedarona o a cualquiera de los demás componentes de MULTAQ (aparecen en sección 6),
- si tiene un problema con los nervios en su corazón (bloqueo cardiaco). 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 cardiaco muy lento (menos de 50 latidos por minuto),
- 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 cardiaco al ritmo auricular normal con un tratamiento denominado cardioversión,
- 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 cardiaca). Puede tener los pies o piernas hinchados, problemas de respiración 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 y tuvo problemas de pulmón o hígado,

- si toma medicamentos para infecciones (incluido infecciones por hongos o SIDA), alergias, problemas de latidos cardiacos, depresión, después de un trasplante (ver sección “Uso de 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 se le puede atribuir alguna de las situaciones anteriores, no tome MULTAQ.

### **Tenga especial cuidado con 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,
- si mientras está tomando MULTAQ su fibrilación auricular se convierte en permanente, debe dejar de tomar MULTAQ,
- si es mayor de 75 años,
- si tiene una enfermedad en la que los vasos que suministran sangre al corazón se endurecen y se estrechan (enfermedad arterial coronaria).

### **Informe a su médico si:**

- 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,
- 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.

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

### **Análisis de sangre y pruebas cardiacas**

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

- Su médico puede mirar la actividad eléctrica de su corazón mediante un ECG (electrocardiograma).
- Su médico podrá realizarle análisis de sangre para comprobar la función de su hígado antes de iniciar el tratamiento con MULTAQ y durante el tratamiento. En algunos casos será necesario interrumpir el tratamiento con MULTAQ.
- Su médico también puede hacerle otros análisis de sangre. Los resultados de una de las pruebas en sangre (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.

Informe a cualquier otra persona que analice su sangre que está tomando MULTAQ.

### **Uso de otros medicamentos**

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 las infecciones denominados macrólidos,
- 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 - para las alergias,
- nefazodona - para la depresión,
- cisaprida - para la comida y el reflujo ácido de su estómago a su boca,
- ritonavir - para la infección por SIDA.

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, rosuvastatina o pravastatina),
- algunos medicamentos que evitan la formación de coágulos en la sangre como dabigatran o warfarina,
- algunos medicamentos para la epilepsia denominados fenobarbital, carbamazepina o fenitoína,
- sirolimus y tacrolimus (utilizados después de un trasplante),
- hierba de San Juan - una planta medicinal para la depresión,
- rifampicina - para la tuberculosis.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o plantas medicinales.

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

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

No beba zumo de pomelo mientras está tomando MULTAQ. Puede interferir con el efecto normal de su medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

- 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.
- Si se encuentra en periodo de lactancia, debe consultar con su médico antes de tomar MULTAQ.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de MULTAQ**

MULTAQ contiene lactosa, un tipo de azúcar. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar MULTAQ.

## **3. CÓMO TOMAR MULTAQ**

Siga exactamente las instrucciones de administración de MULTAQ indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si necesita cambiar de amiodarona (otro medicamento para el latido irregular del corazón) a MULTAQ, su médico realizará este cambio con precaución.

#### **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**

Tome los comprimidos enteros con agua durante las comidas.

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

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 producto, 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 sufran.

Se han informado los siguientes efectos adversos con este medicamento:

La frecuencia de posibles efectos adversos listados a continuación se definen utilizando la siguiente convención:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes).
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes).
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes).
- raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes).
- muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **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),
- problemas en los que su corazón no puede bombear adecuadamente la sangre al resto del cuerpo como debería hacerlo (insuficiencia cardíaca congestiva), lo que puede causar falta de aliento o hinchazón en los tobillos.

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.

### **Frecuentes**

- problemas con su digestión como diarrea, náuseas, vómitos y dolor de estómago,
- cansancio,
- latidos cardíacos lentos,
- 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.
- Inflamación de los pulmones (incluyendo cicatrización y engrosamiento de los pulmones).

### **Raros**

- pérdida del sentido del gusto,
- problemas de hígado incluyendo insuficiencia hepática con riesgo para la vida.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE MULTAQ**

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

No utilice MULTAQ después de la fecha de caducidad que aparece 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 MULTAQ 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de MULTAQ**

- El principio activo es dronedarona.  
Cada comprimido contiene 400 mg de dronedarona (como hidrocloreto).
- Los demás componentes del núcleo de los comprimidos recubiertos con película son hipromelosa, almidón de maíz, crospovidona, poloxamero 407, lactosa monohidrato, sílice anhidra coloidal, estearato magnésico.
- Los demás componentes del recubrimiento de los comprimidos recubiertos con película son hipromelosa, macrogol 6000, dióxido de titanio (E171), cera carnauba.

### **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 blísters monodosis perforados de aluminio y PVC opaco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

**Titular de la autorización de comercialización**

sanofi-aventis  
174, avenue de France  
75013 Paris – France

**Responsable de la fabricación**

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

Chinoïn Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. LTd  
Manufacturing site Veresegyhaz  
2112 Veresegyhaz Lévai u.5  
Hungary

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

**België/Belgique/Belgien**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**

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

**Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Norge**

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

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

sanofi-aventis  
Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

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