



**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, 4.4 y 5.1). Aunque los niveles plasmáticos en mujeres de edad avanzada se incrementaron en un estudio farmacocinético 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 aurículoventricular de segundo o tercer grado, o bloqueo completo de rama, bloqueo distal, distensión del nodo sinusal, defectos de la conducción auricular, o enfermedad del nodo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos). • Bradicardia < 50 latidos por minuto (lpm). • FA permanente con una duración de la FA ≥ 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 distensión 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 ketconazol, itraconazol, 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 clase I y III (ver sección 4.5). • Intervalo QTc de Bazett ≥ 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 una 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 ECG 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 distensión sistólica ventricular izquierda. MULTAQ está contraindicado en pacientes hemodinámicamente inestables, con historia de, o que padecen insuficiencia cardíaca o distensión 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 distensión 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 ≥ 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 poscomercialización. 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 ≥ 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 ≥ 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 purrilo). **Control del incremento de creatinina en plasma.** Se ha observado un incremento de la creatinina plasmática (incremento medio 10µmol/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 de dronedarona. Si se observa un incremento de la creatinina, 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 creatinina no debe conducir necesariamente a la interrupción del tratamiento con inhibidores de la ECA o Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II). Durante la poscomercialización 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 CrCl < 30 ml/min (ver sección 4.3). **Desequilibrio electrolítico.** Debido a que los fármacos antiarrítmicos pueden ser ineficaces o pueden ser arritmogénicos en pacientes con hipocalcemia, 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 incluir 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 > 500 milisegundos dronedarona debe discontinuarse (ver sección 4.3). En base a la experiencia clínica, dronedarona tiene un bajo efecto proaritmogénico y en el estudio ATHENA se ha demostrado un descenso de muerte por arritmia (ver sección 5.1). Sin embargo pueden ocurrir efectos proaritmogénicos 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 poscomercialización 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 aurículoventricular. La administración conjunta de betabloqueantes o antagonistas del calcio con efecto depresor de los nodos sinusal y aurículoventricular debe realizarse con precaución. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis solo 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. **Dabigatrán.** Dronedaron aumenta la exposición a dabigatrán (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 ritonavir, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan. Los inhibidores de la MAO podrían disminuir el aclaramiento del metabolismo 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.** Dronedaron es metabolizada principalmente por el CYP 3A4 (ver sección 5.2). Por lo tanto los inhibidores e inductores del CYP 3A4 tienen potencial para interaccionar con dronedarona. Dronedaron 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 Dronedaron tiene potencial para interaccionar con medicamentos que son sustratos de las glicoproteínas-P: CYP 3A4 o CYP 2D6. Dronedaron 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). Dronedaron 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 como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, algunos macrólidos orales (tales como eritromicina), terfenadina y antiarrítmicos clase I y III, están contraindicados debido al riesgo potencial de proaritmia (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 ketconazol 200 mg al día, aumentó 17 veces los niveles de dronedarona. Por lo tanto, el uso concomitante de ketconazol junto con otros inhibidores potentes del CYP 3A4 como itraconazol, voriconazol, posaconazol, digoxina, 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, dilizem y verapamil son sustratos y/o inhibidores moderados del CYP 3A4. Además debido a sus propiedades enlentecedoras de la frecuencia cardíaca, verapamil y dilizem tienen potencial para interaccionar con dronedarona desde un punto de vista farmacodinámico. Dosis repetidas de dilizem (240 mg dos veces al día), verapamil (240 mg una vez al día) y nifedipil (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) (verapamil en 1,4 veces y nifedipil 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 nodo sinusal y aurículoventricular como verapamil y dilizem deben utilizarse con precaución cuando se asocian con dronedarona. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis solo 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 metabolismo 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.** Dronedaron puede aumentar los niveles de estatinas que son sustratos del CYP 3A4 y/o sustratos de Gp-P. Dronedaron (400 mg dos veces al día) incremento 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 miopatia, 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). • **Sitrolimus, tacrolimus.** Dronedaron podrá aumentar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sitrolimus. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar a la dosis adecuada en caso de administración conjunta con dronedarona. • **Anticoagulantes orales.** No se observaron descensos de etinestralidil y levonorgestrel en sujetos sanos que recibieron dronedaron (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 interaccionar con dronedarona desde un punto de vista farmacodinámico. Dronedaron 800 mg al día incremento los niveles de metoprolol 1,6 veces y los niveles de propranolol 1,3 veces (es decir muy 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 dronedaron se administró en combinación con betabloqueantes. Debido a la interacción farmacocinética y a la posible interacción farmacodinámica, los betabloqueantes deben utilizarse con precaución junto con dronedaron. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis solo debe realizarse después de valorar el ECG. En pacientes en tratamiento con betabloqueantes debe realizarse un ECG al inicio del tratamiento con dronedaron y ajustar la dosis si fuera necesario (ver sección 4.4). • **Antidepresivos.** Como dronedaron es un inhibidor débil del CYP 2D6 en humanos, se prevé tener una interacción limitada con medicamentos antidepresivos metabolizados por el CYP 2D6. **Interacción con sustrato Gp-P.** • **Digoxina.** Dronedaron (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 interaccionar con dronedaron desde el punto de vista farmacodinámico. Es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y sobre la conducción aurículoventricular. En ensayos clínicos, cuando se administró dronedaron 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. • **Dabigatrán.** Cuando se administra conjuntamente dabigatrán etilato 150 mg una vez al día con dronedaron 400 mg dos veces al día, el AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub> de dabigatrán 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 losartán (sustratos CYP 2C9).** • **Warfarina** y otros antagonistas de la vitamina K. Dronedaron (600 mg dos veces al día) incremento en 1,2 veces la S-warfarina sin cambios en la R-warfarina y solo un incremento de 1,07 en el Cociente Normalizado Internacional (INR). Sin embargo, se notificaron elevaciones clínicamente significativas del INR (≥ 5) normalmente una semana después de iniciar tratamiento con dronedaron, en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Consecuentemente el INR se debe monitorizar estrechamente después de iniciar el tratamiento con dronedaron en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, según su ficha técnica. • **Losartán** y otros ARA II (Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II). No se observó interacción entre dronedaron y losartán y no se espera interacción entre dronedaron y otros ARA II. **Interacción con teofilina (sustrato CYP 1A2).** Dronedaron 400 mg dos veces al día no incrementa el estado estacionario de los niveles de teofilina. **Interacción con metformina (sustrato OCT1 y OCT2).** No se observó ninguna interacción entre dronedaron y metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2. **Interacción con empravoxil (sustrato CYP 2C19).** Dronedaron no afecta la farmacocinética de empravoxil, un sustrato del CYP 2C19. **Interacción con clodrogrel.** Dronedaron no afecta la farmacocinética de clodrogrel o de su metabolito activo. **Otra interacción.** Pantoprazol (40 mg una vez al día), un medicamento que incrementa en pH el líquido gástrico sin efecto alguno sobre el citocromo P450, no interacciona significativamente con la farmacocinética de dronedaron. **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 dronedaron. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que eviten las bebidas con zumo de pomelo mientras estén tomando dronedaron (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Fertilidad.** Dronedaron no ha demostrado alterar la fertilidad en estudios con animales. **Embarazo.** No hay datos del uso de dronedaron 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 dronedaron y sus metabolitos activos se excretan en leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales disponibles han demostrado excreción de dronedaron 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 dronedaron 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 dronedaron 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 dronedaron 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 a 1,8 % en el grupo placebo). Las reacciones adversas más frecuentes observadas con dronedaron 400 mg dos veces al día en los 5 estudios fueron diarrea, náuseas y vómitos, fatiga y astenia. **b. Listado tabulado de reacciones adversas.** A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas con dronedaron 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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. **Reacciones Adversas: Trastornos de sistema nervioso. Poco frecuentes.** (≥ 1/1.000 a < 1/100); disgeusia. **Raras** (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); agusia. **Trastornos cardíacos. Muy frecuentes** (≥ 1/10); Insuficiencia cardíaca congestiva (ver subsección c). **Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10); bradicardia. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100); enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (ver subsección c). **Trastornos gastrointestinales. Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10) diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dispepsia. **Trastornos hepatobiliares. Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10) pruebas de la función hepática anormales. **Raras** (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal (ver sección 4.4). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10) rash (incluyendo generalizado, macular, máculo-papular), prurito. **Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100) eritemas (incluyendo eritema y rash eritematoso), eczema, reacción de fotosensibilización, dermatitis alérgica, dermatitis. **Trastornos generales e alteraciones en el lugar de la administración. Frecuentes** (≥ 1/100 a < 1/10) fatiga, astenia. **Exploraciones complementarias. Muy frecuentes** (≥ 1/10) aumento de creatinina en sangre\*, prolongación del QTc Bazett\* ; \* ≥ 10 % inicio días después del inicio del tratamiento ≠ 450 msec en hombres ≥ 470 msec en mujeres **c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.** En 5 estudios controlados con placebo, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sucedió en el grupo dronedaron 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 poscomercialización (frecuencia no conocida) (ver sección 4.4). En 5 estudios controlados con placebo, el 0,6 % de los pacientes del grupo de dronedaron presentaron acontecimientos pulmonares en comparación con el 0,8 % de los pacientes que recibieron placebo. Durante la poscomercialización 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 dronedaron y/o sus metabolitos pueden 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. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo de los comprimidos:** hipromelosa (E464), almidón de maíz, croscopolona [E1202], poloxamer 407, lactosa monohidrato, sílice anhídrica coloidal, estearato de magnesio (E572). **Recubrimiento /Barniz de los comprimidos:** hipromelosa (E464), macrogol 6000, dióxido de titanio (E171), cera caúmba (E903). **6.2 Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3 Período 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 blíster 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, París, Francia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/09/591/001. **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.** Septiembre 2011. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIONES, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** 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. P.V.P. 100,87 €. P.V.P. IVA 104,90 €. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida por el beneficiario. Tratamiento de larga duración (TLD).

