

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dronedarona Aristo 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 108,92 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos blancos, oblongos, de 17,6 mm x 8,1 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dronedarona 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), dronedarona debe prescribirse sólo después de que otras opciones alternativas de tratamiento hayan sido consideradas.

No debe administrarse dronedarona 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 dronedarona se puede iniciar en pacientes ambulatorios.

El tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (tales como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona) debe discontinuarse antes de comenzar con dronedarona. La información que existe sobre el mejor momento para pasar de amiodarona a dronedarona es escasa. Se debe tener en cuenta que amiodarona puede tener una duración de acción larga después de su interrupción debido a su larga vida media. Si se prevé este paso, debe hacerse bajo la supervisión de un especialista (ver secciones 4.3 y 5.1).

Posología

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad de los pacientes de edad avanzada que no tenían otras enfermedades cardiovasculares fue comparable a la de los pacientes más jóvenes. En pacientes ≥ 75 años se deben controlar con regularidad los signos clínicos de insuficiencia cardíaca y el ECG cuando 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

Dronedarona 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

Dronedarona 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).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dronedarona en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, o bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción del nodo sinusal, defectos de la conducción auricular, o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).
- Bradicardia < 50 latidos por minuto (lpm).
- FA permanente con una duración de la FA ≥ 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 cardiaca 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 ≥ 500 milisegundos.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30$ ml/min).
- Administración conjunta con dabigatran.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante la administración de dronedarona se recomienda una monitorización estrecha y periódica de la

función cardiaca, hepática y pulmonar (ver a continuación). Si reaparece la FA se debe considerar la interrupción del tratamiento con dronedarona. El tratamiento con dronedarona debe interrumpirse en caso de que el paciente desarrolle alguna de las circunstancias mencionadas en las contraindicaciones de la sección 4.3. Es necesaria la monitorización de los medicamentos administrados conjuntamente como digoxina y anticoagulantes.

Pacientes que desarrollan FA permanente durante el tratamiento

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

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

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

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

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

Pacientes con enfermedad arterial coronaria.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Mujeres en edad fértil y embarazo

No se recomienda dronedarona durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con dronedarona y durante 7 días después de la última dosis. Antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, el método debe confirmar que las mujeres en edad fértil no están embarazadas (ver sección 4.6).

Lesiones hepáticas

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

Si los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) están incrementados ≥ 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, icteria, orina oscura o prurito).

Control del incremento de creatinina en plasma

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

Desequilibrio electrolítico

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

Prolongación QT

La actividad farmacológica de dronedarona puede inducir prolongación moderada del intervalo QTc de Bazett (aproximadamente 10 milisegundos) relacionado con una repolarización prolongada. Estos cambios están ligados al efecto terapéutico de dronedarona y no reflejan toxicidad. Durante el tratamiento se recomienda monitorización, incluyendo un electrocardiograma (ECG). Si el intervalo QTc de Bazett es \geq 500 milisegundos dronedarona debe discontinuarse (ver sección 4.3).

En base a la experiencia clínica, dronedarona tiene un bajo efecto proarritmogénico y en el estudio ATHENA se ha demostrado un descenso de muerte por arritmia (ver sección 5.1).

Sin embargo pueden ocurrir efectos proarritmogénicos en situaciones especiales como el uso concomitante de fármacos que favorecen arritmias y/o desórdenes electrolíticos (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Interacciones (ver sección 4.5)

Digoxina

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

Betabloqueantes y antagonistas del calcio

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

Antagonistas de la vitamina K

Los pacientes deben ser anticoagulados de forma correcta de acuerdo a las guías clínicas de FA. El

Cociente Normalizado Internacional (INR) se debe monitorizar estrechamente después de iniciar el tratamiento con dronedarona en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, según su ficha técnica.

Inductores potentes del CYP3A4

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

Estatinas

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

Zumo de pomelo

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

Advertencias sobre excipientes

Lactosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Medicamentos inductores de torsades de pointes

Medicamentos inductores de torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, algunos macrólidos orales (tales como eritromicina), terfenadina y antiarrítmicos clases I y III, están contraindicados debido al riesgo potencial de proarritmia (ver sección 4.3).

En pacientes que ya toman betabloqueantes cuando inician el tratamiento con dronedarona, se debe realizar un ECG y si fuera necesario, se debe ajustar la dosis de betabloqueantes (ver sección 4.4).

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

Efectos de otros medicamentos sobre dronedarona

Inhibidores potentes del CYP 3A4

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

Inhibidores moderados/leves del CYP 3A4:

- Eritromicina

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

- Antagonistas del calcio

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

Dosis repetidas de diltiazem (240 mg dos veces al día), verapamilo (240 mg una vez al día) y nifedipino (20 mg dos veces al día) dio lugar a un incremento de los niveles de dronedarona de 1,7; 1,4 y 1,2 veces respectivamente. Los antagonistas del calcio también incrementan sus niveles con dronedarona (400 mg dos veces al día) (verapamilo en 1,4 veces y nisoldipino en 1,5 veces). En estudios clínicos, el 13% de los pacientes recibieron antagonistas del calcio conjuntamente con dronedarona. No hubo aumento del riesgo de hipotensión, bradicardia e insuficiencia 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 dronedarona sobre otros medicamentos

Interacción con medicamentos que son metabolizados por el CYP 3A4

- Dabigatrán

Cuando se coadministra dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día con dronedarona 400 mg dos veces al día, la ABC0-24 y la Cmax de dabigatrán se incrementaron un 100% y un 70% respectivamente. No hay datos clínicos disponibles en relación con la coadministración de este medicamento en pacientes con FA. Su coadministración está contraindicada (ver sección 4.3).

- 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). Hubo una interacción débil entre dronedarona y estatinas transportadas por OATP, tales como rosuvastatina (que resultó en aumento medio de 1,4 veces en los niveles de rosuvastatina). En ensayos clínicos no hubo evidencia de problemas de seguridad cuando dronedarona se administró conjuntamente con estatinas metabolizadas por el CYP 3A4. Sin embargo de forma espontánea se han notificado casos de rabdomiolisis cuando se administra en combinación con una estatina (en particular simvastatina), por lo tanto el uso

concomitante con estatinas debe realizarse con precaución.

Se deben considerar dosis menores de inicio y mantenimiento de estatinas siguiendo las recomendaciones incluidas en la ficha técnica 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).

- **Inmunosupresores**

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

El tratamiento con sotalol se debe interrumpir antes de comenzar el tratamiento con dronedarona (ver secciones 4.2 y 4.3). 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. 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 estudios 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 interaccionar con dronedarona desde el punto de vista farmacodinámico. Es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y sobre la conducción aurículo-ventricular. En estudios clínicos, cuando se administró 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.

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

- **Rivaroxaban**

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

- Apixaban

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

- Edoxaban

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

Interacción con warfarina y losartan (sustratros 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 (≥ 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

Mujeres en edad fértil y Embarazo

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Dronedarona Aristo y durante 7 días después de la última dosis.

Antes de empezar el tratamiento con dronedarona Aristo, el médico debe confirmar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas.

Lactancia

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

Se debe advertir a las mujeres que no den el pecho durante el tratamiento con Dronedarona Aristo ni durante 7 días (aproximadamente 5 semividas) después de la última dosis.

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con fibrilación auricular (FA) o flutter auricular (FLA) se basa en 5 estudios controlados con placebo. Un total de 6.285 pacientes fueron aleatorizados (3.282 pacientes recibieron dronedarona 400 mg dos veces al día y 2.875 recibieron placebo). El seguimiento medio de los estudios fue de 13 meses. En el estudio ATHENA, el seguimiento máximo fue de 30 meses. Algunas reacciones adversas también se identificaron durante los estudios postcomercialización.

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

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a	Raras ($\geq 1/10.000$ a
-----------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	------------------------------

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

alteraciones en el lugar de la administración				
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre* Prolongación del QTc Bazett #			

* ≥ 10 % cinco días después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4)

> 450 msec en hombres > 470 msec en mujeres (ver sección 4.4)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca congestiva

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).

Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar

En 5 estudios controlados con placebo, el 0,6% de los pacientes del grupo de dronedarona presentaron acontecimientos pulmonares en comparación con el 0,8% de los pacientes que recibieron placebo.

Durante la postcomercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar (frecuencia no conocida). Un número de pacientes había sido tratado previamente con amiodarona (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

En animales, dronedarona previene la fibrilación auricular o restablece el ritmo sinusal normal dependiendo del modelo utilizado. En varios modelos animales también previene la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular. Lo más probable es que estos efectos resulten de sus propiedades electrofisiológicas que pertenecen a las cuatro clases de Vaughan-Williams. Dronedarona es un bloqueante multicanal que

inhibe las corrientes de potasio (incluyendo IK (Ach), IKur, IKr, IKs) y que por lo tanto prolonga el potencial de acción cardíaca y los períodos 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 períodos efectivos refractarios (PER) de la aurícula, del nódulo aurículo ventricular, y prolonga ligeramente el PER ventricular con un grado mínimo de dependencia de frecuencia invertida.

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Reducción del riesgo de hospitalización relacionada con FA

En el estudio ATHENA, estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, se demostró la eficacia de dronedarona en la reducción del riesgo de hospitalización relacionada con FA en pacientes con FA o con antecedentes de FA y factores de riesgo adicionales. Los pacientes debían tener al menos un factor de riesgo (incluyendo edad, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro de la aurícula izquierda ≥ 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 trajeron 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%).

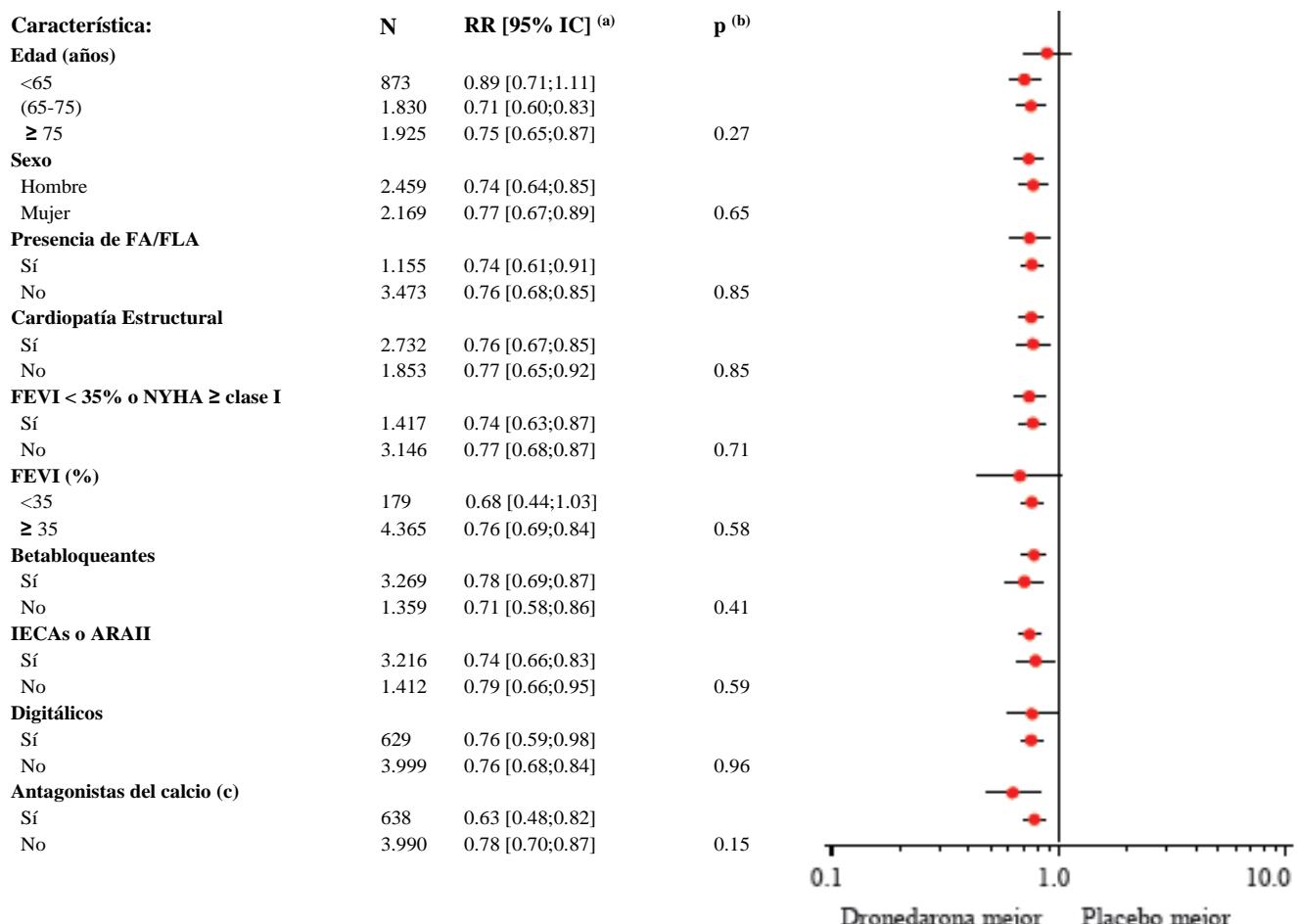
La mayoría tenía hipertensión (86%) y cardiopatía estructural (60%) (que incluyen enfermedad arterial coronaria: 30%; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): 30%; FEVI $< 45\%$: 12%).

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

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

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

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

Se observaron más acontecimientos adversos gastrointestinales, principalmente diarrea, en el grupo dronedarona (12,9% frente a 5,1%).

Pacientes con síntomas de insuficiencia 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. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 27 y 96 años, el 68% de ellos eran mayores de 65 años.

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

Pacientes con fibrilación auricular permanente

El estudio PALLAS fue un estudio aleatorizado controlado con placebo en el que se investigaban los beneficios clínicos de dronedarona 400 mg dos veces al día, añadido a un tratamiento estándar en pacientes con fibrilación auricular permanente y con factores de riesgo asociados (insuficiencia 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_{max} 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_{max} 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 (V_{ss}) variaron de 1.200 a 1.400 L.

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

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

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa (E464)
Almidón pregelatinizado
Crosppovidona (E1202)
Lactosa monohidrato
Sílice anhidra coloidal,
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)
Macrogol (E1521)
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister opacos de PVC/Aluminio o Blister opaco de PVC / PE / PVDC-Aluminio.
en envases de 20, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Dronedarona Aristo está disponible en envases de 20, 20x1, 40, 40x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 100 y 100x1
comprimidos recubiertos con película en blisters y en blisters unidosis perforados.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84320

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

Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)