


FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

MULTAQ® comprimidos recubiertos 400 mg

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
06 ABR 2010	
Nº Ref	RF 158749/09
Nº Registro	F-17959/10
Firma Profesional	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiarrítmico

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Dronedaron 400 mg (como dronedarona clorhidrato 426 mg)
Excipientes: Hipromelosa (6 mPa.s); Almidón de maíz; Crospovidona (tipo A); Poloxámero 407; lactosa monohidrato; Sílice anhidro coloidal; Estearato de magnesio; *Recubrimiento*: Hipromelosa (6 mPa.s); Dióxido de titanio (E171); Macrogol 6000; Cera de carnauba: trazas.

ADVERTENCIA: INSUFICIENCIA CARDÍACA

Multaq está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase IV (según la clasificación de la New York Heart Association, (NYHA)) ó insuficiencia cardíaca Clase II – III (según clasificación de NYHA) con reciente descompensación que requiere hospitalización o derivación a institución especializada en insuficiencia cardíaca.

En un estudio controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que requirieron hospitalización reciente o derivación a institución especializada en insuficiencia cardíaca por empeoramiento de los síntomas (Estudio Andrómeda), los pacientes que recibieron dronedarona tuvieron un aumento en la mortalidad superior al doble. No debería prescribirse dronedarona a estos pacientes.

INDICACIONES

MULTAQ® está indicado en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente o flutter auricular, con un episodio reciente de fibrilación o flutter auricular y asociado con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, edad >70 años; hipertensión arterial, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo, diámetro auricular izquierdo ≥ 50 mm o fracción de eyección ventricular izquierda <40%), que estén en ritmo sinusal o en ritmo sinusal después de la cardioversión, para reducir el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La única dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día.

Los comprimidos se deben tomar como se indica a continuación:

- Un comprimido con el desayuno
- Un comprimido con la cena

El tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (como amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol) o drogas que son fuerte inhibidores de CYP3A (por ejemplo ketoconazol) debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con MULTAQ® (ver Contraindicaciones).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CONTRAINDICACIONES

MULTAQ® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a dronedarona o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia cardíaca Clase IV (según clasificación de NYHA), o insuficiencia cardíaca Clases II – III (según clasificación de NYHA) con descompensación reciente que haya requerido hospitalización o

- derivación a una institución especializada en insuficiencia cardíaca [ver Recuadro de Advertencia y Estudios Clínicos].
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado o síndrome de nodo enfermo (excepto cuando se usa en conjunto con un marcapasos funcionando).
 - Bradicardia <50 lpm.
 - Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir (ver Interacciones Medicamentosas).
 - Uso concomitante de drogas o productos a base de hierbas, que prolongan el intervalo QT y pueden incrementar el riesgo de *Torsade de Pointes*, tales como antipsicóticos fenotiazínicos, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos orales y antiarrítmicos de Clase I y III.
 - Intervalos QTc Bazett \geq 500 ms o PR >280 ms.
 - Insuficiencia hepática severa.
 - Embarazo (Categoría X): MULTAQ puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. MULTAQ está contraindicado en mujeres que están o pueden llegar a estar embarazadas. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomándolo, se debe advertir a la paciente sobre el peligro potencial para el feto [ver Uso en Poblaciones Específicas].
 - Mujeres en período de Lactancia [ver Uso en Poblaciones Específicas].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes con insuficiencia cardíaca nueva o que empeora durante el tratamiento

Se debe advertir a los pacientes para que consulten a un médico si desarrollan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como aumento de peso, edema dependiente o incremento de la disnea. La información disponible es limitada para pacientes con fibrilación o flutter auricular que desarrollen un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con MULTAQ. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca o ésta empeora, considerar la suspensión o discontinuación de MULTAQ.

Hipokalemia e Hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio

Se pueden producir hipokalemia o hipomagnesemia con la administración concomitante de diuréticos depletors de potasio. Los niveles de potasio deben estar dentro del rango normal antes de la administración de MULTAQ y mantenerse en el rango normal durante la administración de MULTAQ.

Prolongación del intervalo QT

Dronedarona induce una prolongación moderada de QTc (Bazett) (promedio de alrededor de 10 ms, pero se han observado efectos mucho mayores) [ver Farmacología Clínica y Estudios Clínicos]. Si el intervalo QTc (Bazett) es \geq 500 ms, se debe suspender MULTAQ [ver Contraindicaciones].

Aumento de la creatinina luego del inicio del tratamiento

Los niveles de creatinina sérica se incrementan alrededor de 0,1 mg/dL luego del inicio del tratamiento con dronedarona. La elevación tiene un rápido inicio, alcanza una meseta luego de 7 días y es reversible luego de la discontinuación. Si se produce un aumento de la creatinina sérica y se alcanza la meseta descrita, este valor incrementado debe utilizarse como el nuevo nivel basal del paciente. Se demostró que el cambio en los niveles de creatinina es el resultado de una inhibición en la secreción tubular de creatinina, sin ningún efecto la velocidad de filtración glomerular.

Mujeres con potencial procreativo

Las mujeres pre-menopáusicas que no hayan sido sometidas a histerectomía u ooforectomía deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el uso de MULTAQ. La dronedarona causó daños fetales en estudios con animales en dosis equivalentes a las recomendadas en humanos. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial procreativo sobre la elección del método anticonceptivo apropiado tomando en consideración sus condiciones médicas subyacentes y las preferencias de estilo de vida [ver Uso en Poblaciones Específicas].

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La dronedarona es metabolizada primariamente por CYP 3A y es un inhibidor moderado del CYP 3A y del CYP 2D6 [ver Farmacología Clínica]. Los niveles de dronedarona en sangre pueden por lo tanto ser afectados por inhibidores e inductores de CYP 3A, y la dronedarona puede interactuar con drogas que son sustratos de CYP 3A y CYP 2D6.

La dronedarona no tiene un potencial significativo para inhibir CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 y CYP 2B6. Tiene el potencial de inhibir el transporte de la P-glicoproteína (P-gP).

Se pueden esperar interacciones farmacodinámicas con betabloqueadores; antagonistas de calcio y digoxina [ver *Interacciones Medicamentosas*].

En estudios clínicos, los pacientes tratados con dronedarona recibieron medicamentos concomitantes incluyendo betabloqueadores, digoxina y antagonistas del calcio (incluyendo aquéllos con efectos de disminución del ritmo cardíaco), estatinas y anticoagulantes orales.

Interacciones farmacodinámicas

Drogas que prolongan el intervalo QT (induciendo *Torsade de Pointes*)

La co-administración de drogas que prolongan el intervalo QT (tales como ciertas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos y antiaritmicos de Clase I y III) está contraindicada por su riesgo potencial de taquicardia ventricular de tipo *Torsade de Pointes* [ver *Contraindicaciones*].

Digoxina

La digoxina puede potenciar los efectos electrofisiológicos de la dronedarona (tales como disminución de la conducción del nodo AV). En ensayos clínicos, se observaron niveles elevados de digoxina cuando se co-administró dronedarona con digoxina. Los trastornos gastrointestinales también se incrementaron.

Debido a la interacción farmacocinética [ver *Interacción de Drogas*] y a la posible interacción farmacodinámica, reconsiderar la necesidad de terapia con digoxina. Si se continúa con el tratamiento con digoxina, disminuir a la mitad la dosis de digoxina, monitorear cuidadosamente los niveles séricos y vigilar la aparición de toxicidad.

Bloqueadores del canal de calcio

Los bloqueadores del canal de calcio con efectos depresores en los nodos sinusal y AV pueden potenciar los efectos de la dronedarona sobre la conducción.

Administrar dosis bajas de bloqueadores del canal de calcio inicialmente y aumentar sólo luego de la verificación de una buena tolerancia mediante ECG [ver *Interacciones Medicamentosas*]].

Betabloqueadores

En estudios clínicos, se observó bradicardia con mayor frecuencia cuando se administró dronedarona en combinación con betabloqueadores.

Administrar dosis bajas de betabloqueadores inicialmente y aumentar sólo luego de la verificación de la buena tolerancia mediante ECG [ver *Interacciones Medicamentosas*].

Efectos de otras drogas sobre la dronedarona

Ketoconazol y otros potentes inhibidores de CYP3A

Las dosis repetidas de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A, dieron como resultado un incremento de 17 veces en la exposición a dronedarona y un incremento de 9 veces en la C_{max} . El uso concomitante de ketoconazol así como también de otros potentes inhibidores de CYP3A tales como itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y nefazodona está contraindicado [Ver *Contraindicaciones*].

Jugo de pomelo

El jugo de pomelo, un inhibidor moderado de CYP3A, dio como resultado un incremento de 3 veces en la exposición de la dronedarona y un incremento de 2.5 veces en la C_{max} . Por lo tanto, los pacientes deben evitar las bebidas que contengan jugo de pomelo mientras tomen MULTAQ.

Rifampina y otros inductores de CYP3A

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

La rifampina disminuyó la exposición de la dronedarona en un 80%. Evitar rifampina u otros inductores de CYP3A, tales como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y la Hierba de San Juan con dronedarona porque disminuyen la exposición significativamente.

Bloqueadores de los canales del calcio.

Verapamilo y diltiazem son inhibidores moderados de CYP3A e incrementan la exposición de la dronedarona en aproximadamente 1.4 a 1.7 veces [ver *Interacciones Medicamentosas*].

Pantoprazol

Pantoprazol, una droga que incrementa el pH gástrico, no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de la dronedarona.

Efectos de la dronedarona sobre otras drogas

Estatinas

La dronedarona aumentó la exposición a la simvastatina/ácido de simvastatina en 4 y 2 veces, respectivamente. Debido a los múltiples mecanismos de interacción con las estatinas (CYPs y transportadores), seguir las recomendaciones de la prescripción de estatina para el uso con los inhibidores de CYP3A y P-gP como la dronedarona.

Bloqueadores de los canales del calcio

La dronedarona aumenta la exposición al bloqueador de canales del calcio (verapamilo, diltiazem o nifedipina) en 1,4 a 1,5 veces [ver *Interacciones Medicamentosas*].

Sirolimus, tracrolimus y otros sustratos de CYP3A con rango terapéutico estrecho

La dronedarona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tracrolimus, sirolimus, y otros sustratos de CYP 3A con un rango terapéutico estrecho cuando se administran oralmente. Monitorear las concentraciones de plasma y ajustar la dosis apropiadamente.

Betabloqueadores y otros sustratos de CYP 2D6

La dronedarona aumentó la exposición al propanolol en aproximadamente 1,3 veces luego de la administración de dosis únicas. La dronedarona aumentó la exposición al metoprolol en 1,6 veces luego de la administración de dosis múltiples [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Otros sustratos CYP 2D6 incluyendo betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) pueden tener un mayor incremento en la exposición en la co-administración con dronedarona.

Digoxina y sustratos de P-glicoproteína

La dronedarona aumentó la exposición a la digoxina en 2,5 veces al inhibir el transportador de P-gP [ver *Interacciones Medicamentosas (7.1)*]. Se espera que otros sustratos P-gP tengan aumentada exposición cuando se los co-administra con dronedarona.

Warfarina y losartan (sustratos CYP 2C9)

En pacientes sanos, dronedarona a una dosis de 600 mg dos veces al día aumentó la exposición a la S-warfarina en 1,2 veces, sin cambios en la R-warfarina y sin aumento clínicamente significativo en INR. En los estudios clínicos en pacientes con FA/FLA, no se observó riesgo excesivo de sangrado comparado con el placebo cuando se co-administró dronedarona con anticoagulantes orales. Monitorear INR de acuerdo con el prospecto de la warfarina.

No se observó ninguna interacción entre dronedarona y losartan.

Teofilina (sustrato CYP 1A2).

La dronedarona no aumenta la exposición a la teofilina en estado estacionario.

Anticonceptivos orales

No se observaron disminuciones en las concentraciones de etinilestradiol y levonorgestrel en pacientes sanas que recibieron dronedarona concomitantemente con anticonceptivos orales.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría Embarazo X [ver *Contraindicaciones*]

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

MULTAQ puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios animales, la dronedarona fue teratogénica en ratas a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) y en conejos a la mitad de la MRHD. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, se debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Cuando las ratas preñadas recibieron dronedarona a dosis orales mayores o iguales a MRHD (basado en mg/m²), los fetos habían aumentado los índices de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas (craneosquisis), paladar hendido, invaginación incompleta del cuerpo pineal, braquignatia, arterias carótidas parcialmente fusionadas, tronco arterioso, lóbulación anormal del hígado, vena cava inferior parcialmente duplicada, braquidactilia, ectrodactilia, sindactilia, y pies zambos anterior y/o posterior). Cuando las conejas preñadas recibieron dronedarona, a una dosis aproximada de la mitad de la MRHD (sobre una base mg/m²), los fetos tuvieron un mayor índice de anomalías esqueléticas (jaula torácica y vértebras anómalas, asimetría pélvica) a dosis ≥ 20 mg/kg (la dosis más baja probada y aproximadamente a la mitad de la MRHD sobre una base mg/m²).

Dosis animal real: rata (≥ 80 mg/kg/día); conejo (≥ 20 mg/kg).

Mujeres en Período de Lactancia

No se sabe si MULTAQ se excreta a través de la leche humana. La dronedarona y sus metabolitos se excretan a través de la leche en ratas. Durante un estudio pre y post natal en ratas, la administración de dronedarona en las madres estuvo asociado con un aumento menor de peso corporal en las crías. Como muchas drogas se excretan a través de la leche en humanos y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes por MULTAQ, debe tomarse una decisión con respecto a la discontinuación de la lactancia o la discontinuación de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre [ver *Contraindicaciones*].

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

Uso Geriátrico

Más de 4.500 pacientes con FA o FLA de 65 años o más, fueron incluidos en el programa clínico de MULTAQ (de los cuales más de 2.000 pacientes tenían 75 años o más). La eficacia y la seguridad fueron similares en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes mas jóvenes.

Insuficiencia Renal

Pacientes con insuficiencia renal fueron incluidos en los estudios clínicos. Debido a que la excreción renal de dronedarona es mínima [ver *Farmacología Clínica*], no se necesita modificación de la dosis.

Insuficiencia Hepática

La dronedarona se metaboliza extensamente en el hígado. Existe poca experiencia clínica con la insuficiencia hepática moderada y ninguna con la insuficiencia severa. No se recomienda el ajuste de la dosis para la insuficiencia hepática moderada [ver *Contraindicaciones y Farmacología Clínica*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes preocupaciones en materia de seguridad también se describen en el prospecto:

- Insuficiencia cardíaca nueva o que empeora [ver *Advertencias y Precauciones*].
- Hipokalemia e hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio [ver *Advertencias y Precauciones*].
- Prolongación de QT [ver *Advertencias y Precauciones*].

La evaluación de seguridad de dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con FA o FLA se basa en 5 estudios controlados con placebo: ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERA y DAFNE. En estos estudios,

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL₅

un total de 6285 pacientes fueron randomizados y tratados, 3282 pacientes con MULTAQ 400 mg dos veces al día, y 2875 con placebo. La exposición media a lo largo de los estudios fue de 12 meses. En ATHENA, el seguimiento máximo fue de 30 meses.

En ensayos clínicos, la discontinuación prematura debido a reacciones adversas ocurrió en el 11,8% de los pacientes tratados con dronedarona y en el 7,7% del grupo tratado con placebo. Las razones más comunes para la discontinuación de la terapia con MULTAQ fueron trastornos gastrointestinales (3,2% contra 1,8% en el grupo de placebo) y prolongación de QT (1,5% contra 0,5% en el grupo de placebo).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los pacientes tratados con dronedarona 400 mg dos veces al día en los 5 estudios fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y astenia.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas más frecuentemente asociadas con la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día en pacientes con FA y FLA, presentados por clase por órganos y sistemas, y por orden decreciente de frecuencia.

Las reacciones adversas de laboratorio y en ECG se presentan separadamente en la Tabla 2.

Tabla 1. Reacciones adversas medicamentosas ocurridas en al menos 1% de los pacientes y que fueron más frecuentes con placebo

	Placebo (N=2875)	Dronedarona 400 mg dos veces al día (N=3282)
Gastrointestinal		
Diarrea	6%	9%
Nausea	3%	5%
Dolor abdominal	3%	4%
Vómitos	1%	2%
Signos y síntomas de dispepsia	1%	2%
General		
Condiciones asténicas	5%	7%
Cardíacas		
Bradicardia	1%	3%
Piel y tejido subcutáneo		
Rash (generalizado, macular, máculo-papular, eritematoso); prurito; eczema; dermatitis, dermatitis alérgica	3%	5%

También fueron reportadas en pacientes tratados con Multaq® reacciones de fotosensibilidad y disgeusia con una incidencia menor al 1%

Además, los siguientes datos de laboratorio/parámetros de ECG se informaron con Multaq® 400 mg dos veces al día

Tabla 2: Datos de laboratorio y parámetros de ECG no necesariamente reportados como eventos adversos

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

	Placebo (N=2875)	Dronedarona 400 mg dos veces al día (N=3282)
Incremento de la creatinina sérica $\geq 10\%$ cinco días después del inicio del tratamiento	21%	51%
Prolongación del QTc Bazett (>450 mseg en hombres y >470 mseg en mujeres)	19%	28%

SOBREDOSIFICACIÓN

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

No se sabe si la dronedarona y/o sus metabolitos pueden ser removidos por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración). No hay un antídoto específico disponible.

Mayor información a solicitud en el departamento Médico de sanofi-aventis de Chile S.A. Av. Andrés Bello N° 2711, Oficina 1202, Las Condes, Santiago

Referencias

- .-Aalen1978p701-26 - Nonparametric inference for a family of counting processes
- .- Allessie1977p9-18 - Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle
- .- Amiodarone_trial_inv-1997p1417-24 - Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials
- .- Andersen1982p1100-20 - Cox's regression model for counting processes: a large sample study
- .- Andreev1999p247-52 - A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible?
- .- Anonymous1989p406-12 - Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction
- .- Azie1998p369-77 - The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin
- .- Bailey1998p101-10 - Grapefruit juice-drug interactions M5-V66
- .- Benditt1999p270-7 - Maintenance of sinus rhythm with oral d, l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter
- .- Benjamin1998p946-52 - Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study
- .- Benjamin 2002p40:579-651 - Task force 1. The magnitude of the prevention problem: opportunities and challenges
- .- Berning1992p257-66 - Rapid estimation of left ventricular ejection fraction in acute myocardial infarction by echocardiographic wall motion analysis
- .- Bertz1997p210-58 - Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions
- .- Bialy1992p41a-1 - Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation
- .- Bjornsson2003p815-32 - The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA) perspective
- .- Bottiger2001p32-40 - Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers
- .- Burgess1982p27-30 - Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

- .- Callewaert2001p1-4 - Study on the interference of dronedarone on the creatinine determination in serum
- .- Chirinos2005p525-9 - Digoxin use is associated with increased platelet and endothelial cell activation in patients with nonvalvular atrial fibrillation
- .- Cockcroft1976p31-41 - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine
- .- Cooper2003p322-9 - Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin
- .- Coplen1990p1106-16 - Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials
- .- Coromilas1995p2245-63 - Electrophysiological effects of flecainide on anisotropic conduction and reentry in infarcted canine hearts
- .- Cox1972p187-220 - Regression models and life-tables M5-V66 dresser2000p41-57 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition
- .- Ducharme1993p622-33 - Drug-induced alterations in serum creatinine concentrations
- .- Fdaguidance2007 - Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation
- .- Flaker1992p527-32 - Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation
- .-Freedman1976p691-4 - On the use of Pocock and Simon's method for balancing treatment numbers over prognostic factors in the controlled clinical trial
- .- Freeland2003pS291-95 - Initiation and monitoring of class III antiarrhythmic agents
- .-Fromm1999p552-7 - Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine
- .-Fuhr1998p251-72 - Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance
- .-Fuster2001p1266i-1266lxx - ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation
- .- Garcia2003p457-81 - Clinical pharmacokinetics of statins
- .- Go2001p2370-75 - Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study
- .-Grasmader2004p329-36 - Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting
- .-Heck1979p233-48 - Bioavailability of imipramine tablets relative to a stable isotope-labeled internal standard: increasing the power of bioavailability tests
- .-Hermans1993p482-90 - Human liver microsomal metabolism of the enantiomers of warfarin and acenocoumarol: P450 isozyme diversity determines the differences in their pharmacokinetics lidocaine in acute myocardial infarction
- .- Hohnloser2000p1789-94 - Rhythm or rate control in atrial fibrillation - pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial
- .- Humphries1999p18-26 - Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases
- .- Ishizaki1999p27-36 - Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors, emphasis on rabeprazole
- .- Israili2000p-s73-s86 - Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension
- .- Jacobson2004p1140-46 - Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors
- .- Jalava1997p609-13 - Itraconazole decreases renal clearance of digoxin M5-V67
- .- Jones2002p381-8 - Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients
- .- Kannel1998p2n-9n - Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates
- .- Kantola1998p177-82 - Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations
- .- Kaplan1958p457-81 - Nonparametric estimation from incomplete observations
- .- Kazierad1992p24_1-24_41 - Beta blockers-Applied Pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

- .- Kochiadakis2001p73-9 - Sotalol vs metoprolol for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation who have undergone digitalization: a single-blinded crossover study
- .- Kohi2000p161-8 - Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants
- .-Kovarik2005p35-8 - Effect of multiple-dose erythromycin on everolimus pharmacokinetics
- .- Lachin1986p507-19 - Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification
- .- LanoxinUSPI2006p1-18 - Daily Med Current Medication Information.- Lawless1995p487-98 - The analysis of recurrent events for multiple subjects
- .- Lee1996p1_4-1_8 - Basic electrophysiology and mechanisms of cardiac arrhythmias
- .- Lemahieu2005p2236-43 - Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus
- .- Li2006p505-32 - Drug-drug interactions involving membrane transporters in the human kidney
- .- Lin2003p59-98 - Role of P-Glycoprotein in pharmacokinetics, Clinical implications
- .- Lopez-sendon2004p1454-70 - Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease
- .- Martin2003p13-21 - Cytochrome P450 drug interactions within the HMGCoA reductase inhibitor class. Are they clinically relevant?
- .- Mathers2005p001-128 - Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results
- .- Mehra2007pS118-22 - Global public health problem of sudden cardiac death
- .- Miners1998p525-38 - Cytochrome P4502C9: An enzyme of major importance in human drug metabolism
- .- Mousa2000p267-74 - The interaction of diltiazem with simvastatin M5-V68
- .- Nainggolan2007p1-2 - AF/CHF trial: Rate as good as rhythm control for AF in heart failure
- .- Nattel1994p345-71 - The treatment of atrial fibrillation. An evaluation of drug therapy, electrical modalities and therapeutic considerations
- .- Neuvonen1996p54-61 - Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid
- .- Neuvonen1998p332-41 - Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole
- .- Nieuwlaat2008p1181-9 - Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation
- .- Nih-nhlbi2007p1-113 - Morbidity and mortality: 2007 chart book on cardiovascular, lung and blood diseases
- .- PaceroneUSPI2007p1-25 - Daily Med Current Medication Information M5-V69
- .- Padhi1997p120-22 - Interaction between tacrolimus and erythromycin M5-V69
- .- Phillips1990p739-45 - The statistical analysis of data from bioequivalence studies using stable isotopes
- .- Prentice1978p541-54 - The analysis of failure times in the presence of competing risks
- .- Pritchett2003p941-6 - Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation
- .- Ragueneau2007p810-4 - Quantitative correlations among CYP3A sensitive substrates and inhibitors: literature analysis
- .- Reinoso2001p541-66 - Pharmacokinetic interactions of statins
- .- Rensma1988p395-410 - Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs
- .- Roden1994p785-91 - Risks and benefits of antiarrhythmic therapy
- .- Rubin1987p75-112 - Multiple imputation for nonresponse in surveys. Underlying bayesian theory
- .- Ryder1999p131R-8R - Epidemiology and significance of atrial fibrillation
- .- Sawhney2008p65-85 - Diagnosis and Management of Typical Atrial Flutter
- .-Schlienger2000p219-21 - Inhibition of phenprocoumon anticoagulation by carbamazepine
- .- Serlin1979p317-19 - Cimetidine: interaction with oral anticoagulants in man

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

- .- Shaeffer1994p280-81 - Interaction between FK506 and erythromycin
- .- Siedlik1999p501-4 - Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations
- .- Singh2000p2385-90 - Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: SAFIRE-D study
- .- Singh2005p1861-72 - Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation
- .- Somogyi1983p339-45 - Cimetidine-procainamide pharmacokinetic interaction in man: evidence of competition for tubular secretion of basic drugs
- .- Somogyi1987p545-51 - Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man
- .- SotacorSPC2006p1-9 - electronic Medicines Compendium (eMC)
- .- Stinson1995p651-6 - Use of 24h ambulatory ECG recordings in the assessment of new chemical entities in healthy volunteers
- .- Su1996p142-7 - Inhibition of the intestinal digoxin absorption and exsorption by quinidine
- .- Toon1985p1037-40 - Metabolic fate of phenprocoumon in humans
- .- Touboul2003p1481-7 - Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study
- .- Ttenque1996p886 - Pravastatin: interaction with oral anticoagulant?
- .- Troutman 2002p330 - The role of P-glycoprotein in drug disposition: significance to drug development
- .- TykosinUSPI2007p1-30 - Daily Med Current Medication Information
- .- Urakami2004p976-81 - Creatinine transport by basolateral organic cation transporter hOCT2 in the human kidney
- .- Vangelder2002p1834-40 - A comparison of rate control and rhythmcontrol in patients with recurrent persistent atrial fibrillation
- .- Verschraagen1999p301-6 - P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin - verapamil
- .- Wakasugi1998p123-8 - Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein
- .- Waldo1996p7-12 - Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction
- .- Wattigney2003p711-6 - Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention
- .- Westphal2000p6-12 - Oral bioavailability of digoxin is enhanced by talinolol: evidence for involvement of intestinal P-glycoprotein
- .- Wijffels1995p1954-68 - Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats
- .- Williams2002p343-70 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors
- .- Wolf1978p973-7 - Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study
- .- Wolf1998p229-34 - Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs
- .- Wyse2002p1825-33 - A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators
- .- Vyu1999p1203-11 - The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions
- .- Zimmermann2003p1168-76 - Pharmacokinetic interactions between sirolimus and microemulsion cyclosporine when orally administered jointly and 4 hours apart in healthy volunteers
- .- Zipes1998p2334-51 - Sudden cardiac death

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL