

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MULTAQ 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg дронедарон (dronedarone) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа също 41,65 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели продълговати таблетки, гравирани с двойна вълнообразна маркировка от едната страна и код "4142" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MULTAQ е показан за поддържане на синусов ритъм след успешно кардиоверсия при възрастни, клинично стабилни пациенти с пароксизмално или персистиращо предсърдно мъждене (ПМ). Поради профила му на безопасност (вж. точки 4.3 и 4.4), MULTAQ трябва да се предписва само, след като са били обсъдени алтернативни терапевтични възможности.

MULTAQ не трябва да се прилага при пациенти с левокамерна систолна дисфункция или при пациенти с настоящи или предишни епизоди на сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и проследява само под наблюдението на специалист (вж. точка 4.4). Лечение с дронедарон може да се започне в амбулаторни условия.

Лечението с клас I или III антиаритмични средства (като флекаинид, пропafenон, хинидин, дизопирамид, дофетилид, соталол, амиодарон) трябва да се преустанови преди началото на терапията с дронедарон.

Информацията за оптималния момент за смяна на амиодарон с дронедарон е ограничена. Трябва да се има предвид, че амиодарон може да има голяма продължителност на действие след спирането му, дължаща се на неговия дълъг полуживот. Ако се предвижда смяна, тя трябва да се извърши под наблюдението на специалист (вж. точки 4.3 и 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни е 400 mg два пъти дневно. Тя трябва да се приема като:

- една таблетка по време на сутрешното хранене и
- една таблетка с вечерното хранене.

Дронедарон не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Ако бъде пропусната доза, пациентът трябва да приеме следващата доза в обичайното за това време и не трябва да удвоява дозата.

Специални популации

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността са сравними при пациенти в старческа възраст, които не страдат от други сърдечносъдови заболявания и при по-млади пациенти. При пациенти на възраст ≥ 75 години, клиничните признаци на сърдечна недостатъчност и ЕКГ трябва редовно да се проследяват, когато са налице придружаващи заболявания (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). Въпреки, че плазмената експозиция при жени в старческа възраст е повишена при фармакокинетично проучване, проведено върху здрави доброволци, не е необходимо коригиране на дозата (вж. точки 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Дронедарон е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради липсата на данни (вж. точки 4.3 и 4.4). Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Дронедарон е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Не се изисква коригиране на дозата при други пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MULTAQ при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се таблетката да се гълта цяла, с чаша вода по време на хранене. Таблетката не може да бъде разделена на две равни дози.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Атрио-вентрикуларен блок втора или трета степен, пълен бедрен блок, дистален блок, дисфункция на синусовия възел, дефекти на предсърдното провеждане или синдром на болния синусов възел (освен при употреба с функциониращ пейсмейкър)
- Брадикардия < 50 удара в минута (bpm)
- Перманентно ПМ, с продължителност на ПМ ≥ 6 месеца (или с неизвестна продължителност), когато лекарят не обмисля повече опити за възстановяване на синусов ритъм
- Пациенти с нестабилни хемодинамични състояния
- Анамнеза за, или настояща сърдечна недостатъчност или левокамерна систолна дисфункция
- Пациенти с чернодробна или белодробна токсичност, свързана с предишна употреба на амиодарон
- Едновременно приложение с мощни инхибитори на цитохром Р 450 (CYP) 3A4, като кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон и ритонавир (вж. точка 4.5)
- Лекарствени продукти, индуциращи torsades de pointes, като фенотиазини, цизаприд, бепридил, трициклични антидепресанти, терфенадин, и някои перорални макролиди (като еритромицин), клас I и III антиаритмични средства (вж. точка 4.5)
- Удължен QTc Bazett интервал ≥ 500 милисекунди
- Тежко чернодробно увреждане
- Тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min)

- Едновременно приложение с дабигатран

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на приложението на дронедарон се препоръчва внимателно проследяване чрез периодична оценка на сърдечната, чернодробната и белодробната функция (вж. по-долу). Ако ПМ се появи отново, трябва да се обмисли прекратяване на дронедарон.

Лечението с дронедарон трябва да се спре в хода на лечението, в случай че пациентът развие някое от състоянията, които могат да доведат до противопоказание, както е посочено в точка 4.3.

Необходимо е контролиране на едновременно прилаганите лекарствени продукти като дигоксин и антикоагуланти.

Пациенти, развиващи перманентно ПМ по време на лечението

Клинично проучване при пациенти с перманентно ПМ (продължителност на ПМ най-малко 6 месеца) и сърдечносъдови рискови фактори е било прекратено по-рано, заради по-чести случаи на сърдечносъдова смърт, инсулт и сърдечна недостатъчност при пациенти, получаващи дронедарон (вж. точка 5.1). Препоръчва се да се прави ЕКГ периодично, най-малко на всеки 6 месеца. Ако пациентите, лекувани с дронедарон, развият перманентно ПМ, лечението с дронедарон трябва да се прекрати.

Пациенти с анамнеза за, или настояща сърдечна недостатъчност или левокамерна систолна дисфункция

Дронедарон е противопоказан при пациенти с нестабилни хемодинамични състояния, с анамнеза за, или настояща сърдечна недостатъчност или левокамерна систолна дисфункция (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да се оценяват внимателно за симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Има спонтанно съобщени събития на новопоявила се или влошена сърдечна недостатъчност по време на лечението с дронедарон. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекар, ако развият или получат признаци или симптоми на сърдечна недостатъчност, като повишаване на теглото, оток или усилваща се диспнея. Ако се развие сърдечна недостатъчност, лечението с дронедарон трябва да се прекрати.

По време на лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на левокамерна систолна дисфункция. Ако се развие левокамерна систолна дисфункция, лечението с дронедарон трябва да се прекрати.

Пациенти с коронарно артериално заболяване

При пациенти с коронарно артериално заболяване, клиничните признаци на сърдечна недостатъчност и ЕКГ трябва редовно да се проследяват за откриване на ранни симптоми на сърдечна недостатъчност. В ръководствата на ESC и ACC/AHA/HRS дронедарон има препоръка клас IA при пациенти с пароксизмално/персистиращо ПМ и коронарна болест на сърцето.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст ≥ 75 години с множество съпътстващи заболявания, клиничните признаци на сърдечна недостатъчност и ЕКГ трябва редовно да се проследяват (вж. точки 4.2 и 5.1).

Жени с детероден потенциал и бременност

Дронедарон не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение с дронедарон и в продължение на 7 дни след последната доза. Преди започване на дронедарон, предписващият лекар трябва да потвърди, че жените с детероден потенциал не са бременни (вж. точка 4.6).

Чернодробно увреждане

Има съобщения за хепатоцелуларно чернодробно увреждане, включително животозастрашаваща остра чернодробна недостатъчност при пациенти, лекувани с дронедазон при постмаркетинговата употреба. Чернодробни функционални тестове трябва да бъдат направени преди започване на лечението с дронедазон, след една седмица и след един месец от започване на лечението, след което се повтарят ежемесечно през първите 6 месеца, на 9 и 12 месец и периодично след това.

Ако нивата на ALT (аланин аминотрансминаза) са повишени ≥ 3 пъти над горна граница на нормата (ГГН), нивата трябва да се измерят повторно в рамките на 48 до 72 часа. При потвърдено повишаване на нивата на ALT ≥ 3 пъти над ГГН след повторното измерване, лечението с дронедазон трябва да се прекрати. Подходящото изследване и наблюдение на пациентите трябва да продължи до нормализиране на ALT.

Пациентите трябва незабавно да съобщават на своя лекар за всеки симптом на възможно чернодробно увреждане (като продължителна новопоявила се коремна болка, анорексия, гадене, повръщане, треска, неразположение, умора, жълтеница, потъмняване на урината или сърбеж).

Овластяване на повишаването на плазмения креатинин

Наблюдавано е повишаване на плазмения креатинин (средно повишение 10 $\mu\text{mol/l}$) с дронедазон 400 mg два пъти дневно при здрави доброволци и при пациенти. При повечето пациенти това повишаване настъпва скоро след началото на лечението и достига плато след 7 дни. Препоръчва се измерване на стойностите на плазмения креатинин, преди и 7 дни след започване на лечението с дронедазон. Ако се наблюдава повишаване на креатининемията, серумният креатинин трябва да се измери повторно след още 7 дни. Ако не се наблюдава по-нататъшно повишаване на креатининемията, тази стойност трябва да бъде използвана като ново референтно изходно ниво, като се има предвид, че това може да се очаква при дронедазон. Ако серумният креатинин продължи да се повишава, тогава трябва да се обсъди по-нататъшно изследване и прекратяване на лечението.

Повишаване на креатининемията не трябва непременно да води до прекратяване на лечението с ACE-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs).

При постмаркетинговата употреба са съобщени по-големи повишения на креатинина след започване на лечение с дронедазон. При някои случаи се съобщават също и повишения на уреята в кръвта, вероятно поради хипоперфузия като вторична проява на развиваща се ЗСН (преренална азотемия). В такива случаи дронедазон трябва да се спре (вж. точки 4.3 и 4.4). Препоръчва се периодично да се следи бъбречната функция и да се обмислят допълнителни изследвания, ако е необходимо.

Електролитен дисбаланс

Тъй като антиаритмичните лекарствени продукти може да бъдат неефективни или може да бъдат аритмогенни при пациенти с хипокалиемия, калиевия или магнезиевия дефицит трябва да се коригират преди началото и по време на терапията с дронедазон.

Удължаване на QT интервала

Фармакологичното действие на дронедазон може да предизвика умерено удължаване на QTc Bazett интервала (около 10 msec), поради удължена реполяризация. Тези промени са свързани с терапевтичния ефект на дронедазон и не говорят за токсичност. По време на лечението се препоръчва проследяване, включващо ЕКГ (електрокардиограма). Ако QTc Bazett интервалът е ≥ 500 милисекунди, дронедазон трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

Въз основа на клиничния опит, дронедазон има слаб проаритмичен ефект и показва намаляване на ритъмната смърт в проучването ATHENA (вж. точка 5.1).

Проаритмични ефекти обаче, могат да настъпят при определени ситуации като например съпътстваща употреба с лекарствени продукти, провокиращи аритмия и/или електролитни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.5).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

При постмаркетинговият опит са съобщени случаи на интерстициална белодробна болест, включително пневмонит и пулмонална фиброза. Появата на диспнея или непродуктивна кашлица може да са свързани с белодробна токсичност и пациентите трябва да бъдат внимателно клинично оценени. Ако се потвърди белодробна токсичност, лечението трябва да се прекрати.

Взаимодействия (вж. точка 4.5)

Дигоксин

Приложението на дронедазон при пациенти, които получават дигоксин, ще доведе до повишаване на плазмената концентрация на дигоксин, а това ще предизвика симптоми и признаци, свързани с дигоксинова токсичност. Препоръчва се клинично, ЕКГ и биологично проследяване, като дозата на дигоксин трябва да се намали наполовина. Възможен е също синергичен ефект върху сърдечната честота и атрио-вентрикуларната проводимост.

Бета блокери и калциеви антагонисти

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на бета блокери или калциеви антагонисти с потискащ ефект върху синусовия и атрио-вентрикуларния възел. Тези лекарствени продукти трябва да се започнат в ниска доза и постепенно повишаване на дозата трябва да се извършва само след ЕКГ оценка. При пациенти, които при започване на лечение с дронедазон вече приемат калциеви антагонисти или бета-блокери, трябва да се направи ЕКГ и дозата да бъде коригирана, ако се налага.

Антагонисти на витамин К

На пациентите трябва да се приложи подходяща антикоагулация съгласно клиничните ръководства за ПМ. Международното нормализирано съотношение (INR) трябва да се проследява стриктно, след започване на лечение с дронедазон при пациенти, които приемат антагонисти на витамин К, съгласно указанията за тях.

Мощни CYP3A4 индуктори

Мощни CYP3A4 индуктори като рифампицин, фенobarбитал, карбамазепин, фенитоин или жълт кантарион, не се препоръчват.

Статини

Статини трябва да се използват с повишено внимание. Необходимо е обмисляне на по-ниска начална доза и поддържащи дози на статините и проследяване на пациентите за клинични признаци на мускулна токсичност.

Сок от грейпфрут

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да избягват сок от грейпфрут, докато приемат дронедазон.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Дронедазон се метаболизира предимно от CYP 3A4 (вж. точка 5.2). Поради това инхибитори и индуктори на CYP 3A4 притежават потенциал за взаимодействие с дронедазон.

Дронедазон е умерен инхибитор на CYP 3A4, слаб инхибитор на CYP 2D6 и мощен инхибитор на Р-гликопротеините (Р-gp). Поради това дронедазон притежава потенциал за взаимодействие с лекарствени продукти, субстрати на Р-гликопротеините, CYP 3A4 или CYP 2D6. Дронедазон и/или неговите метаболити също инхибират *in vitro* транспортните протеини от семействата на

транспортери за органични аниони (ОАТ), транспортни полипептиди за органични аниони (ОАТР) и транспортери за органични катиони (ОСТ). Дронедарон има незначителен потенциал да инхибира CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 и CYP 2B6.

Могат да се очакват също възможни фармакодинамични взаимодействия с бета блокери, калциеви антагонисти и дигиталисови гликозиди.

Лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes

Лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes като фенотиазини, цизаприд, бепридил, трициклични антидепресанти, някои перорални макролиди (като еритромицин), терфенадин и клас I и III антиаритмични средства, са противопоказани поради потенциалния риск от проаритмия (вж. точка 4.3).

При пациенти, които вече приемат бета-блокери по време на започване на дронедарон, трябва да се извърши ЕКГ и дозата на бета-блокера трябва да се коригира, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Препоръчва се клиничен, ЕКГ и биологичен мониторинг, а дозата на дигоксин трябва да бъде намалена наполовина (вж. точка 4.4).

Влияние на други лекарствени продукти върху дронедарон

Мощни CYP 3A4 инхибитори

Многократно прилагане на 200 mg кетоназол дневно водят до 17-кратно повишаване на експозицията на дронедарон. Поради това, съпътстващата употреба на кетоназол както и на други мощни CYP 3A4 инхибитори като итраконазол, вориконазол, позаконазол, ритонавир, телитромицин, кларитромицин или нефазодон е противопоказана (вж. точка 4.3).

Умерени/слаби CYP 3A4 инхибитори

Еритромицин

Еритромицин, перорален макролид, може да предизвика torsades de pointes и е противопоказан (вж. точка 4.3). Многократното прилагане на еритромицин (500 mg три пъти дневно за 10 дни) води до 3,8-кратно повишаване на експозицията на дронедарон в стационарно състояние.

Калциеви антагонисти

Калциевите антагонисти, дилтиазем и верапамил са субстрати и/или умерени инхибитори на CYP 3A4. Освен това, поради техните понижаващи сърдечната честота свойства, от фармакодинамична гледна точка, верапамил и дилтиазем притежават потенциал за взаимодействие с дронедарон. Многократно прилагане на дилтиазем (240 mg два пъти дневно), верапамил (240 mg веднъж дневно) и нифедипин (20 mg два пъти дневно) води до повишаване на експозицията на дронедарон, съответно 1,7-, 1,4- и 1,2-пъти. Експозицията на калциевите антагонисти също се повишава от дронедарон (400 mg два пъти дневно) (верапамил с 1,4-пъти, и низолдипин с 1,5-пъти). В клинични проучвания, 13% от пациентите са приемали калциеви антагонисти едновременно с дронедарон. Не е имало повишен риск от хипотония, брадикардия и сърдечна недостатъчност.

Като цяло, поради фармакокинетичното взаимодействие и евентуално фармакодинамично взаимодействие, калциеви антагонисти с депресивен ефект върху синусовия и атрио-вентрикуларния възел, като верапамил и дилтиазем, трябва да се използват с повишено внимание, когато са в комбинация с дронедарон. Лечението с тези лекарствени продукти трябва да се започва с ниски дози и повишаващо титриране да се извършва само след оценка на ЕКГ. При пациенти, които вече приемат калциеви антагонисти по време на започване на лечение с дронедарон, трябва да се направи ЕКГ и при необходимост да се коригира дозата на калциевия антагонист (вж. точка 4.4).

Други умерени/слаби CYP 3A4 инхибитори

Възможно е и други умерени инхибитори на CYP 3A4 също да повишават експозицията на дронедарон.

СYP 3A4 индуктори

Рифампицин (600 mg веднъж дневно) намалява експозицията на дронедазон с 80%, без значима промяна в експозицията на активния му метаболит. Поради това не се препоръчва едновременно приложение на рифампицин и други мощни СYP 3A4 индуктори като фенobarбитал, карбамазепин, фенитоин или жълт кантарион, тъй като те намаляват експозицията на дронедазон.

МАО инхибитори

В *in vitro* проучване е установено, че МАО участват в метаболизма на активния метаболит на дронедазон. Клиничното значение на това наблюдение не е известно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Влияние на дронедазон върху други лекарствени продукти

Взаимодействие с лекарствени продукти, метаболизирани от СYP 3A4

Дабигатран

Когато дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно се прилага заедно с дронедазон 400 mg два пъти дневно, AUC₀₋₂₄ и C_{max} на дабигатран се увеличават съответно със 100% и 70%. Няма клинични данни за едновременното приложение на тези лекарствени продукти при пациенти с ПМ. Едновременното им приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).

Статини

Дронедазон може да повиши експозицията на статините, които са субстрати на СYP 3A4 и/или на Р-gp. Дронедазон (400 mg два пъти дневно) повишава експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина съответно с 4-пъти и 2-пъти. Предполага се, че дронедазон може също да повиши експозицията на ловастатин в същите граници както на симвастатиновата киселина. Съществува слабо взаимодействие между дронедазон и аторвастатин (което води до средно 1,7-кратно повишаване на експозицията на аторвастатин). Съществува слабо взаимодействие между дронедазон и статини, които се транспортират от ОАТР, като розувастатин (което води до средно 1,4-кратно повишаване на експозицията на розувастатин).

В клиничните изпитвания няма данни за опасения относно безопасността, когато дронедазон е прилаган едновременно със статини, метаболизирани от СYP 3A4. Въпреки това, има спонтанни съобщения за рабдомиолиза, когато дронедазон е прилаган в комбинация със статин (в частност симвастатин) и, следователно, съпътстващата употреба на статини трябва да се извършва с повишено внимание. Необходимо е да се обмисли по-ниска начална доза и поддържащи дози на статините, според препоръките от лекарствената информация за статините, както и проследяване на пациентите за клинични симптоми на мускулна токсичност. (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти

Взаимодействието на дронедазон с калциевите антагонисти е описано по-горе (вж. точка 4.4).

Имуносупресори

Дронедазон може да повиши плазмените концентрации на имуносупресорите (такролимус, сиролимус, еверолимус и циклоспорин). В случай на едновременно приложение с дронедазон се препоръчва проследяване на техните плазмени концентрации и подходяща корекция на дозата.

Перорални контрацептиви

Не е наблюдавано намаляване на етинилестрадиол и левоноргестрел при здрави доброволци, приемащи дронедазон (800 mg два пъти дневно) едновременно с перорални контрацептиви.

Взаимодействие с лекарствени продукти, метаболизирани от СYP2D6

Бета-блокери

Соталол трябва да се прекрати, преди да се започне лечение с дронедазон (вж. точки 4.2 и 4.3). Дронедазон може да повиши експозицията на бета блокери, които се метаболизират от СYP 2D6. Освен това, бета блокерите имат потенциал да взаимодействат с дронедазон от фармакодинамична гледна точка. Дронедазон 800 mg дневно повишава експозицията на метопролол с 1,6-пъти и експозицията на пропранолол с 1,3-пъти (т.е. много под 6-кратните разлики, наблюдавани между

слабите и силните CYP 2D6 метаболитизатори). В клинични проучвания, брадикардия е наблюдавана по-често, когато дронедазон е даван в комбинация с бета блокери. Поради фармакокинетично взаимодействие и възможно фармакодинамично взаимодействие, съпътстващото приложение на дронедазон с бета-блокери трябва да става с повишено внимание. Лечението с тези лекарствени продукти трябва да се започва с ниски дози и повишаващо титриране трябва да се извършва само след оценка на ЕКГ. При пациенти, които вече приемат бета блокери по време на започването на дронедазон, трябва да се направи ЕКГ и да се коригира дозата на бета-блокера, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Антидепресанти

Тъй като дронедазон е слаб инхибитор на CYP 2D6 при хора, се предполага че има ограничено взаимодействие с лекарствени продукти антидепресанти, метаболитизирани от CYP 2D6.

Взаимодействие със субстрати на P-gp

Дигоксин

Дронедазон (400 mg два пъти дневно) повишава експозицията на дигоксин с 2,5-пъти чрез инхибиране на P-gp транспортера. Освен това, дигиталисовите гликозиди притежават потенциал за взаимодействие с дронедазон от фармакологична гледна точка. Възможен е синергичен ефект върху сърдечната честота и атрио-вентрикуларната проводимост. В клинични проучвания са наблюдавани повишени нива на дигиталисови гликозиди и/или гастроинтестинални нарушения, показващи дигиталисова токсичност, при едновременно приложение на дронедазон и дигитлис. Дозата на дигоксин трябва да се намали с приблизително 50%, серумните нива на дигоксин трябва стриктно да се проследяват и се препоръчва клинично и ЕКГ проследяване.

Взаимодействие с лекарствени продукти, метаболитизирани чрез CYP 3A4 и P-gp

Ривароксабан

Дронедазон може да увеличи експозицията на ривароксабан (субстрат на CYP3A4 и P-gp) и следователно съпътстващата употреба може да увеличи риска от кървене. Не се препоръчва съпътстваща употреба на ривароксабан и дронедазон.

Апиксабан

Дронедазон може да увеличи експозицията на апиксабан (субстрат на CYP3A4 и P-gp). Въпреки това не се налага корекция на дозата на апиксабан при едновременно приложение със средства, които не са силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, като дронедазон.

Едоксабан

При *in vivo* проучвания експозицията на едоксабан (субстрат на CYP3A4 и P-gp) се увеличава, когато се прилага с дронедазон. Дозата на едоксабан трябва да бъде намалена в съответствие с препоръките в продуктова информация на едоксабан.

Взаимодействие с варфарин и лосартан (субстрати на CYP 2C9)

Варфарин и други антагонисти на витамин К

Дронедазон (600 mg два пъти дневно) повишава експозицията на S-варфарин с 1,2-пъти без промяна в R-варфарин и само 1,07 повишаване на международното нормализирано съотношение (INR). Въпреки това, при пациенти, приемачи перорални антикоагуланти, са съобщени клинично значими повишавания на INR (≥ 5), обикновено до 1 седмица след започване на лечение с дронедазон. Следователно, INR трябва да се проследява внимателно при пациенти, които приемат антагонисти на витамин К след започване на лечение с дронедазон, съгласно техните указания.

Лосартан и други ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs)

Не е наблюдавано взаимодействие между дронедазон и лосартан, а взаимодействие между дронедазон и други AIIAs не се очаква.

Взаимодействие с теофилин (субстрат на CYP 1A2)

Дронедарон 400 mg два пъти дневно не повишава експозицията на теофилин в стационарно състояние.

Взаимодействие с метформин (субстрат на OCT1и OCT2)

Не е наблюдавано взаимодействие между дронедарон и метформин, субстрат на OCT1и OCT2.

Взаимодействие с омепразол (субстрат на CYP 2C19)

Дронедарон не повлиява фармакокинетиката на омепразол, субстрат на CYP 2C19.

Взаимодействие с клопидогрел

Дронедарон не повлиява фармакокинетиката на клопидогрел и на неговия активен метаболит.

Друга информация

Пантопразол (40 mg веднъж дневно), лекарствен продукт, който повишава стомашното pH без никакъв ефект върху цитохром P450, не взаимодейства значително с фармакокинетиката на дронедарон.

Сок от грейпфрут (CYP 3A4 инхибитор)

Многократно приложение на 300 ml сок от грейпфрут три пъти дневно, води до 3-кратно повишение на експозицията на дронедарон. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да избягват сок от грейпфрут, докато приемат дронедарон (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал и бременност

MULTAQ не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Липсват или има ограничени данни от употребата на дронедарон при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение с MULTAQ и в продължение на 7 дни след последната доза.

Преди започване на лечението с MULTAQ, предписващият лекар трябва да потвърди, че жените с детероден потенциал не са бременни.

Кърмене

Не е известно дали дронедарон и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дронедарон и неговите метаболити в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Жените трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечение с MULTAQ и в продължение на 7 дни (около 5 полуживота) след последната доза.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с MULTAQ, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

В проучвания при животни дронедарон не е показал влияние върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MULTAQ не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, способността за шофиране и работа с машини може да бъде повлияна от нежелани реакции като умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Оценката за въздействието на конституционални фактори като пол или възраст върху честотата на някои, възникнали по време на лечението нежелани реакции, показва въздействие на пола (пациенти от женски пол) върху честотата на някои нежелани реакции и върху честотата на сериозните нежелани реакции.

В клинични изпитвания, преждевременно прекъсване поради нежелани реакции настъпва при 11,8% от пациентите, лекувани с дронедарон, и при 7,7% от групата, лекувана с плацебо. Най-честата причина за прекъсване на терапията с дронедарон са стомашно-чревни нарушения (3,2% от пациентите спрямо 1,8% при плацебо групата).

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при дронедарон 400 mg два пъти дневно при 5-те проучвания са диария (9%), гадене (5%) и повръщане (2%), умора и астения (7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на дронедарон 400 mg два пъти дневно при пациенти с предсърдно мъждене (ПМ) или предсърдно трептене (ПТ) се основава на 5 плацебо-контролирани изпитвания, при които са рандомизирани общо 6 285 пациенти (3 282 пациенти са приемали дронедарон 400 mg два пъти дневно, а 2 875 са приемали плацебо).

Средната експозиция при изпитванията е 13 месеца. В проучването ATHENA, максималният период на проследяване е 30 месеца. Някои нежелани реакции са установени също по време на постмаркетинговото наблюдение.

Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас.

Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо – органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции, включително ангиоедем
Нарушения на нервната система			Дисгеузия	Агеузия
Сърдечни нарушения	Застойна сърдечна недостатъчност (вж. по-долу)	Брадикардия (вж. точки 4.3 и 4.4)		
Съдови нарушения				Васкулит, включително

Системо – органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
				левкоцитокластичен васкулит
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Интерстициална белодробна болест, включително пневмонит и пулмонална фиброза (вж. по- долу)	
Стомашно- чревни нарушения		Диария Повръщане Гадене Абдоминална болка Диспепсия		
Хепатобилиарни нарушения		Отклонения в чернодробните функционални тестове		Хепатоцелуларно чернодробно увреждане, включително животозастрашаваща остра чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обриви (включително генерализирани, макулозни, макулопапулозни) Сърбеж	Зачервявания (включително еритем и еритематозен обрив) Екзема Реакции на фоточувствителност Алергичен дерматит Дерматит	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Астения		
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта* Удължен QTc интервал #			

* $\geq 10\%$ пет дни след започване на терапията (вж. точка 4.4)

> 450 msec при мъже > 470 msec при жени (вж. точка 4.4)

Описание на избрани нежелани реакции

Застойна сърдечна недостатъчност

При 5-те плацебо-контролирани изпитвания, застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) настъпва в групата на дронедазон с честота, сравнима с плацебо (много често, 11,2% спрямо 10,9%). Тази честота трябва да се разглежда в контекста на основната повишена честота на ЗСН при пациенти с ПМ. Случаи на ЗСН са съобщавани също и при постмаркетинговия опит (с неизвестна честота) (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест, включваща пневмония и белодробна фиброза

При 5-те плацебо-контролирани изпитвания, 0,6% от пациентите в групата на дронедазон са имали белодробни инциденти, в сравнение с 0,8% от пациентите, получаващи плацебо. При постмаркетинговия опит са съобщени случаи на интерстициална белодробна болест, включително пневмонит и пулмонална фиброза (с неизвестна честота). Известен брой от пациентите са приемали преди това амиодарон (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране трябва да се следи сърдечния ритъм и кръвното налягане на пациента. Лечението трябва да бъде поддържащо и симптоматично.

Не е известно дали дронедазон и/или неговите метаболити могат да бъдат отстранени чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

Няма специфичен антидот. При случай на предозиране, лечението трябва да е поддържащо и насочено директно към облекчаване на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лечение на сърдечни заболявания, антиаритмични лекарства, клас III, АТС код: C01BD07

Механизъм на действие

При животни, дронедазон предотвратява предсърдното мъждене или възстановява нормален синусов ритъм в зависимост от използвания модел. Той също предотвратява камерна тахикардия и камерни фибрилации при някои животински модели. Тези ефекти най-вероятно произтичат от неговите електрофизиологични свойства, които се наблюдават и при четирите класа по Vaughan-Williams. Дронедазон е мултиканален блокер, инхибиращ калиевите потоци (включително $I_{K(Ach)}$, $I_{K(ur)}$, $I_{K(r)}$, $I_{K(s)}$) и по този начин удължава потенциала на сърдечната дейност и рефрактерните периоди (Клас III). Той също инхибира натриевите потоци (Клас Ib) и калциевите потоци (Клас IV). Неконкурентно антагонизира адренергичната активност (Клас II).

Фармакодинамични свойства

В животински модели дронедазон намалява сърдечната честота. Удължава цикъла на Wenckebach и АН-, PQ-, QT-интервалите без забележим ефект или с леко повишаване на QTc-интервалите и без

промяна в HV- и QRS-интервалите. Повишава ефективните рефрактерни периоди (ERP) на предсърдията, атрио-вентрикуларния възел, а камерния ERP е леко удължен, с минимална степен на зависимост на обратимостта от честотата.

Дронедарон понижава артериалното кръвно налягане и миокардния контрактилитет (dP/dt max), без промяна във фракцията на изтласкване на лявата камера, и понижава кислородната консумация на миокарда.

Дронедарон има вазодилатиращи свойства по отношение на коронарните артерии (свързани с активиране на пътя на азотния оксид) и на периферните артерии.

Дронедарон проявява индиректни антиадренергични ефекти и частичен антагонизъм към адренергична стимулация. Той намалява алфа-адренергичното повлияване на кръвното налягане от епинефрин и бета-1 и бета-2 отговорите към изопротеренол.

Клинична ефикасност и безопасност

Намаляване на риска от хоспитализация, свързана с ПМ

Ефикасността на дронедарон за намаляване на риска от хоспитализация, свързана с ПМ, е демонстрирана при пациенти с ПМ или с анамнеза за ПМ и допълнителни рискови фактори в многоцентровото, многонационално, двойнослепо и рандомизирано плацебо-контролирано проучване ATHENA.

Пациентите трябва да имат поне един рисков фактор (включително възраст, хипертония, диабет, предшестваш мозъчно-съдов инцидент, диаметър на ляво предсърдие ≥ 50 mm или LVEF $< 0,40$) едновременно с ПМ/ПТ и синусов ритъм, документиран в рамките на последните 6 месеца.

Пациенти, приемали амиодарон в рамките на 4 седмици преди рандомизация, не са включени.

Пациентите са могли да бъдат в ПМ/ПТ или в синусов ритъм след спонтанно обръщане, или вследствие на някакви процедури.

Четири хиляди шестотин двама и осем (4 628) пациенти са били рандомизирани и лекувани за период до 30 месеца максимум (медиана на проследяване: 22 месеца) или с дронедарон 400 mg два пъти дневно (2 301 пациенти), или с плацебо (2 327 пациенти), в допълнение към конвенционалната терапия, включваща бета-блокери (71%), ACE инхибитори или AIIARs (69%) дигиталисови гликозиди (14%), калциеви антагонисти (14%), статини (39%), перорални антикоагуланти (60%), хронична анти тромботична терапия (6%) и/или диуретици (54%).

Първичната крайна точка на проучването е времето до първа хоспитализация по сърдечносъдови причини или смърт по каквато и да е причина.

Пациентите обхващат възраст от 23 до 97 години и 42% са били над 75-годишна възраст.

Четиридесет и седем процента (47%) от пациентите са жени и повечето са от европейската раса (89%).

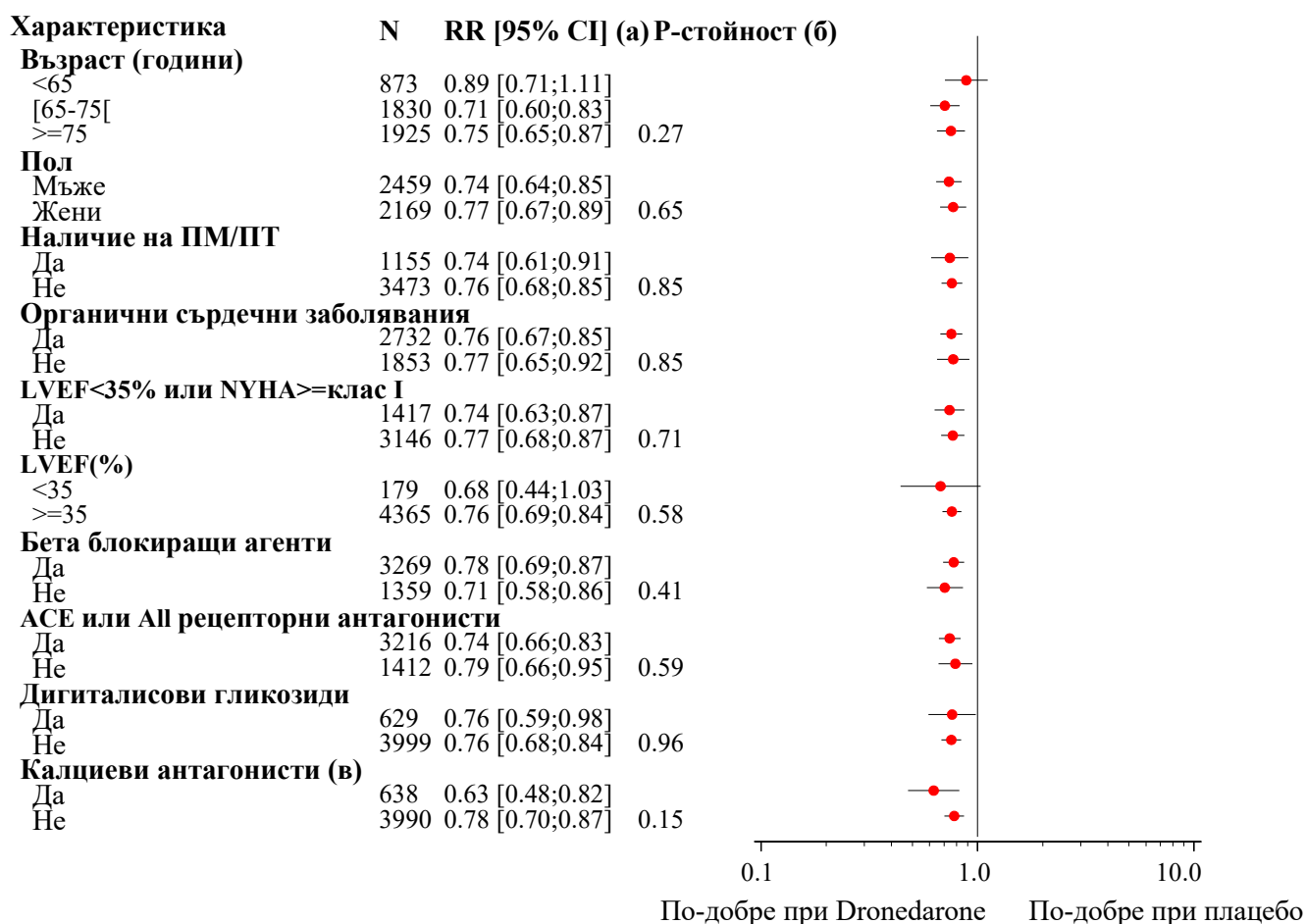
Повечето са имали хипертония (86%) и органични сърдечни заболявания (60%) (включително исхемична болест на сърцето: 30%; застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН): 30% ; LVEF $< 45\%$: 12%).

Двадесет и пет процента (25%) са имали ПМ на изходно ниво.

Дронедарон намалява честотата на хоспитализация по сърдечносъдови причини или смърт по каквато и да е причина с 24,2% в сравнение с плацебо ($p < 0.0001$).

Намаляването на хоспитализация по сърдечносъдови причини или смърт по каквато и да е причина е сходно във всички подгрупи, независимо от характеристиките на изходно ниво или лекарствените продукти (ACE инхибитори или AIIARs; бета-блокери, дигиталисови гликозиди, статини, калциеви антагонисти, диуретици) (вж. фигура 1).

Фигура 1 – Относителен риск (дронедарон 400 mg два пъти дневно спрямо плацебо) - първа хоспитализация по сърдечносъдови причини или смърт по каквато и да е причина.



а Установен при Cox регресионен модел

б Р-стойност при взаимодействие между изходните характеристики и лечението, установено при Cox регресионен модел

в Калциевите антагонисти, с понижаващи сърдечната честота ефекти, са ограничени до дилтиазем, верапамил и бепридил

Подобни резултати са били получени за честотата на хоспитализация по сърдечносъдови причини с понижаване на риска от 25,5% ($p < 0,0001$).

В хода на проучването, броят на смъртните случаи по каквато и да е причина е сравним между дронедарон (116/2 301) и плацебо (139/2 327) групите.

Поддържане на синусов ритъм

В EURIDIS и ADONIS, общо 1 237 пациенти с предишен епизод на ПМ или ПТ са били рандомизирани в амбулаторни условия и са лекувани или с дронедазон 400 mg два пъти дневно ($n = 828$), или с плацебо ($n = 409$) на фона на конвенционална терапия (включително перорални антикоагуланти, бета-блокери, ACE инхибитори или AIIARs, хронична антитромботична терапия, диуретици, статини, дигиталисови гликозиди и калциеви антагонисти). Пациентите са имали поне един документиран с ЕКГ ПМ/ПТ епизод по време на последните 3 месеца, били са в синусов ритъм най-малко за един час и са проследявани в продължение на 12 месеца. При пациенти, които са приемали амиодарон, е трябвало да се направи ЕКГ приблизително 4 часа след първото приложение, за да се потвърди добрата поносимост. Прилагането на други антиаритмични лекарствени продукти е трябвало да се спре за период поне 5 пъти по-дълъг от техния плазмен полуживот, преди първото приложение.

Пациентите обхващат възраст от 20 до 88 години, като повечето от тях са от европейската раса (97%), мъже (69%). Най-честите съпътстващи заболявания са хипертония (56,8%) и органични сърдечни заболявания (41,5%), включително исхемична болест на сърцето (21,8%).

В сборните данни от EURIDIS и ADONIS, както и в отделните изпитвания, дронедазон системно отлага времето до първи рецидив на ПМ/ПТ (първична крайна точка). В сравнение с плацебо, дронедазон намалява риска от първи ПМ/ПТ рецидив по време на 12-месечния период на проучването с 25% ($p = 0,00007$). Медианата на времето от рандомизация до първи ПМ/ПТ рецидив в групата с дронедазон е 116 дни, т.е. 2,2-пъти по-дълго от групата на плацебо (53 дни).

Проучването DIONYSOS сравнява ефикасността и безопасността на дронедазон (400 mg два пъти дневно) спрямо амиодарон (600 mg дневно за 28 дни, след което 200 mg дневно) за 6 месеца. Общо 504 пациенти с документирана ПМ са рандомизирани, 249 са приемали дронедазон и 255 са приемали амиодарон. Пациентите са на възраст от 28 до 90 години, 49% са на възраст над 65 години. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност, дефинирана като първи рецидив на ПМ или преждевременно прекратяване на прилагането на изпитваното лекарство поради непоносимост, или липса на ефикасност за 12 месеца е 75% в групата на дронедазон и 59% в групата на амиодарон (коефициент на риск = 1,59, p -стойност на логаритмично преобразуван ренков тест $<0,0001$). Рецидивът на ПМ е съответно 63,5% спрямо 42%. Рецидивите на ПМ (включително отсъствие на конверсия) са били по-чести в групата на дронедазон, докато преждевременното прекъсване на прилагането на изпитваното лекарство поради непоносимост е по-често в групата с амиодарон. Честотата на основната крайна точка за безопасност, дефинирана като поява на тиреоидни, чернодробни, белодробни, неврологични, кожни, очни или стомашно-чревни характерни събития или преждевременно прекратяване на прилагането на изпитваното лекарство след някое нежелано събитие, е намалена с 20% в групата на дронедазон, в сравнение с групата на амиодарон ($p = 0,129$). Това намаляване се дължи на настъпването на значително по-малко тиреоидни и неврологични събития и тенденция за по-малко кожни или очни събития, и по-малко преждевременни прекъсвания на прилагането на изпитваното лекарство, в сравнение с групата на амиодарон.

Повече стомашно-чревни нежелани събития, предимно диария, са наблюдавани в групата на дронедазон (12,9% спрямо 5,1%).

Пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност при покой или при минимално натоварване в предходния месец, или хоспитализирани по повод на сърдечна недостатъчност по време на предходния месец

Проучването ANDROMEDA е проведено при 627 пациенти с левокамерна дисфункция, хоспитализирани с нововъзникнала или влошаваща се сърдечна недостатъчност и които са имали поне един епизод на задух при минимално натоварване или покой (NYHA клас III или IV), или пароксизмална нощна диспнея в рамките на месеца преди приемането. Пациентите са на възраст от 27 до 96 години, 68% са на възраст над 65 години. Проучването е прекратено преждевременно поради наблюдавана непропорционалност на смъртните случаи в групата на дронедазон [$n = 25$ спрямо 12 (плацебо), $p = 0,027$] (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с перманентно предсърдно мъждене

Проучването PALLAS е рандомизирано плацебо-контролирано проучване, изследващо клиничната полза на дронедазон 400 mg два пъти дневно към стандартната терапия при пациенти с перманентно предсърдно мъждене и допълнителни рискови фактори (пациенти със застойна сърдечна недостатъчност ~ 69%, исхемична болест на сърцето ~ 41%, прекаран инсулт или преходна исхемична атака ~ 27%; LVEF $\leq$ 40% ~ 20,7% и пациенти на възраст $\geq$ 75 години с хипертония и диабет ~ 18%). Проучването е преждевременно прекратено след рандомизация на 3 149 пациенти (плацебо = 1 577; дронедазон = 1 572) поради значително повишаване на случаите на сърдечна недостатъчност [плацебо = 33; дронедазон = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)]; инсулт [плацебо = 8; дронедазон = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] и сърдечносъдова смърт [плацебо = 6; дронедазон = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение след хранене, дронедазон се абсорбира добре (най-малко 70%). Въпреки това, поради предсистемен метаболизъм при първо преминаване, абсолютната бионаличност на дронедазон (приеман с храна) е 15%. Съпътстващият прием на храна повишава бионаличността на дронедазон средно с 2-до 4-пъти. След перорално приложение след хранене, пиковата плазмена концентрация на дронедазон и основния циркулиращ активен метаболит (N-дебутилметаболит) се достигат в рамките на 3 до 6 часа. След многократно приложение на 400 mg два пъти дневно стационарно състояние се достига в рамките на 4 до 8 дни на лечение и средният индекс на кумулиране на дронедазон варира от 2,6 до 4,5. Средната плазмена концентрация на дронедазон в стационарно състояние, C_{max} , е 84-147 ng/ml и експозицията на основния N-дебутилметаболит е подобна на тази на основното съединение. Фармакокинетиката на дронедазон и неговия N-дебутилметаболит се отклоняват умерено от дозовата зависимост: 2-кратно повишаване на дозата води до приблизително 2,5-до 3,0-кратно повишаване съответно на C_{max} и AUC.

Разпределение

In vitro свързването с плазмените протеини на дронедазон и неговия N-дебутилметаболит е съответно 99,7% и 98,5% и не е насищемо. Двете съединения се свързват главно с албумин. След интравенозно приложение, обемът на разпределение при стационарно състояние (V_{ss}) варира от 1 200 до 1 400 l.

Биотрансформация

Дронедазон се метаболизира екстензивно, главно от CYP 3A4 (вж. точка 4.5). Основният метаболитен път включва N-дебутилиране, до образуване на основния циркулиращ активен метаболит, последвано от оксидиране, оксидативно дезаминиране до образуване на неактивен метаболит на пропаноевата киселина, последвано от оксидиране и директно оксидиране. Моноаминооксидазите участват частично в метаболизма на активния метаболит на дронедазон (вж. точка 4.5).

N-дебутилметаболитът показва фармакодинамична активност, но тя е 3 до 10-пъти по-слаба отколкото при дронедазон. Този метаболит допринася за фармакологичната активност на дронедазон при хора.

Елиминиране

След перорално приложение, приблизително 6% от белязаната доза се екскретират чрез урината, основно като метаболити (не се екскретира в непроменен вид в урината) и 84% се екскретират с фекалиите, основно като метаболити. След интравенозно приложение плазменият клирънс на дронедазон варира от 130 до 150 l/час. Терминалният елиминационен полуживот на дронедазон е около 25-30 часа и този на неговия N-дебутилметаболит около 20-25 часа. При пациенти

дронедарон и неговият активен метаболит се елиминират напълно от плазмата в рамките на 2 седмици след края на лечението с 400 mg два пъти дневно.

Специални популации

Фармакокинетиката на дронедарон при пациенти с ПМ съответства на тази при здрави доброволци. Пол, възраст и тегло са фактори, които повлияват фармакокинетиката на дронедарон. Всеки от тези фактори има ограничено влияние върху дронедарон.

Пол

При пациенти от женски пол, експозицията на дронедарон и неговия N-дебутилметаболит е средно 1,3-до 1,9-пъти по-висока в сравнение с пациентите от мъжки пол.

Старческа възраст

От общия брой на участниците в клинични изпитвания с дронедарон, 73% са били на възраст 65 години и повече и 34% са били на възраст 75 години и повече. При пациенти на възраст на и над 65 години, експозицията на дронедарон е 23% по-висока в сравнение с пациенти на възраст под 65 години.

Чернодробно увреждане

При участници с умерено чернодробно увреждане, експозицията на свободен дронедарон е повишена 2-пъти. Средната експозиция на N-дебутилметабола е понижена с 47% (вж. точка 4.2). Ефектът на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дронедарон не е оценяван (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дронедарон не е бил оценяван в конкретно проучване. Бъбречното увреждане не се очаква да промени фармакокинетиката на дронедарон, тъй като непроменено съединение не се екскретира с урината и само приблизително 6% от дозата се екскретират с урината като метаболити (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дронедарон няма генотоксични ефекти, базирано на един *in vivo* микронуклеарен тест при мишки и четири *in vitro* теста.

При 2-годишни проучвания за канцерогенност при перорално приложение най-високата доза дронедарон, прилагана за 24 месеца е 70 mg/kg/дневно при плъхове и 300 mg/kg/дневно при мишки. Наблюдавана е повишена честота на тумори на млечните жлези при женски мишки, хистиоцитни саркоми при мишки и хемангиоми на мезентериалните лимфни възли при плъхове, всички само при най-високите изпитвани дози (съответстващи на експозиция от 5 до 10 пъти по-голяма от терапевтичната доза при хора). Хемангиомите не са преканцерозни промени и не се трансформират в малигнени хемангиосаркоми нито при животни, нито при хора. Нито едно от тези наблюдения не се счита да е от значение при хора.

При проучвания за хронична токсичност, лека и обратима фосфолипидоза (кумулация на пенести макрофаги) е наблюдавана в мезентериалните лимфни възли главно при плъхове. Този ефект е оценен като специфичен за този животински вид и не е от значение при хора.

Дронедарон предизвиква подчертани ефекти върху ембрио-феталното развитие при високи дози при плъхове, като повишена постимплантационна загуба, намалено фетално и плацентарно тегло и външни, висцерални и скелетни малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелоза (E464)
Царевично нишесте
Кросповидон (E1202)
Полоксамер 407
Лактоза монохидрат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (E572)

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464),
Макрогол 6000,
Титанов диоксид (E171),
Карнаубски восък (E903).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Непрозрачен PVC/Алуминий блистер в опаковки от 20, 50 и 60 филмирани таблетки
- Непрозрачен PVC/Алуминий перфориран блистер с единични дози в опаковки от 100x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/591/001 – опаковки от 20 филмирани таблетки
EU/1/09/591/002 – опаковки от 50 филмирани таблетки
EU/1/09/591/003 – опаковки от 60 филмирани таблетки
EU/1/09/591/004 – опаковки от 100 x 1 филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 ноември 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури на медицинските специалисти, които е предвидено да предписват или отпускат MULTAQ, предоставяне или достъп до последната актуална версия на КХП и Ръководството за предписващия MULTAQ.

Съдържанието и форматът на Ръководството за предписващия MULTAQ, заедно с плана за съобщаване и разпространение, трябва да бъдат съгласувани с националния компетентен орган във всяка държава членка преди разпространението на продукта.

Следните рискове:

- Сърдечна недостатъчност (включително употреба при пациенти с нестабилна хемодинамика с анамнеза за или с настояща сърдечна недостатъчност или левокамерна систолна дисфункция, и преренална азотемия)
- Употреба при перманентно предсърдно мъждене, определено като ПМ с продължителност ≥ 6 месеца (или с неизвестна продължителност), когато не се предвиждат повече опити от лекуващия лекар за възстановяване на синусовия ритъм.
- Белодробни – интерстициална белодробна болест (ILD)
- Хепатотоксичност

са засегнати от допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум.

Обучителният материал е Ръководство за предписващия за:

- Скрининг на пациентите преди започване на лечението
 - Противопоказание при перманентно предсърдно мъждене
 - Противопоказание при анамнеза за или настояща сърдечна недостатъчност или левокамерна систолна дисфункция (LVSD)
 - Предотвратяване на лекарствените взаимодействия
 - Безопасност при употреба по отношение на черния дроб, белите дробове и бъбреците
- Проследяване на пациентите по време на лечението и преустановяване на дронедарон, когато е необходимо
 - ЕКГ
 - Сърдечни клинични симптоми
 - Лекарствени взаимодействия
 - Тестове за чернодробната, белодробната и бъбречната функция и коагулационни тестове
- Консултиране на пациентите относно употребата му
 - Обучение на пациентите относно симптомите
 - Насърчаване на съобщаването на нежелани реакции

Ръководството за предписващия трябва да дава информация, която да помага на лекаря да оцени дали пациентът е подходящ за предписване на MULTAQ и дали пациентът остава в съответствие с информацията за предписване.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MULTAQ 400 mg филмирани таблетки
дронедарон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 mg дронедарон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/591/001 20 филмирани таблетки
EU/1/09/591/002 50 филмирани таблетки
EU/1/09/591/003 60 филмирани таблетки
EU/1/09/591/004 100x1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МУЛТАК 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MULTAQ 400 mg таблетки
дронедарон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

MULTAQ 400 mg филмирани таблетки дронедарон (dronedarone)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, информирайте Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MULTAQ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MULTAQ
3. Как да приемате MULTAQ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MULTAQ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MULTAQ и за какво се използва

MULTAQ съдържа активно вещество, наречено дронедарон. То принадлежи към група лекарства, наречени антиаритмични средства, които помагат за регулиране на сърдечния ритъм.

MULTAQ се прилага, ако имате проблем със сърдечния ритъм (сърцето Ви бие неритмично - предсърдно мъждене) и сърдечната Ви дейност е върната към нормален ритъм с помощта на лечение, наречено кардиоверсия.

MULTAQ предотвратява повтарянето на Вашия проблем на неправилен сърдечен ритъм. MULTAQ се използва само при възрастни.

Вашият лекар ще обмисли всички налични възможности за лечение, преди да Ви предпише MULTAQ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MULTAQ

Не приемайте MULTAQ:

- ако сте алергични към дронедарон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако имате проблеми с проводимостта на сърцето (сърдечен блок). Сърцето Ви бие много бавно или се чувствате замаяни. Ако имате пейсмейкър, поставен за този проблем, можете да приемате MULTAQ,
- ако имате много бавен сърдечен ритъм (по-малко от 50 удара в минута),
- ако Вашата ЕКГ (електрокардиограма) показва сърдечен проблем, наречен “удължен QT коригиран интервал” (този интервал е повече от 500 милисекунди),
- ако имате един вид предсърдно мъждене, наречено перманентно предсърдно мъждене (ПМ). При перманентното ПМ, предсърдното мъждене съществува от дълго време (най-малко 6 месеца) и е взето решение Вашият сърдечен ритъм да не се връща към нормален предсърден ритъм с помощта на лечение, наречено кардиоверсия,
- ако имате нестабилно кръвно налягане (спадане), което може да доведе до недостатъчен артериален приток на кръв към Вашите органи,

- ако имате или сте имали проблем, при който сърцето не може да изпомпва кръвта по тялото Ви, както би трябвало (състояние, наречено сърдечна недостатъчност). Може да имате подути стъпала или крака, затруднено дишане, когато сте легнали или спите, или задух когато се движите,
- ако количеството кръв, което изтласква Вашето сърце всеки път когато се съкращава, е твърде малко (състояние, наречено левокамерна дисфункция),
- ако сте приемали амиодарон (друго антиаритмично лекарство) преди това и сте имали белодробни или чернодробни проблеми,
- ако приемате лекарства за инфекция (включително гъбична инфекция или СПИН), алергии, проблеми със сърдечната честота, депресия, след трансплантация (вижте точка „Други лекарства и MULTAQ по-долу”. Там ще намерите детайлна информация за това точно какви лекарства не може да приемате с MULTAQ),
- ако имате тежък чернодробен проблем,
- ако имате тежък бъбречен проблем,
- ако приемате дабигатран (вижте точка „Други лекарства и MULTAQ” по-долу).

Ако някое от горните се отнася за Вас, не приемайте MULTAQ.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MULTAQ, ако

- имате проблем, който води до ниски нива на калий или магнезий в кръвта Ви. Това състояние трябва да бъде коригирано, преди да започнете лечение с MULTAQ,
- сте на възраст над 75 години,
- имате състояние, при което стената на кръвоносния съд, доставящ кръв до сърдечния мускул се е втвърдила и има стеснение (коронарна артериална болест).

Информирайте Вашия лекар, докато приемате MULTAQ, ако

- Вашето предсърдно мъждене стане постоянно, докато приемате MULTAQ. Вие трябва да спрете приема на MULTAQ,
- имате подути стъпала или крака, затруднено дишане, когато сте легнали или спите, задух когато се движите или увеличаване на телото (които са признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност),
- информирайте Вашия лекар веднага, ако развиете някои от тези признаци и симптоми на чернодробни проблеми: болка или дискомфорт в стомашната (коремната) област, загуба на апетит, гадене, повръщане, пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница), необичайно потъмняване на урината, умора (особено в съчетание с други симптоми, изброени по-горе), сърбеж,
- имате задух или непродуктивна кашлица. Информирайте Вашия лекар, той/тя ще провери състоянието на белите Ви дробове.

Ако това се отнася за Вас (или не сте сигурни), посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MULTAQ.

Сърдечни, белодробни и кръвни изследвания

Докато приемате MULTAQ, Вашият лекар може да направи изследване, за да провери Вашето състояние и как Ви влияе лекарството.

- Вашият лекар може да проследи електрическата активност на сърцето Ви, използвайки ЕКГ апарат (за електрокардиограма).
- Вашият лекар ще назначи кръвни изследвания, за да провери чернодробната Ви функция преди да започнете да приемате MULTAQ и по време на лечението.
- Ако приемате някои лекарства против образуване на кръвни съсиреци, като варфарин, Вашият лекар ще назначи изследване на кръвта, наречено INR, за да провери колко добре действа лекарството.
- Вашият лекар може да направи също други кръвни изследвания. Резултатите от едно от кръвните изследвания за проверка на бъбречната функция (ниво на креатинин в кръвта) могат да

бъдат променени от MULTAQ. Вашият лекар ще вземе това предвид, когато проверява Вашите кръвни нива и ще използва друга референтна стойност като „нормална“ за креатинин в кръвта.

- Вашият лекар може да изследва белите Ви дробове.

В някои случаи може да е необходимо лечението с MULTAQ да се прекрати.

Информирайте всеки друг, който изследва кръвта Ви, че приемате MULTAQ.

Деца и юноши

MULTAQ не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и MULTAQ

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Вашият лекар може да Ви препоръча да използвате лекарство, което предотвратява образуването на кръвни съсиреци, в зависимост от Вашето състояние.

MULTAQ и някои други лекарства могат взаимно да си повлияят и да причинят сериозни нежелани реакции. Вашият лекар може да промени дозата на другите лекарства, които приемате.

Не трябва да приемате никое от следните лекарства с MULTAQ:

- други лекарства, използвани за контролиране на неритмична или ускорена сърдечна дейност, като флекаинид, пропafenон, хинидин, дизопирамид, дофетилид, соталол, амиодарон,
- някои лекарства за гъбични инфекции като кетоконазол, вориконазол, итраконазол или позаконазол,
- някои лекарства за депресия, наречени трициклични антидепресанти,
- някои успокоителни лекарства, наречени фенотиазини,
- бепридил - за болка в гърдите, причинена от сърдечно заболяване,
- телитромицин, еритромицин или кларитромицин (антибиотици за инфекции),
- терфенадин (лекарство за алергии),
- нефазодон (лекарство за депресия),
- цизаприд (лекарство за стомашен рефлукс),
- ритонавир (лекарство за СПИН инфекция),
- дабигатран (лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци).

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от изброените лекарства:

- други лекарства за високо кръвно налягане, за болка в гърдите, причинена от сърдечно заболяване, или други сърдечни проблеми, например верапамил, дилтиазем, нифедипин, метопролол, пропранолол или дигоксин,
- някои лекарства за намаляване на холестерола в кръвта (например симвастатин, ловастатин, аторвастатин или розувастатин),
- някои лекарства срещу образуване на кръвни съсиреци като варфарин, ривароксабан, едоксабан и апиксабан,
- някои лекарства за епилепсия, наречени фенобарбитал, карбамазепин или фенитоин,
- сиролimus, такролимус, еверолимус и циклоспорин (прилагани след трансплантация),
- жълт кантарион – билково лекарство за депресия,
- рифампицин – за туберкулоза.

MULTAQ с храна и напитки

Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате MULTAQ. Той може да повиши кръвните нива на дронедарон и може да увеличи вероятността за получаване на нежелани реакции.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

- Ако сте жена, която може да има деца, лекарят ще Ви направи тест за бременност, преди да започнете лечението с MULTAQ.
- MULTAQ не се препоръчва, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

- Не приемайте MULTAQ, ако сте жена в детеродна възраст и не използвате сигурен контрацептивен метод.
- Използвайте ефективен контрацептивен метод по време на лечението и в продължение на 7 дни след последната доза MULTAQ.
- Спрете да вземате таблетки и говорете с Вашия лекар веднага, ако забременеете докато приемате MULTAQ.
- Не е известно дали MULTAQ преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да приемате MULTAQ, или да кърмите. Недейте да кърмите по време на лечение с MULTAQ и в продължение на 7 дни след последната доза.

Шофиране и работа с машини

MULTAQ обикновено не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, способността за шофиране и работа с машини може да бъде повлияна от нежелани реакции като умора.

MULTAQ съдържа лактоза

Лактозата е вид захар. Ако сте информирани от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате MULTAQ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с MULTAQ ще се наблюдава от лекар, който има опит в лечението на сърдечносъдови заболявания.

Ако трябва да преминете от амиодарон (друго лекарство за лечение на неправилен сърдечен ритъм) на MULTAQ, Вашият лекар може да даде специални препоръки, например пауза на амиодарон преди смяната. Информирайте Вашия лекар за всички лекарства, които приемате.

Колко да приемате

Обичайната доза е една таблетка от 400 mg два пъти дневно. Вземайте:

- една таблетка по време на сутрешното хранене и
- една таблетка по време на вечеря.

Ако смятате, че лекарството Ви е твърде силно или твърде слабо, обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Прием на лекарството

Гълтайте таблетката цяла с вода по време на хранене. Таблетката не може да бъде разделена на две равни дози.

Ако сте приели повече от необходимата доза MULTAQ

Свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близкото спешно отделение или болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете MULTAQ

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Вземете следващата доза в обичайното за нея време.

Ако сте спрели приема на MULTAQ

Не спирайте приема на това лекарство, без да го обсъдите първо с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са били съобщавани при употреба на това лекарство:

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешна медицинска помощ

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Проблем, при който сърцето не изпомпва достатъчно кръвта по тялото Ви, както трябва (застойна сърдечна недостатъчност). По време на клиничните изпитвания тази нежелана реакция е наблюдавана със сходна честота при пациенти, приемащи MULTAQ и при пациенти, приемащи плацебо. Симптомите включват подути стъпала или крака, затруднено дишане, когато сте легнали или спите, задух когато се движите, или повишаване на телото.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Диария, повръщане, когато е прекомерно, тъй като може да доведе до проблеми с бъбреците.
- Забавен сърдечен ритъм.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на белите дробове (включително ръбци и уплътняване на белите дробове). Симптомите включват задух или непродуктивна кашлица.

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- Чернодробни проблеми, включително животозастрашаваща чернодробна недостатъчност. Симптомите включват болка или дискомфорт в стомашната (коремната) област, загуба на апетит, гадене, повръщане, пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница), необичайно потъмняване на урината, умора (особено в съчетание с други симптоми, изброени по-горе), сърбеж,
- Алергични реакции, включително подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото.

Другите нежелани реакции включват:

Много чести

- промени в резултатите от следното изследване на кръвта: нивото на креатинин в кръвта,
- промени във Вашата ЕКГ(електрокардиограма), наречени удължен QTc Bazett интервал.

Чести

- проблеми с храносмилателната система, като нарушено храносмилане, диария, гадене, повръщане и стомашна болка,
- чувство на умора,
- кожни проблеми като обрив или сърбеж,
- промяна в резултатите от кръвните тестове, използвани за проверка на чернодробната Ви функция.

Нечести

- други кожни проблеми като зачервяване на кожата или екзема (зачервяване, сърбеж, парене или образуване на мехури),
- по-голяма чувствителност на кожата Ви към слънцето,
- промени във вкуса,

Редки

- загуба на вкус,
- възпаление на кръвоносните съдове (васкулит, включително левкоцитокластичен васкулит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, информирайте Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MULTAQ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка, след „EXP” и ”Годен до:” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакъв видим признак на влошаване на качеството (вижте в точка 6 “Как изглежда MULTAQ и какво съдържа опаковката”).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MULTAQ

- Активното вещество е дронедазон.
Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дронедазон (като хидрохлорид).
- Другите съставки в ядрото на таблетката са хипромелоза (E464), царевично нишесте, кросповидон (E1202), полоксамер 407, лактоза монохидрат (вижте точка 2 „MULTAQ съдържа лактоза“), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E572).
- Другите съставки в обвивката на таблетката са хипромелоза (E464), макрогол 6000, титанов диоксид (E171), карнаубски восък (E903).

Как изглежда MULTAQ и какво съдържа опаковката

MULTAQ е бяла, овална, филмирана таблетка (таблетка) с гравирани двойна вълнообразна маркировка от едната страна и код “4142” от другата страна.

MULTAQ филмирани таблетки се предлагат в опаковки от 20, 50, 60 таблетки в блистери от непрозрачно PVC и алуминий, и 100x1 таблетки в блистери с единични дози от непрозрачно PVC и алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.