I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MULTAQ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 400 mg dronedarooni (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Iga tablett sisaldab 41,65 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged, ovaalse kujuga tabletid, millel on topeltlainemärgistusega graveering ühel küljel ja koodiga „4142“ teisel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MULTAQ on näidustatud siinusrütmi säilitamiseks pärast edukat kardioversiooni paroksüsmaalse või persisteeriva kodade virvendusega (*atrial fibrillation,* AF) täiskasvanud, kliiniliselt stabiilsetel patsientidel. Tulenevalt ohutusprofiilist (vt lõigud 4.3 ja 4.4) tohib MULTAQ’it määrata ainult pärast alternatiivsete ravivõimaluste kaalumist.
MULTAQ’it ei tohi määrata vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga patsientidele ja olemasoleva või varasema südamepuudulikkusega patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ja jälgida ainult erialaspetsialisti juhendamisel (vt lõik 4.4).
Ravi dronedarooniga võib alustada ambulatoorselt.

Ravi I või III klassi antiarütmikumidega (nt flekainiid, propafenoon, kinidiin, disopüramiid, dofetiliid, sotalool, amiodaroon) tuleb lõpetada enne ravi alustamist dronedarooniga.
Amiodaroonilt dronedaroonile ülemineku optimaalse ajastuse kohta on vähe andmeid. Peab arvestama, et amiodaroon võib pika poolväärtusaja tõttu toimida pärast manustamise lõpetamist pikka aega. Plaanitud üleminek peab toimuma erialaspetsialisti järelvalve all (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Annustamine
Soovitatav annus täiskasvanutele on 400 mg kaks korda ööpäevas. Seda peab võtma
- üks tablett koos hommikusöögiga ja
- üks tablett koos õhtusöögiga.

Koos dronedarooniga ei tohi juua greipfruudi mahla (vt lõik 4.5)

Kui annus jääb vahele, peab patsient võtma järgmise annuse ettenähtud ajal ja ei tohi annust kahekordistada.

Erirühmad

Eakad
Efektiivsus ja ohutus olid muude südame-veresoonkonna haigusteta eakatel patsientidel ja noorematel patsientidel võrreldavad. Kaasuvate haigustega ≥ 75-aastaste patsientidel tuleb regulaarselt jälgida südamepuudulikkuse kliinilisi tunnuseid ja elektrokardiogrammi (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1). Ehkki tervetel isikutel teostatud farmakokineetika uuringus oli eakatel naispatsientidel süsteemne saadavus vereplasmas tõusnud, ei peetud annuse kohandamist vajalikuks (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus
Dronedaroon on vastunäidustatud tõsise maksakahjustusega patsientidele, sest andmed puuduvad (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole annust vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus
Dronedaroon on vastunäidustatud tõsise neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens (CrCl) < 30 ml/min, vt lõik 4.3). Teistele neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
MULTAQ'i ohutus ja efektiivsus kuni 18 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis
Suukaudne.
Soovitatav on tablett tervelt alla neelata koos veega, söögi ajal. Tabletti ei saa jagada võrdseteks annusteks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.
- Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, His'i kimbu sääre täielik blokaad, distaalne blokaad, siinussõlme düsfunktsioon, kodade juhtehäired või haige siinussõlme sündroom (väljaarvatud kasutamisel koos töötava südamestimulaatoriga).
- Bradükardia < 50 lööki minutis.
- Püsiv kodade virvendus, kestusega ≥ 6 kuud (või teadmata kestusega) ning arst ei plaani enam üritada siinusrütmi taastamist.
- Ebastabiilses hemodünaamilises seisundis patsiendid.
- Olemasolev või varasem südamepuudulikkus või vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon.
- Patsiendid, kellel amiodaroon on varasemalt osutunud toksiliseks maksale või kopsudele.
- Manustamine koos tsütokroom P 450 (CYP) 3A4 tugevate inhibiitoritega, nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin, nefasodoon ja ritonavir (vt lõik 4.5).
- Ravimid, mis võivad esile kutsuda pöörduvate tippude tahhükardia (*torsades de pointes)*, nt fenotiasiinid, tsisapriid, bepridiil, tritsüklilised antidepressandid, terfenadiin, teatud tüüpi suukaudsed makroliidid (nt erütromütsiin), I ja III klassi antiarütmikumid (vt lõik 4.5).
- QTc Bazett intervall ≥ 500 millisekundit.
- Tõsine maksakahjustus.
- Tõsine neerukahjustus (CrCl < 30ml/min).
- Koosmanustamine dabigatraaniga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravi ajal dronedarooniga on soovitatav südame-, maksa- ja kopsutalitluse hoolikas regulaarne jälgimine (vt allpool). Kodade virvenduse taastekkel peab kaaluma dronedarooni manustamise lõpetamist. Ravi dronedarooniga tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib mistahes seisund, mis võib viia

lõigus 4.3 loetletud vastunäidustuse tekkeni. Vajalik on samaaegselt manustatavate ravimite, nt digoksiini ja antikoagulantide toime monitoorimine.

Patsiendid, kellel tekib püsiv kodade virvendus ravi ajal

Kliiniline uuring patsientidega, kellel oli püsiv kodade virvendus (kestusega üle 6 kuu) ja täiendavad südame-veresoonkonna ohutegurid, lõpetati enneaegselt seoses südame-veresoonkonnaga seotud surmade, insuldi ja südamepuudulikkuse ülekaaluga dronedarooniga ravitud patsientidel (vt lõik 5.1). Soovitatav on perioodiline EKG, vähemalt iga 6 kuu järel. Kui dronedarooniga ravitavatel patsientidel tekib püsiv kodade virvendus, tuleb ravi dronedarooniga lõpetada.

Patsiendid olemasoleva või eelneva südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga

Dronedaroon on vastunäidustatud ebastabiilses hemodünaamilises seisundis patsientidele, olemasoleva või varasema südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni korral (vt lõik 4.3). Patsientidel peab hoolikalt hindama südame paispuudulikkuse sümptomite olemasolu. Ravi ajal dronedarooniga on spontaanselt teatatud südamepuudulikkuse tekke või süvenemise juhtudest. Patsiente peab teavitama vajadusest pöördada arsti poole, kui neil tekivad või süvenevad südamepuudulikkuse nähud või sümptomid, nt kehakaalu tõus, ödeem või väljendunud düspnoe. Südamepuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi dronedarooniga lõpetada.
Patsiente tuleb ravi ajal jälgida vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni tekke suhtes. Kui tekib vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon, tuleb ravi dronedarooniga lõpetada.

Südame isheemiatõvega patsiendid

Südame isheemiatõvega patsientidel tuleb regulaarselt jälgida südamepuudulikkuse kliinilisi nähte ja elektrokardiogrammi, et avastada südamepuudulikkuse varased ilmingud. Euroopa Kardioloogide Ühingu (*European Society of Cardiology*; ESC), Ameerika Kardioloogia Kolledži/Ameerika Südameassotsiatsiooni/Südamerütmiühingu (*American College of Cardiology/American Heart Association/Hearth Rhythm Society*; ACC/AHA/HRS) ravijuhistes on dronedaroonil IA klassi soovitus paroksüsmaalse või persisteeriva kodade virvendusega ja südame isheemiatõvega patsientide raviks.

Eakad

Kaasuvate haigustega ≥ 75-aastaste patsientidel tuleb regulaarselt jälgida südamepuudulikkuse kliinilisi nähte ja elektrokardiogrammi (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Maksakahjustus

Turustamisjärgselt on dronedarooniga ravitud patsientidel täheldatud maksa hepatotsellulaarset kahjustust, sh eluohtlikku ägedat maksapuudulikkust. Maksatalitluse laboratoorsed uuringud tuleb teha enne ravi alustamist dronedarooniga, ravi alustamise järgselt ühe nädala pärast ja ühe kuu pärast ning seejärel üks kord kuus kuue kuu jooksul, 9. ja 12. kuul ning edaspidi perioodiliselt.
Kui ALAT (alaniini aminotransferaasi) väärtus ületab normi ülemist piiri (ULN) ≥ 3 korda, tuleb ALAT määrata uuesti 48...72 tunni jooksul. Kui leiab kinnitust ALAT väärtus ≥ 3 x ULN, tuleb ravi dronedarooniga lõpetada. Vastavad uuringud ja patsiendi pidev jälgimine peavad jätkuma kuni ALAT on normaliseerunud.
Patsiendid peavad koheselt teavitama arsti igast võimalikust maksakahjustuse sümptomist (nt pideva kõhuvalu esmane teke, anoreksia, iiveldus, oksendamine, palavik, haiglane enesetunne, väsimus, ikterus, uriini tume värvus või sügelus).

Vereplasma kreatiniinisisalduse tõusu käsitlemine

Tervetel isikutel ja patsientidel, kellele manustati dronedarooni 400 mg kaks korda ööpäevas, on täheldatud vereplasma kreatiniinisisalduse suurenemist (keskmine tõus 10 µmol/l). Enamikul patsientidest ilmneb see suurenemine varakult pärast ravi alustamist ja saavutab platoo 7 päeva pärast.

On soovitatav mõõta vereplasma kreatiniinisisaldust enne ravi alustamist dronedarooniga ja 7 päeva pärast seda. Kui kreatineemia edasist suurenemist ei täheldata, peab seda väärtust kasutama uue lähteväärtusena, arvestades, et see on dronedarooniga ootuspärane. Kui seerumi kreatiniinisisaldus jätkab suurenemist, peab kaaluma edasisi uuringuid ja ravi lõpetamist.
Kreatineemia suurenemise korral ei pea tingimata katkestama ravi AKE-inhibiitorite või angiotensiin II retseptori blokaatoritega (ARB).
Turuletulekujärgselt on teatatud kreatiniinisisalduse suuremast tõusust pärast ravi alustamist dronedarooniga. Mõnel juhul teatati uureasisalduse suurenemisest veres, mis võis olla tingitud sekundaarsest hüpoperfusioonist areneva südamepaispuudulikkuse tõttu (prerenaalne asoteemia). Sel juhul tuleb ravi dronedarooniga peatada (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Soovitatav on perioodiliselt jälgida neerutalitlust ja vajadusel kaaluda täpsustavaid uuringuid.

Elektrolüütide tasakaaluhäire

Mistahes kaaliumi- või magneesiumipuudus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist dronedarooniga ja ravi ajal, sest hüpokaleemiaga patsientidel võivad antiarütmilised ravimid olla ebaefektiivsed või arütmogeensed.

QT-aja pikenemine

Dronedarooni farmakoloogiline toime võib esile kutsuda mõõduka QTc Bazett'i intervalli pikenemise (ligikaudu 10 msek) seoses repolarisatsiooni pikenemisega. Need muutused on seotud dronedarooni ravitoimega ega peegelda toksilisust. Soovitatav on raviaegne jälgimine, k.a. EKG (elektrokardiogramm). Kui QTc Bazett'i intervall on ≥ 500 millisekundit, peab dronedarooni manustamise peatama (vt lõik 4.3).
Kliinilise kogemuse põhjal on dronedaroonil madal proarütmiline toime ning ATHENA uuring näitas arütmiaga seotud suremuse langust (vt lõik 5.1).
Proarütmilised toimed võivad siiski ilmneda eriolukordades, nt kasutamine koos arütmiat soodustavate ravimitega ja/või elektrolüütide tasakaaluhäire korral (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtumitest, k.a pneumoniit ja kopsufibroos. Düspnoe või mitteproduktiivse köha teke võivad olla seotud toksilisusega kopsudele ning patsiente peab hoolikalt kliiniliselt uurima.

Koostoimed (vt lõik 4.5)

Digoksiin
Dronedarooni manustamine digoksiiniga ravitavatele patsientidele toob neil kaasa digoksiini kontsentratsiooni suurenemise vereplasmas ning koos sellega digoksiini toksilisusenähud ja –sümptomid. Soovitatav on kliiniline, EKG ja bioloogiline jälgimine ning digoksiini annus tuleb poolitada. Võimalik on ka sünergistlik toime südame löögisagedusele ja atrioventrikulaarsele juhtivusele.

Beetablokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid
Siinus- ja atrioventrikulaarsõlme pärssivate beetablokaatorite või kaltsiumkanali blokaatorite samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik. Nende ravimite manustamist peab alustama madalas annuses ja annust tohib suurendada ainult pärast EKG kontrolli. Patsientidel, kes ravi alustamisel dronedarooniga juba saavad ravi beetablokaatorite või kaltsiumkanali blokaatoritega, peab kontrollima EKG-d ja vajadusel kohandama annust.

K-vitamiini antagonistid
Patsiendid peavad saama asjakohast hüübimisvastast ravi vastavuses kodade virvenduse kliiniliste ravijuhistega. Pärast ravi alustamist dronedarooniga peab K-vitamiini antagonistidega ravitavatel patsientidel hoolikalt jälgima rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR), vastavuses nimetatud ravimite omaduste kokkuvõtetega.

Tugevatoimelised CYP3A4 indutseerijad
Tugevatoimelised CYP3A4 indutseerijad nagu rifampitsiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin või naistepuna ürt ei ole soovitatavad.

Statiinid
Statiinide kasutamisel peab olema ettevaatlik. Peab kaaluma statiinide madalamat algannust ja säilitusannust ning patsiente peab jälgima lihastoksilisuse kliiniliste ilmingute suhtes.

Greipfruudi mahl
Patsiente peab hoiatama, et ravi ajal dronedarooniga peab vältima greipfruudi mahla sisaldavate jookide tarbimist.

Laktoos
See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimevormid

Dronedaroon metaboliseerub peamiselt CYP 3A4 vahendusel (vt lõik 5.2). Seetõttu on võimalik CYP 3A4 indutseerijate ja inhibiitorite koostoime dronedarooniga. Dronedaroon on CYP 3A4 mõõdukas inhibiitor, CYP 2D6 vähene inhibiitor ja P-glükoproteiinide (P-gp) tugev inhibiitor. Seetõttu on võimalik dronedarooni koostoime ravimitega, mis on substraadiks P-glükoproteiinidele, CYP 3A4 ja CYP 2D6. On näidatud, et dronedaroon ja/või selle metaboliidid pärsivad *in vitro* orgaanilise anioontransporteri (OAT) transportvalke; orgaanilise anioontransporter-polüpeptiidi (OATP) ja orgaanilise katioontransporteri (OCT) perekondi. Dronedaroonil ei ole märkimisväärset potentsiaali pärssida CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 ja CYP 2B6.
Võimalikku farmakodünaamilist koostoimet võib oodata ka beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite ja digitaalisega.

Ravimid, mis kutsuvad esile pöörduvate tippude tahhükardia (*torsades de pointes)*

Ravimid, mis kutsuvad esile pöörduvate tippude tahhükardia, nt fenotiasiinid, tsisapriid, bepridiil, tritsüklilised antidepressandid, teatud suukaudsed makroliidid (nt erütromütsiin), terfenadiin ning I ja III klassi antiarütmikumid on vastunäidustatud proarütmia võimaliku ohu tõttu (vt lõik 4.3). Patsientidel, kes dronedarooniga ravi alustamisel juba saavad ravi beetablokaatoritega, tuleb teha elektrokardiogramm ja vajadusel kohandada beetablokaatori annust (vt lõik 4.4). Soovitatav on kliiniline ja bioloogiline jälgimine ning elektrokardiogramm, digoksiini annust tuleb vähendada poole võrra (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju dronedaroonile

Tugevatoimelised CYP 3A4 inhibiitorid
Ketokonasooli korduv manustamine annuses 200 mg ööpäevas põhjustas dronedarooni süsteemse saadavuse 17-kordse tõusu. Seetõttu on ketokonasooli ja teiste CYP 3A4 tugevatoimeliste inhibiitorite, nt itrakonasooli, vorikonasooli, posakonasooli, ritonaviri, telitromütsiini, klaritromütsiini või nefasodooni samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Mõõdukad/nõrgad CYP 3A4 inhibiitorid

Erütromütsiin
Erütromütsiin, suukaudne makroliid, võib indutseerida pöörduvate tippude tahhükardia (*torsades de pointes)* teket ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erütromütsiini korduv manustamine (500 mg kolm korda ööpäevas 10 päeva vältel) põhjustas dronedarooni süsteemse saadavuse suurenemist 3,8 korda püsikontsentratsioonil.

Kaltsiumikanali blokaatorid
Kaltsiumikanali blokaatorid diltiaseem ja verapamiil on CYP 3A4 substraadid ja/või mõõdukad inhibiitorid. Lisaks sellele on võimalik verapamiili ja diltiaseemi farmakodünaamiline koostoime dronedarooniga nende südame löögisagedust langetavate omaduste tõttu.
Korduvalt manustatud diltiaseem (240 mg kaks korda ööpäevas), verapamiil (240 mg üks kord ööpäevas) ja nifedipiin (20 mg kaks korda ööpäevas) suurendasid dronedarooni süsteemset saadavust vastavalt 1,7, 1,4 ja 1,2 korda. Kaltsiumikanali blokaatorite süsteemne saadavus suurenes samuti dronedarooni (400 mg kaks korda ööpäevas) mõjul: verapamiilil 1,4 korda ja nisoldipiinil 1,5 korda. Kliinilistes uuringutes sai 13% patsientidest kaltsiumikanali blokaatoreid samaaegselt dronedarooniga. Hüpotensiooni, bradükardia ja südamepuudulikkuse risk ei suurenenud.
Üldiselt peab farmakokineetilise koostoime ja võimaliku farmakodünaamilise koostoime tõttu siinussõlmele ja atrioventrikulaarsõlmele pärssivalt mõjuvaid kaltsiumikanali blokaatoreid (verapamiil, diltiaseem) kasutama koos dronedarooniga ettevaatlikult. Nende ravimite algannus peab olema madal ja seda võib suuremaks tiitrida ainult pärast EKG hindamist. Patsientidel, kes ravi alustamisel dronedarooniga juba manustavad kaltsiumikanali blokaatoreid, peab tegema EKG ja vajadusel kohandama kaltsiumikanali blokaatori annust (vt lõik 4.4).

Teised CYP 3A4 mõõdukad/nõrgad inhibiitorid
Teised CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid suurendavad tõenäoliselt samuti dronedarooni süsteemset saadavust.

CYP 3A4 indutseerijad
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) vähendas dronedarooni süsteemset saadavust 80% võrra, avaldamata suuremat mõju selle aktiivse metaboliidi süsteemsele saadavusele. Seetõttu ei soovitata samaaegselt manustada rifampitsiini ja teisi CYP 3A4 tugevatoimelisi indutseerijaid, nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin või naistepuna ürt, sest need vähendavad dronedarooni süsteemset saadavust.

MAO inhibiitorid
MAO soodustas dronedarooni aktiivse metaboliidi metabolismi *in vitro* uuringus. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Dronedarooni mõju teistele ravimitele

Koostoimed CYP 3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega

Dabigatraan
Dabigatraaneteksilaadi manustamisel 150 mg üks kord ööpäevas koos dronedarooniga 400 mg kaks korda ööpäevas suurenesid dabigatraani kontsentratsioonikõvera alune pindala 24 tunni jooksul (AUC_{0-24}) ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) vastavalt 100% ja 70%. Nende ravimite koosmanustamise kohta kodade virvendusega patsientidele ei ole kliinilisi andmeid. Nende koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Statiinid
Dronedaroon võib suurendada CYP 3A4 ja/või P-gp substraadiks olevate statiinide süsteemset saadavust. Dronedaroon (400 mg kaks korda ööpäevas) suurendas simvastatiini ja simvastatiinhappe süsteemset saadavust vastavalt 4 ja 2 korda. Eeldatavasti võib dronedaroon suurendada ka lovastatiini ja atorvastatiini süsteemset saadavust samas vahemikus kui simvastatiinhappe puhul. Dronedarooni ja atorvastatiini vahel on nõrk koostoime (mille tulemusena atorvastatiini süsteemne saadavus suurenes 1,7 korda). Dronedarooni ja OATP poolt transporditavate statiinide, nt rosuvastatiini vahel on nõrk koostoime (mille tulemusel suurenes rosuvastatiini süsteemne saadavus keskmiselt 1,4 korda). Kliinilistes uuringutes ei saadud tõendeid ohutusprobleemidele dronedarooni manustamisel koos CYP 3A4 vahendusel metaboliseeruvate statiinidega. Statiinide (eriti simvastatiin) kasutamisel kombinatsioonis dronedarooniga on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest ning seetõttu tuleb statiinide samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik.
Peab kaaluma statiinide väiksemat algannust ja säilitusannust vastavuses soovitustega statiinide ravimi omaduste kokkuvõtetes ning patsiente peab jälgima lihastoksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.4).

Kaltsiumikanali blokaatorid
Dronedarooni koostoimet kaltsiumikanali blokaatoritega on kirjeldatud eespool (vt lõik 4.4).

Immunosupressandid
Dronedaroon võib suurendada immunosupressantide (takroliimus, siroliimus, everoliimus ja tsüklosporiin) kontsentratsiooni vereplasmas. Koosmanustamisel dronedarooniga on soovitatav jälgida nende kontsentratsiooni vereplasmas ja vajadusel kohandada annust.

Suukaudsed kontratseptiivid
Tervetel isikutel, kes said dronedarooni (800 mg kaks korda ööpäevas) samaaegselt suukaudsete kontratseptiividega, ei täheldatud etinüülestradiooli ja levonorgestreeli taseme langust.

Koostoimed CYP 2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega: beetablokaatorid, antidepressandid

Beetablokaatorid
Enne ravi alustamist dronedarooniga tuleb ravi sotalooliga lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.3). CYP 2D6 vahendusel metaboliseeruvate beetablokaatorite süsteemne saadavus võib dronedarooni mõjul tõusta. Lisaks on võimalik beetablokaatorite farmakodünaamiline koostoime dronedarooniga. 800 mg dronedarooni ööpäevas suurendas metoprolooli süsteemset saadavust 1,6 korda ja propranoloolil 1,3 korda (st palju vähem kui vähese ja väljendunud CYP 2D6 metabolismiga isikute vaheline 6-kordne erinevus). Kliinilistes uuringutes täheldati bradükardiat sagedamini dronedarooni koosmanustamisel beetablokaatoritega.
Farmakokineetilise koostoime ja võimaliku farmakodünaamilise koostoime tõttu peab olema ettevaatlik, kasutades beetablokaatoreid samaaegselt dronedarooniga. Nende ravimite algannus peab olema madal ja seda võib suuremaks tiitrida ainult pärast EKG hindamist. Patsientidel, kes ravi alustamisel dronedarooniga juba võtavad beetablokaatoreid, peab tegema EKG ja vajadusel kohandama beetablokaatori annust (vt lõik 4.4).

Antidepressandid
Dronedaroon on inimese CYP 2D6 nõrk inhibiitor ja piiratud koostoime CYP 2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega on ootuspärane.

Koostoimed P-gp substraadiga

Digoksiin
Dronedaroon (400 mg kaks korda ööpäevas) suurendas digoksiini süsteemset saadavust 2,5 korda, pärssides P-gp transporterit. Lisaks on võimalik digitaalise farmakodünaamiline koostoime dronedarooniga. Võimalik on sünergistlik toime südame löögisagedusele ja atrio-ventrikulaarsele juhtivusele. Kliinilistes uuringutes täheldati digitaalise taseme tõusu ja digitaalise toksilisusele viitavaid seedetrakti häireid, kui dronedarooni manustati koos digitaalisega.
Digoksiini annust peab vähendama ligikaudu 50%, digoksiini taset seerumis peab hoolikalt jälgima ning soovitatav on kliiniline jälgimine ja elektrokardiogramm.

Koostoimed CYP 3A4 ja P-gp vahendusel metaboliseeruvate ravimitega

Rivaroksabaan
Dronedaroon suurendab tõenäoliselt rivaroksabaani (CYP 3A4 ja P-gp substraat) süsteemset saadavust ja seetõttu võib koosmanustamine suurendada veritsusriski. Rivaroksabaani ja dronedarooni koosmanustamine ei ole soovitatav.

Apiksabaan
Dronedaroon võib suurendada apiksabaani (CYP 3A4 ja P-gp substraat) süsteemset saadavust. Samaaegsel manustamisel ravimitega, mis ei ole CYP 3A4 ega ka P-gp tugevatoimelised inhibiitorid, nt dronedarooniga, ei ole apiksabaani annuse kohandamine siiski vajalik.

Edoksabaan
In vivo uuringutes suurenes edoksabaani (CYP 3A4 ja P-gp substraat) süsteemne saadavus koosmanustamisel dronedarooniga. Edoksabaani annust tuleks vähendada vastavalt edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtte soovitustele.

Koostoimed varfariini ja losartaaniga (CYP 2C9 substraadid)

Varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid
Dronedaroon (600 mg kaks korda ööpäevas) suurendas S-varfariini süsteemset saadavust 1,2 korda, mõjutamata R-varfariini ja suurendades INR-i (*International Normalized Ratio*) ainult 1,07 korda. Suukaudseid antikoagulante võtvatel patsientidel täheldati kliiniliselt olulisi INR-i tõuse (≥ 5) tavaliselt 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist dronedarooniga. Seetõttu tuleb K-vitamiini antagonistidega ravitavatel patsientidel pärast ravi alustamist dronedarooniga hoolikalt jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR), vastavalt nende ravimite omaduste kokkuvõtetele.

Losartaan ja teised angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)
Dronedarooni ja losartaani vahelist koostoimet ei täheldatud ning koostoimed teiste angiotensiin II retseptori blokaatoritega ei ole ootuspärased.

Koostoime teofülliiniga (CYP 1A2 substraat)
400 mg dronedarooni kaks korda ööpäevas ei suurenda teofülliini süsteemset saadavust tasakaalukontsentratsiooni korral.

Koostoime metformiiniga (OCT1 ja OCT2 substraat)
Dronedarooni ja OCT1 ja OCT2 substraadi, metformiini vahelist koostoimet ei ole täheldatud.

Koostoime omeprasooliga (CYP 2C19 substraat)
Dronedaroon ei mõjuta CYP 2C19 substraadi, omeprasooli farmakokineetikat.

Koostoime klopidogreeliga
Dronedaroon ei mõjuta klopidogreeli ja selle aktiivsete metaboliitide farmakokineetikat.

Muu informatsioon
Pantoprasool (40 mg üks kord ööpäevas), mis tõstab mao pH-d ilma mingi toimeta tsütokroomile P450, ei mõjutanud märkimisväärselt dronedarooni farmakokineetikat.

Greipfruudi mahl (CYP 3A4 inhibiitor)

Greipfruudi mahla korduvad annused 300 ml kolm korda ööpäevas suurendasid dronedarooni süsteemset saadavust 3 korda. Seetõttu peab patsiente hoiatama vajadusest vältida greipfruudi mahla sisaldavate jookide tarbimist ravi ajal dronedarooniga (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsed naised ja rasedus

Dronedarooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratult. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).
MULTAQ'it ei soovitata raseduse ajal ning rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada kas dronedaroon ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et dronedaroon ja selle metaboliidid erituvad piima. Ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Tuleb teha otsus, kas katkestada imetamine või ravi MULTAQ'iga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Dronedaroon ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MULTAQ'il ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimed, nt väsimus, võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Loomulike faktorite, nt sugupoole või vanuse mõju hindamine mistahes raviaegsete kõrvaltoimete tekkesagedusele näitas (naissoost patsientidel) sugupoole koosmõju mistahes kõrvaltoimete tekkesagedusega ja tõsiste kõrvaltoimete tekkesagedusega.

Kliinilistes uuringutes katkestati ravi enneaegselt kõrvaltoimete tõttu 11,8% dronedarooniga ravitud patsientidest ja 7,7% platseebot saanud patsientidest. Kõige sagedasemaks dronedarooniga ravi katkestamise põhjuseks olid seedetrakti häired (3,2% patsientidest *versus* 1,8% platseeborühmas).

Dronedarooni manustamisel 400 mg kaks korda ööpäevas olid 5 uuringus kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks diarröa (9%), iiveldus (5%) ja oksendamine (2%), kurnatus ja asteenia (7%).

Kõrvaltoimete tabel

Dronedarooni ohutusprofiil, manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas kodade virvenduse (AF) või kodade laperdusega (*atrial flutter*; AFL) patsientidele, põhineb 5 platseebokontrolliga uuringul, milles osales juhuslikustatult 6285 patsienti (3282 patsiendile manustati dronedarooni 400 mg kaks korda ööpäevas ja 2875 said platseebot). Ravi keskmine kestus kõikide uuringute kohta oli 13 kuud. ATHENA uuringus oli maksimaalne jälgimisperiood 30 kuud. Teatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka turuletulekujärgselt.
Kõrvaltoimed esitatuna organsüsteemi klasside kaupa:
Sagedused on määratletud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	**Väga sage** (≥1/10)	**Sage** (≥1/100 kuni <1/10)	**Aeg-ajalt** (≥1/1000 kuni <1/100)	**Harv** (≥1/10,000 kuni <1/1,000)
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktilised reaktsioonid, sh angioödeem
Närvisüsteemi häired			Düsgeusia	Ageusia
Südame häired	Südame paispuudulikkus (vt allpool)	Bradükardia (vt lõigud 4.3 ja 4.4)		
Vaskulaarsed häired				Vaskuliit, sh leukotsütoklastiline vaskuliit
Respiratoorsed,			Interstitsiaalne	

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10,000 kuni <1/1,000)
rindkere ja mediastiinumi häired			kopsuhaigus, k.a pneumoniit ja kopsufibroos (vt allpool)	
Seedetrakti häired		Diarröa Oksendamine Iiveldus Kõhuvalud Düspepsia		
Maksa ja sapiteede häired		Maksatalitluse näitajate normist kõrvalekalded		Hepatotsellulaarne maksakahjustus, sh eluohtlik äge maksapuudulikkus (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööbed (k.a. generaliseerunud, makulaarne, makulo-papulaarne) Pruritus	Erüteemid (k.a. erüteem ja erütematoosne lööve) Ekseem Fotosensitiivsus-reaktsioon Allergiline dermatiit Dermatiit	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus Asteenia		
Uuringud	Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine* QTc Bazett pikenemine #			

* ≥ 10% viis päeva pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4)
# > 450 msek meestel; > 470 msek naistel (vt lõik 4.4)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame paispuudulikkus
5 platseebokontrolliga uuringus oli südame paispuudulikkuse esinemissagedus dronedarooni rühmas võrreldav platseeborühmaga (väga sageli, 11,2% vs 10,9%). Seda esinemissagedust tuleb käsitleda südame paispuudulikkuse kõrgema esinemissageduse kontekstis kodade virvendusega patsientidel. Südame paispuudulikkuse juhtudest on teatatud ka turuletulekujärgselt (teadmata esinemissagedus; vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus, k.a pneumoniit ja kopsufibroos
Viies platseebokontrolliga uuringus oli kopsukõrvaltoimeid 0,6% patsientidest dronedarooni rühmas ja 0,8% patsientidest platseeborühmas. Turustusjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtumitest, k.a pneumoniit ja kopsufibroos (teadmata esinemissagedus). Mitmed patsiendid olid eelnevalt saanud ravi amiodarooniga (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral jälgige patsiendi südamerütmi ja vererõhku. Ravi peab olema toetav ja põhinema sümptomitel.

Ei ole teada, kas dronedarooni ja/või selle metaboliite saab eemaldada dialüüsil (hemodialüüs, peritoneaaldialüüs või hemofiltratsioon).

Spetsiifiline vastumürk puudub. Üleannustamise ravi peab olema toetav ja suunatud sümptomite leevendamisele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste ravi, III klassi antiarütmikumid, ATC-kood: C01BD07

Toimemehhanism

Loomadel hoiab dronedaroon ära kodade virvenduse või taastab normaalse siinusrütmi, sõltuvalt kasutatavast mudelist. See hoiab ära ka ventrikulaarse tahhükardia ja vatsakeste virvenduse mitmetes loommudelites. Need toimed tulenevad tõenäoliselt elektrofüsioloogilistest omadustest, mis kuuluvad kõiki nelja Vaughan-Williams klassi. Dronedaroon on mitmekanaliline blokaator, mis pärsib kaaliumi ioonkanaleid (k.a. IK(Ach), IKur, IKr, IKs) ning pikendab seeläbi südame aktsioonipotentsiaali ja refraktaarperioodi kestust (III klass). See pärsib ka naatriumi ioonkanaleid (Ib klass) ja kaltsiumi ioonkanaleid (IV klass). See on ka mittekonkureerivalt antiadrenergiline (II klass).

Farmakodünaamilised omadused

Loommudelites aeglustab dronedaroon südame löögisagedust. See pikendab Wenckebach'i tsükli kestust ning AH-, PQ-, QT- intervalle, avaldamata märkimisväärset mõju või pikendades vähesel määral QTc-intervalli, muutmata HV- ja QRS- intervalle. See pikendab efektiivset refraktaarperioodi kodades ja atrioventrikulaarsõlmes; ventrikulaarne ERP pikenes vähesel määral minimaalse sageduse pöördsõltuvuse astmega.
Dronedaroon langetab arteriaalset vererõhku ja südamelihase kontraktiilsust (dP/dt max) ilma vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni muutumiseta ning vähendab südamelihase hapnikutarbimist.
Dronedaroonil on vasodilatatoorsed omadused pärgarterites (seoses lämmastikoksiid-juhtetee aktivatsiooniga) ja perifeersetes arterites.
Dronedaroon avaldab kaudset antiadrenergilist toimet ja toimib adrenergilise stimulatsiooni osalise antagonistina. See vähendab alfa-adrenergilist vererõhu vastust epinefriinile ning beeta1 ja beeta2 vastust isoproterenoolile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kodade virvendusega seotud hospitaliseerimisriski vähenemine
Dronedarooni efektiivsus kodade virvendusega seotud hospitaliseerimisriski vähendamisel leidis tõestamist kodade virvendusega ja varasema kodade virvendusega ning riskifaktoritega patsientidel mitmekeskuselises, rahvusvahelises, topeltpimemeetodil teostatud, juhuslikustatud, platseebokontrolliga uuringus ATHENA.

Patsientidel pidi olema vähemalt üks riskifaktor (k.a. vanus, hüpertensioon, diabeet, eelnev tserebrovaskulaarne haigusjuht, vasaku südamekoja läbimõõt ≥50 mm või LVEF < 0,40) koos AF/AFL-iga ja siinusrütm, mõlemad dokumenteeritud viimase 6 kuu jooksul. 4 juhuslikustamiseelse nädala jooksul amiodarooniga ravitud patsiente ei kaasatud. Patsientidel võis olla AF/AFL või siinusrütm spontaanse konversiooni või meditsiinilise manipulatsiooni tulemusel.

Juhuslikustati neli tuhat kuussada kakskümmend kaheksa (4628) patsienti, kes said maksimaalselt kuni 30 kuud (jälgimisperioodi mediaan 22 kuud) kas dronedarooni 400 mg kaks korda ööpäevas (2301 patsienti) või platseebot (2327 patsienti) lisaks tavapärasele ravile, mille hulka kuulusid beetablokaatorid (71%), AKE-inhibiitorid või ARB-id (69%), digitaalis (14%), kaltsiumikanali blokaatorid (14%), statiinid (39%), suukaudsed antikoagulandid (60%), trombotsüütide agregatsiooni vastane püsiravi (6%)ja/või diureetikumid (54%).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese hospitaliseerimiseni kardiovaskulaarsetel põhjustel või surm mistahes põhjusel.
Patsientide vanus oli vahemikus 23 kuni 97 aastat ja 42% olid vanemad kui 75 aastat. Nelikümmend seitse protsenti (47%) patsientidest olid naised ning enamus neist europiidsest rassist (89%).

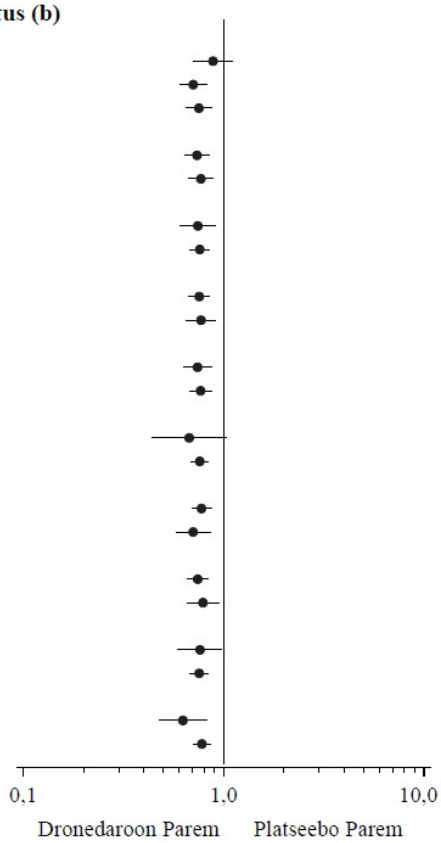
Enamusel oli hüpertensioon (86%) ja strukturaalne südamehaigus (60%, k.a. pärgarterite haigus 30%; südame paispuudulikkus (CHF): 30% ; LVEF < 45%: 12%).
Kahekümne viiel protsendil (25%) oli lähteseisundis kodade virvendusega.

Dronedaroon vähendas kardiovaskulaarse hospitaliseerimise või mistahes põhjusel surma sagedust platseeboga võrreldes 24,2% võrra (p < 0,0001).

Kardiovaskulaarse hospitaliseerimise või mistahes põhjusel surma vähenemine ilmnes samavõrra kõigis alagruppides, sõltumata lähtenäitajatest või ravimitest (AKE-inhibiitorid või ARB-d; beetablokaatorid, digitaalis, statiinid, kaltsiumikanali blokaatorid, diureetikumid, vt joonis1).

Joonis 1 – esimese kardiovaskulaarse hospitaliseerimise või mistahes põhjusel surma suhteline risk (dronedaroon 400 mg kaks korda ööpäevas *versus* platseebo).

Näitaja	N	RR [95% CI] (a)	P väärtus (b)
Iga (aastad)			
<65	873	0,89 [0,71;1,11]	
[65-75]	1830	0,71 [0,60;0,83]	
>=75	1925	0,75 [0,65;0,87]	0,27
Sugu			
Mees	2459	0,74 [0,64;0,85]	
Naine	2169	0,77 [0,67;0,89]	0,65
AF/AFL olemasolu			
Yes	1155	0,74 [0.61;0,91]	
No	3473	0,76 [0.68;0,85]	0,85
Strukturaalne südamehaigus			
Yes	2732	0,76 [0,67;0,85]	
Ei	1853	0,77 [0,65;0,92]	0,85
LVEF<35% or NYHA>=klass I			
Jah	1417	0,74 [0,63;0,87]	
Ei	3146	0,77 [0,68;0,87]	0,71
LVEF(%)			
<35	179	0.68 [0,44;1,03]	
>=35	4365	0.76 [0,69;0,84]	0,58
Beetablokaatorid			
Jah	3269	0.78 [0,69;0,87]	
Ei	1359	0.71 [0,58;0,86]	0,41
AKE või kõik retseptorantagonistid			
Jah	3216	0,74 [0,66;0,83]	
Ei	1412	0,79 [0,66;0,95]	0,59
Digitaalis			
Jah	629	0,76 [0,59;0,98]	
Ei	3999	0,76 [0,68;0,84]	0,96
Kaltsiumikanali blokaatorid (c)			
Jah	638	0,63 [0,48;0,82]	
Ei	3990	0,78 [0,70;0,87]	0,15



a määratud Cox regressioonimudelis
b P väärtus lähtenäitajate ja ravi vahelisele koostoimele Cox regressioonimudeli põhjal
c südame löögisagedust aeglustava toimega kaltsiumikanali blokaatorid piiratud diltiaseemi, verapamiili ja bepridiiliga

Kardiovaskulaarse hospitaliseerimise sageduse osas saavutati samaväärne tulemus riski vähenemisena 25,5% ($p < 0,0001$).
Uuringu käigus oli mistahes põhjusel surmade arv dronedarooni ja platseebogrupis võrreldav (vastavalt 116/2301 ja 139/2327).

Siinusrütmi säilitamine
EURIDIS ja ADONIS uuringutes juhuslikustati kokku 1237 patsienti eelneva kodade virvenduse (AF) või kodade laperdusega (AFL) episoodiga saama ambulatoorselt ravi dronedarooniga 400 mg kaks korda ööpäevas (n = 828) või platseebot (n = 409) lisaks tavapärasele ravile (k.a. suukaudsed antikoagulandid, beetablokaatorid, AKE-inhibiitorid või ARB-d, püsiravi trombotsüütide agregatsiooni vastu, diureetikumid, statiinid, digitaalis ja kaltsiumikanali blokaatorid). Patsientidel oli vähemalt üks eelnev EKG-s dokumenteeritud AF/AFL episood viimase kolme kuu jooksul ja siinusrütm vähemalt ühe tunni vältel ning neid jälgiti 12 kuud. Amiodarooni võtvatel patsientidel tehti EKG ligikaudu 4 tundi pärast esimest manustamist, et kindlaks teha head ravimtaluvust. Teiste antiarütmikute manustamine tuli lõpetada vähemalt 5 plasma poolväärtusaega varem enne esimest manustamist.
Patsientide vanus oli vahemikus 20 kuni 88 aastat, enamus europiidsest rassist (97%), mehed (69%). Sagedaseimad kaasuvad haigused olid hüpertensioon (56,8%) ja strukturaalne südamehaigus (41,5%) k.a. pärgarterite haigus (21,8%).

EURIDIS ja ADONIS uuringute ühendatud andmetel nagu ka individuaalsete uuringute andmetel pikendas dronedaroon ühtviisi aega AF/AFL esimese taastekkeni (esmane tulemusnäitaja). Võrreldes

platseeboga vähendas dronedaroon AF/AFL esimese taastekke riski 12-kuulise uuringuperioodi vältel 25% võrra (p = 0,00007). Aja mediaan juhuslikustamisest kuni AF/AFL esimese taastekkeni oli dronedarooni rühmas 116 päeva, mis on 2,2 korda pikem kui platseeborühmas (53 päeva).

DIONYSOS uuring võrdles dronedarooni (400 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust amiodarooniga (600 mg ööpäevas 28 päeva, seejärel 200 mg ööpäevas) 6 kuu vältel. Juhuslikustati kokku 504 patsienti kodade dokumenteeritud virvendusega, kellest 249 manustasid dronedarooni ja 255 manustasid amiodarooni. 49% patsientidest vanusevahemikus 28...90 aastat olid vanemad kui 65 aastat. Esmase tulemusnäitaja (määratletud kui kodade virvenduse esimene taasteke, uuringuravimi enneaegne katkestamine talumatuse või toime puudumise tõttu 12 kuu vältel) esinemissagedus oli dronedarooni rühmas 75% ja amiodarooni rühmas 59% (riskide suhe =1,59, logaritmilise astaktesti p väärtus < 0,0001). Kodade virvendus tekkis uuesti vastavalt 63,5% *versus* 42%. Kodade virvenduse taasteke (k.a. konversiooni puudumine) oli sagedasem dronedarooni rühmas, samal ajal kui ravi katkestamine talumatuse tõttu oli sagedasem amiodarooni rühmas. Esmase ohutuse tulemusnäitajana määratletud kilpnäärme, maksa, kopsu, neuroloogiliste, naha, silma või seedetrakti spetsiifiliste nähtude või mistahes kõrvalnähu tõttu ravi enneaegse katkestamise esinemissagedus vähenes dronedarooni rühmas 20%, võrreldes amiodarooni rühmaga (p = 0,129). Juhtivaks oli kilpnäärme ja neuroloogiliste nähtude oluline vähenemine, suundumus naha ja silmanähtude vähenemisele ning harvem ravi enneaegne katkestamine võrreldes amiodarooni rühmaga.
Dronedarooni rühmas täheldati rohkem seedetrakti kõrvalnähte, peamiselt diarröad (12,9% *versus* 5,1%).

Patsiendid sümptomaatilise südamepuudulikkusega rahuolekus või minimaalsel pingutusel eelneva kuu vältel või kes hospitaliseeriti eelneval kuul südamepuudulikkuse tõttu.
ANDROMEDA uuring hõlmas 627 patsienti vasaku vatsakese düsfunktsiooniga, kes hospitaliseeriti äsja tekkinud või halvenenud südamepuudulikkuse tõttu ning kellel oli vähemalt üks hingeldusepisood rahuolekus või minimaalsel koormusel (NYHA III või IV klass) või paroksüsmaalne öine düspnoe. 68% patsientidest vanusevahemikus 27...96 aastat olid vanemad kui 65 aastat. Uuring lõpetati enneaegselt seoses dronedarooni rühmas täheldatud tasakaalustamatu suremusega (n = 25 *versus* 12 (platseebo), p = 0,027; vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Püsiva kodade virvendusega patsiendid
PALLAS oli juhuslikustatud platseebokontrolliga uuring standardravile annuses 400 mg kaks korda päevas lisatud dronedarooni kliinilise kasu hindamiseks püsiva kodade virvenduse ja kaasuvate ohuteguritega patsientidel (südame paispuudulikkusega patsiendid ~ 69%; südame isheemiatõbi ~ 41%; eelnev insult või TIA ~ 27%; LVEF ≤40% ~ 20,7%; patsiendid vanuses ≥75 a hüpertensiooni ja suhkurtõvega ~ 18%). Uuring lõpetati enneaegselt pärast 3149 patsiendi juhuslikustamist (platseebo=1577; dronedaroon=1572), seoses oluliselt suurenenud südamepuudulikkuse (platseebo=33; dronedaroon=80; HR=2,49 (1,66…3,74)), insuldi (platseebo=8; dronedaroon=17; HR=2,14 (0,92…4,96)) ja suremusega südame-veresoonkonnaga seotud põhjustel (platseebo=6; dronedaroon=15; HR=2,53 (0,98…6,53)), vt lõigud 4.3 ja 4.4.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist täis kõhu korral imendub dronedaroon hästi (vähemalt 70%). Süsteemsele ringlusele eelneva esmasringluse käigus aset leidva metabolismi tõttu on (toiduga manustatud) dronedarooni absoluutne biosaadavus siiski 15%. Manustamine koos toiduga suurendab dronedarooni biosaadavust keskmiselt 2 kuni 4 korda. Pärast suukaudset manustamist täis kõhu korral saavutatakse dronedarooni ja selle aktiivse metaboliidi (N-debutüülmetaoboliidi) maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas 3 kuni 6 tunniga. Korduval manustamisel annuses 400 mg kaks korda ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 4 kuni 8 ravipäevaga ja dronedarooni akumulatsioonimäär on vahemikus 2,6 kuni 4,5. Dronedarooni C_{max} tasakaalukontsentratsiooni korral on keskmiselt 84...147 ng/ml peamise N-debutüülmetaboliidi süsteemne saadavus on samaväärne lähteühendi omaga. Dronedarooni ja selle N-debutüülmetaboliidi farmakokineetika lahkneb mõlema

puhul mõõdukalt annusvastavusest: annuse 2-kordse suurendamise tulemusel tõusevad C_{max} ja AUC 2,5 kuni 3 korda.

Jaotumine

Dronedaroon ja N-debutüülmetaboliit seonduvad plasmavalkudega *in vitro* vastavalt 99,7% ja 98,5% ja mittesatureerivalt. Mõlemad ühendid seonduvad peamiselt albumiiniga. Pärast intravenoosset manustamist on jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral (Vss) vahemikus1200 l kuni 1400 l.

Biotransformatsioon

Dronedaroon metaboliseerub suurel määral peamiselt CYP 3A4 vahendusel (vt lõik 4.5). Peamine metaboolne rada hõlmab N-debutüleerimist peamiseks tsirkuleerivaks aktiivseks metaboliidiks, millele järgneb oksüdatsioon, oksüdatiivne demineerimine inaktiivseks propanoidhappemetaboliidiks ja seejärel oksüdatsioon ja otsene oksüdatsioon. Monoamiini oksüdaasid soodustavad osaliselt dronedarooni aktiivse metaboliidi metabolismi (vt lõik 4.5).
N-debutüülmetaboliidil on farmakodünaamiline aktiivsus, kuid see on 3 kuni 10 korda nõrgem kui dronedaroon. See metaboliit toetab dronedarooni farmakoloogilist aktiivsust inimesel.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 6% märgistatud annusest uriiniga peamiselt metaboliitidena (ravimit muutumatul kujul uriiniga ei eritu) ja 84% eritub peamiselt metaboliitidena roojaga. Pärast intravenoosset manustamist on dronedarooni kliirens vereplasmast vahemikus 130 kuni 150 l/h. Dronedarooni lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 25...30 tundi ja selle N-debutüülmetaboliidil ligikaudu 20...25 tundi. Patsientidel elimineeruvad dronedaroon ja selle metaboliit vereplasmast täielikult 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu annuses 400 mg kaks korda ööpäevas.

Erirühmad

Dronedarooni farmakokineetika on kodade virvendusega patsientidel kooskõlas tervete isikute omaga. Sugu, vanus ja kehakaal on dronedarooni farmakokineetikat mõjutavad faktorid. Igal neist faktoritest on piiratud mõju dronedarooni farmakokineetikale.

Sugu
Naispatsientidel dronedarooni ja N-debutüülmetaboliidi süsteemne saadavus keskmiselt 1,3 kuni 1,9 korda kõrgemad kui meespatsientidel.

Eakad
Dronedarooni kliinilistes uuringutes osalenud uuringusubjektidest oli 73% 65-aastased ja vanemad ning 34% 75-aastased ja vanemad. 65-aastastel ja vanematel patsientidel on dronedarooni süsteemne saadavus 23% kõrgem kui kuni 65-aastastel.

Maksakahjustus
Mõõduka maksakahjustusega isikutel suurenes seondumata dronedarooni süsteemne saadavus 2 korda. N-debutüülmetaboliidi keskmine süsteemne saadavus vähenes 47% võrra (vt lõik 4.2). Tõsise maksakahjustuse mõju dronedarooni farmakokineetikale ei ole hinnatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus
Neerukahjustuse mõju dronedarooni farmakokineetikale ei ole spetsiifilise uuringuga hinnatud. Eeldatavasti ei muuda neerukahjustus dronedarooni farmakokineetikat, sest ravim ei eritu uriiniga muutumatul kujul ja ainult ligikaudu 6% manustatud annusest eritus uriiniga metaboliitidena (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühe *in vivo* hiirte mikrotuumakese katse ja nelja *in vitro* katse alusel ei olnud dronedaroonil genotoksilisi toimeid.
2-aastastes kartsinogeensuse uuringutes oli suurim 24 kuu vältel manustatud dronedarooni annus rottidel 70 mg/kg/ööpäev ja hiirtel 300 mg/kg/ööpäev.
Täheldati emashiirte rinnanäärme kasvajate, hiirte histiotsütaarsete kasvajate ja rottide mesenteriaalsete lümfisõlmede hemangioomide esinemissageduse tõusu, mis kõik ilmnesid ainult maksimaalse katseannuse korral (vastab 5...10-kordsele süsteemsele saadavusele, võrreldes inimese terapeutilise annusega). Hemangioomid on prekantseroossed muutused ega transformeeru pahaloomulisteks hemangiosarkoomideks ei loomadel ega inimesel. Ühtki nimetatud leidudest ei peeta inimese puhul oluliseks.

Kroonilise toksilisuse uuringutes täheldati kerget pöörduvat fosfolipidoosi (lipiid-täitunud, nn vahutavate, makrofaagide akumulatsioon) mesenteriaalsetes lümfisõlmedes peamiselt rottidel. Seda toimet peetakse liigispetsiifiliseks ja inimese puhul mitteoluliseks.

Dronedarooni suured annused mõjutasid märkimisväärselt rottide embrüo-fetaalset arengut, sh suurendasid implantatsioonijärgset tiinuse katkemist, loote ja platsenta kaalu langust ning välimisi, vistseraalseid ja skeleti väärarenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu
Hüpromelloos (E464)
Maisitärklis
Krospovidoon (E1202)
Poloksameer 407
Laktoosmonohüdraat
Kolloidne veevaba räni
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate
Hüpromelloos (E464)
Makrogool 6000
Titaandioksiid (E171)
Karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- Läbipaistmatus PVC/alumiiniumblisterpakendis on 20, 50 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti

- Läbipaistmatus üheannuselises PVC/alumiiniumblisterpakendis on 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/591/001 – karbis 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/591/002 – karbis 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/591/003 – karbis 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/591/004 – karbis 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. november 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mistahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama, et tervishoiutöötajad, kes kavatsevad MULTAQ'it välja kirjutada või väljastada, varustatakse ravimi omaduste kokkuvõtte kõige värskema versiooniga ning MULTAQ'i väljakirjutamisjuhisega või saavad neile juurdepääsu.
MULTAQ'i väljakirjutamisjuhise sisu ja formaat koos kommunikatsiooni- ja distributsiooniplaaniga tuleb kooskõlastada iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega enne ravimi turuletoomist.

Täiendavad riskivähendusmeetmed hõlmavad teavet järgmiste riskide kohta:

- südamepuudulikkus (k.a kasutamine patsientidel, kellel on ebastabiilne hemodünaamiline seisund, kaasuv või varasem südamepuudulikkus, südame vasaku vatsakese süstoolne talitlushäire, prerenaalne asoteemia);
- püsiv kodade virvendus, mis on määratletud kui kodade virvendus kestusega ≥6 kuud (või teadmata kestusega) ning arst ei kavatse enam üritada siinusrütmi taastamist;
- interstitsiaalne kopsuhaigus;
- hepatotoksilisus.

Teavitusmaterjal juhendab ravimi väljakirjutajat

- sõeluma patsiente enne ravimi väljakirjutamist järgneva põhjal:
  - vastunäidustus püsiva kodade virvenduse näol;
  - vastunäidustus kaasuva või anamneesis oleva südamepuudulikkuse või südame vasaku vatsakese süstoolse talitlushäire näol;
  - ravimite koostoimete vältimine;
  - ravi ohutus maksale, neerudele ja kopsudele;
- jälgima patsiente ravi ajal ning vajadusel ravi lõpetamine dronedarooniga:
  - EKG;
  - südame kliinilised sümptomid;
  - maksa, kopsude, hüübivuse ja neerutalitluse uuringud;
- nõustama patsiente:
  - koolitamine sümptomite osas;
  - vajadus teavitada kõrvaltoimetest.

Väljakirjutamisjuhis peab kajastama teavet, mis aitab arstil otsustada, kas patsienti võib ravida MULTAQ'iga ning kas patsiendi ravi jääb vastavusse ravimi omaduste kokkuvõttega.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MULTAQ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dronedaronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 400 mg dronedarooni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Täiendav info vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/591/001 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/591/002 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/591/003 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/591/004 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MULTAQ 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MULTAQ 400 mg tabletid
dronedaronum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MULTAQ 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dronedaroon

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MULTAQ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MULTAQ'i võtmist
3. Kuidas MULTAQ'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MULTAQ'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MULTAQ ja milleks seda kasutatakse

MULTAQ sisaldab toimeainet, mille nimi on dronedaroon. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antiarütmikumideks ning mis aitavad reguleerida teie südamerütmi.

MULTAQ'it kasutatakse, kui teil on probleeme südamerütmiga (teie süda lööb liiga kiiresti - kodade virvendus) ja spontaanselt või kardioversiooniks nimetatava ravimeetodiga on teie südamerütm muutunud tagasi normaalseks.
MULTAQ hoiab ära teie südame rütmihäirete kordumise. MULTAQ'it kasutatakse ainult täiskasvanutel.

Teie arst kaalub kõiki olemasolevaid ravivõimalusi, enne kui määrab teile raviks MULTAQ'it.

2. Mida on vaja teada enne MULTAQ'i võtmist

MULTAQ'it ei tohi kasutada:
- kui olete dronedarooni või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on probleem südames olevate närvidega (südameblokaad). Teie süda võib lüüa väga aeglaselt või teil on pearinglus; kui teil on selle probleemi tõttu paigaldatud südamestimulaator, võite MULTAQ'it kasutada,
- kui teie süda lööb väga aeglaselt (vähem kui 50 lööki minutis),
- kui teie EKG-s (elektrokardiogramm) kajastub probleem, mida nimetatakse „pikenenud QT-aja korrigeeritud intervall" (see intervall on üle 500 millisekundi),
- kui teil on sellist tüüpi südamekodade virvendus, mida nimetatakse püsivaks (permanentseks). Püsiva kodade virvenduse korral on see kestnud pikka aega (vähemalt 6 kuud) ning on otsustatud mitte muuta teie südamerütmi kardioversiooniga tagasi normaalseks siinusrütmiks.
- kui teie vererõhk on ebastabiilne (langeb), sest see võib põhjustada ebapiisavat arteriaalset verevoolu teie elunditesse,
- kui teil on või on olnud probleem südamega, mille puhul süda ei pumpa verd organismis ringi nii nagu peaks (südamepuudulikkuseks nimetatav seisund); teil võivad olla jalgade või jalalabade tursed, hingamisraskus pikali heites või magades või hingeldus ringi liikudes,
- kui protsentuaalne vere kogus, mis väljutatakse südamest selle igakordsel kokkutõmbumisel on liiga väike (seisund, mida nimetatakse vasaku vatsakese düsfunktsiooniks),

- kui te võtsite varem amiodarooni (muu antiarütmiline ravim) ja teil oli probleeme maksa ja kopsudega,
- kui te võtate infektsioonivastaseid (k.a. seennakkuse või AIDS-i vastu), allergia, südame rütmihäirete, depressiooni, elundi siirdamise järgseid ravimeid (vt alljärgnev lõik „Muud ravimid ja MULTAQ“, millest saate rohkem teavet selle kohta, milliseid ravimeid täpselt ei tohi MULTAQ'iga koos võtta),
- kui teil on tõsine maksahaigus,
- kui teil on tõsine neeruhaigus,
- kui te võtate dabigatraani (vt allpool lõik „Muud ravimid ja MULTAQ“).

Kui mistahes ülalloetletust kehtib teie kohta, ärge võtke MULTAQ'it.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne MULTAQ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga
- kui teil on probleem, mille tulemusel on kaaliumi või magneesiumi tase teie veres madal; see probleem vajab korrigeerimist enne ravi alustamist MULTAQ'iga,
- te olete üle 75 aasta vana,
- teil on haigusseisund, mille korral südamelihast verega varustav soon jäigastub ja aheneb (südame isheemiatõbi).

Öelge oma arstile, kui MULTAQ'i võtmise ajal
- teie südamekodade virvendus muutub püsivaks ravi ajal MULTAQ'iga; te peate lõpetama MULTAQ'i võtmise,
- teil on jalgade või jalalabade tursed, hingamisraskus pikali heites või magades, hingeldus ringi liikudes või kehakaalu tõus (need on südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid),
- teavitage otsekohe oma arsti, kui teil tekib mistahes maksaprobleemi näht või sümptom järgnevatest: (kõhu-) valu mao piirkonnas või ebamugavustunne, isukaotus, iiveldus, oksendamine, naha või silmavalgete värvumine kollaseks (ikterus), ebatavaliselt tume uriin, väsimus (eriti koos eelnevalt nimetatud sümptomitega), sügelus,
- teil on hingeldus või mitteproduktiivne köha; arst kontrollib teie kopse.

Kui see kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige sellest oma arsti või apteekriga enne MULTAQ'i võtmist.

Südame-, kopsu-uuringud ja vereanalüüsid
Ravi ajal MULTAQ'iga võib teie arst teha laboratoorseid analüüse ja uuringuid teie meditsiinilise seisundi ja ravimi toime hindamiseks.
- Teie arst võib uurida teie südame elektrilist aktiivsust kasutades EKG (elektrokardiograafia) seadet.
- Enne ravi algust MULTAQ'iga ja ravi ajal määrab teie arst teile vereanalüüsid, et kontrollida teie maksatalitlust.
- Kui te võtate verehüübimist pärssivaid ravimeid nagu varfariin, võib arst määrata teile vereanalüüsi INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) taseme mõõtmiseks, et kontrollida ravimi toimet.
- Teie arst võib määrata ka muid vereanalüüse. Vereanalüüside tulemused neerutalitluse kontrollimiseks (kreatiniini tase veres) võivad MULTAQ'i mõjul muutuda. Teie arst arvestab sellega, kontrollides tasemeid teie veres ja kasutab teisi kontrollväärtusi „normaalse“ kreatiniinitaseme jaoks veres.
- Teie arst võib kontrollida teie kopse.

Mõnel juhul võib olla vajalik peatada ravi MULTAQ'iga.
Öelge kõigile isikutele, kes kontrollivad teie vereanalüüse, et te võtate MULTAQ'it.

Lapsed ja noorukid
MULTAQ ei ole soovitatav lastele ja kuni 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja MULTAQ
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.
Vastavalt teie seisundile võib arst soovitada teil võtta verehüübimise vastast ravimit.

MULTAQ ja mõned teised ravimid võivad teineteist mõjutada ja põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Teie arst võib muuta mistahes teise ravimi annust, mida te võtate.

Ühtki alljärgnevat ei tohi võtta koos MULTAQ'iga:
- teised ravimid ebaregulaarse või kiire südamerütmi kontrollimiseks, nt flekainiid, propafenoon, kinidiin, disopüramiid, dofetiliid, sotalool, amiodaroon,
- mõned seennakkuse vastased ravimid, nt ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool või posakonasool,
- mõned depressiooniravimid, mida nimetatakse tritsüklilisteks antidepressantideks,
- teatud rahustavad ravimid, mida nimetatakse fenotiasiinideks,
- bepridiil südamehaigusest tingitud valu vastu rindkeres,
- telitromütsiin, erütromütsiin või klaritromütsiin (infektsioonivastased antibiootikumid),
- terfenadiin (allergiavastane ravim),
- nefasodoon (depressioonivastane ravim),
- tsisapriid (ravim toidu ja happe tagasivoolu vastu teie maost suhu),
- ritonavir (AIDS'i vastane ravim),
- dabigatraan (ravim trombide tekke ärahoidmiseks).

Te peate ütlema oma arstile või apteekrile, kui te võtate mistahes alljärgnevat ravimit:
- teised ravimid vererõhu vastu, südamehaigusest tingitud valu vastu rindkeres või muude südameprobleemide vastased ravimid, nt verapamiil, diltiaseem, nifedipiin, metoprolool, propranolool, talinolool või digoksiin,
- mõned ravimid, mis langetavad vere kolesteroolisisaldust (nt simvastatiin, lovastatiin, atorvastatiin või rosuvastatiin),
- mõned verehüüvete tekke vastased ravimid, nt varfariin, rivaroksabaan, edoksabaan ja apiksabaan,
- mõned epilepsiaravimid, mida nimetatakse fenobarbitaal, karbamasepiin või fenütoiin,
- siroliimus, takroliimus, everoliimus ja tsüklosporiin (kasutatakse pärast elundi siirdamist),
- naistepuna ürt - taimne ravim depressiooni vastu,
- rifampitsiin – tuberkuloosi vastu.

MULTAQ koos toidu ja joogiga
Ärge jooge greipfruudi mahla ravi ajal MULTAQ'iga. See võib suurendada dronedarooni taset veres ja suurendada kõrvaltoimete tekkeohtu.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- MULTAQ ei ole soovitatav, kui te olete rase või arvate, et võite olla rase.
- Ärge võtke MULTAQ'it, kui te olete rasestumisvõimeline naine ja ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast vahendit.
- Kui te rasestute ravi ajal MULTAQ'iga, lõpetage tablettide võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga.
- Ei ole teada, kas MULTAQ eritub rinnapiima. Teie ja teie arst peate otsustama, kas võtate MULTAQ'it või imetate. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
MULTAQ üldjuhul ei mõjuta teie autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimed, nt väsimus, võivad siiski mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

MULTAQ sisaldab laktoosi.
MULTAQ sisaldab laktoosi, mis on teatud liiki suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas MULTAQ'it võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
Ravi MULTAQ'iga jälgib südamehaiguste ravis kogenud arst.

Kui teie ravis peab vahetama amiodarooni (teine ravim ebakorrapärase südamerütmi korral) MULTAQ'i vastu, annab teie arst spetsiaalsed soovitused, näiteks ravi lõpetamine amiodarooniga enne vahetust. Rääkige oma arstile kõigist ravimitest, mida kasutate.

Kui palju võtta
Tavaline annus on üks 400 mg tablett kaks korda ööpäevas. Võtke:
- üks tablett teie hommikusöögi ajal ja
- üks tablett teie õhtusöögi ajal.

Kui te arvate, et teie ravim on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Selle ravimi võtmine
Neelake tablett katki närimata alla, juues peale vett, söögikorra ajal. Tabletti ei saa jagada võrdseteks annusteks.

Kui te võtate MULTAQ'it rohkem kui ette nähtud
Võtke otsekohe ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiiniabi osakonnaga. Võtke ravimipakk endaga kaasa.

Kui te unustate MULTAQ'it võtta
Ärge võtke kahekordset annust, et vahelejäänud tabletti tasa teha. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal, kui peate seda võtma.

Kui te lõpetate MULTAQ'i võtmise
Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui olete rääkinud oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Selle ravimiga on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:
Teavitage viivitamatult oma arsti kui teil tekib mis tahes alljärgnev kõrvaltoime, te võite vajada esmaabi
Väga sage (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st)
- Probleem, mille korral teie süda ei pumpa verd kehas ringi vajalikul määral, nii hästi kui peaks (südame paispuudulikkus). Kliinilistes uuringutes täheldati seda kõrvaltoimet võrdse esinemissagedusega MULTAQ'iga ravitud ja platseebot saanud patsientidel. Nähtudeks on jalalabade või säärte turse, hingamisraskus lamavas asendis või magades, hingeldus liikumisel või kehakaalu tõus.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)
- Kõhulahtisus, oksendamine, mis ülemäärasena võib põhjustada neeruprobleeme.
- Aeglane südametegevus.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)
- Kopsupõletik (sh kopsude armistumine ja tihkenemine). Nähtudeks on hingeldus või kuiv köha.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)
- Maksaprobleemid, sh eluohtlik maksapuudulikkus. Nähtudeks on kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus, isutus, iiveldus, oksendamine, naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi), uriini ebatavaline tumenemine, jõuetus (eriti seoses eelpool nimetatud sümptomitega), sügelus.
- Allergilised reaktsioonid, sh näo-, huulte-, suu-, keele- või kõrituse.

Teised kõrvaltoimed:
Väga sage
- vereanalüüside tulemuste muutused: teie vere kreatiniinisisaldus,
- EKG (elektrokardiogrammi) muutused, mida nimetatakse QTc Bazett'i pikenemiseks.

Sage
- probleemid seedetraktis, nt seedehäired, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maovalu,
- väsimustunne,
- nahaprobleemid, nt lööve või sügelus,
- muutused vereanalüüsi tulemustes, mida kasutatakse maksatalitluse kontrolliks.

Aeg-ajalt
- teised nahaprobleemid, nt naha punetus või ekseem (punetus, sügelus, põletav tunne või villide teke),
- nahk muutub päikese suhtes tundlikumaks,
- asjade maitseomaduste muutumine.

Harva
- maitsetundlikkuse kadumine,
- veresoontepõletik (vaskuliit, sh leukotsütoklastiline vaskuliit).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MULTAQ'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mistahes nähtavaid riknemise märke (vt lõik 6).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei vaja. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MULTAQ sisaldab

- Toimeaine on dronedaroon.
  Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg dronedarooni (vesinikkloriidina).
- Abiained tableti sisus on hüpromelloos (E464), maisitärklis, krospovidoon (E1202), poloksameer 407, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2, alalõik „MULTAQ sisaldab laktoosi“), kolloidne veevaba räni, magneesiumstearaat (E572).
- Abiained tableti kattes on are hüpromelloos (E464), makrogool 6000, titaandioksiid (E171), karnaubavaha (E903).

Kuidas MULTAQ välja näeb ja pakendi sisu

MULTAQ on valge, ovaalne, õhukese polümeerikattega tablett (tablett), mis on märgistatud topeltlaine kujutisega ühel küljel ja „4142” teisel küljel.

MULTAQ õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 20, 50, 60 tableti kaupa läbipaistmatutesse PVC ja alumiiniumblistritesse ning 100x1 tableti kaupa perforeeritud üheannuselistesse läbipaistmatutesse PVC ja alumiiniumblistritesse.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.