

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MULTAQ 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 400 mg dronedarona (u obliku dronedaronklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta također sadrži 41,65 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele, duguljaste tablete s utisnutom dvostrukom valovitom oznakom na jednoj i oznakom „4142” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MULTAQ je indiciran za održavanje sinusnog ritma nakon uspješne kardioverzije u odraslih, klinički stabilnih bolesnika s paroksizmalnom ili perzistentnom fibrilacijom atrijske (FA). S obzirom na njegov sigurnosni profil (vidjeti dio 4.3 i 4.4), MULTAQ se smije propisati tek nakon što se razmotre alternativne mogućnosti liječenja.

MULTAQ se ne smije davati bolesnicima sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke ni bolesnicima koji boluju ili su bolovali od zatajenja srca.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se smije započeti i pratiti samo pod nadzorom specijaliste (vidjeti dio 4.4).

Liječenje dronedaronom može se započeti u ambulantnim uvjetima.

Prije uvođenja dronedarona mora se prekinuti liječenje antiaritmikima skupine I ili III (poput flekainida, propafenona, kinidina, dizopiramida, dofetilida, sotalola, amiodarona).

Podaci o optimalnom vremenu za prelazak s amiodarona na dronedaron su ograničeni. Treba uzeti u obzir da amiodaron može imati dugotrajnu aktivnost nakon prestanka primjene zbog dugog poluvijeka. Ako se predviđa prelazak bolesnika na dronedaron, to se mora provesti pod nadzorom specijaliste (vidjeti dio 4.3 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza za odrasle je 400 mg dvaput na dan. Lijek treba uzimati na sljedeći način:

- jednu tabletu uz jutarnji obrok i
- jednu tabletu uz večernji obrok.

Dronedaron se ne smije uzimati zajedno sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, sljedeću dozu mora uzeti u planirano vrijeme, a doza se ne smije udvostručiti.

Posebne populacije

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene u starijih bolesnika koji nisu bolovali od drugih kardiovaskularnih bolesti bile su slične onima u mlađih bolesnika. U bolesnika u dobi od ≥ 75 godina s popratnim bolestima (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 5.1), nužno je redovito pratiti kliničke znakove zatajenja srca i EKG. Iako je u farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika utvrđena povećana izloženost u plazmi starijih žena, smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Zbog nedostatka podataka dronedaron je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Dronedaron je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U ostalih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka MULTAQ u djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Preporučuje se progutati cijelu tabletu s vodom tijekom obroka. Tableta se ne može razdijeliti na jednake doze.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja, potpuni blok grane Hisova snopa, distalni blok, disfunkcija sinusnog čvora, poremećaj atrijskog provođenja ili sindrom bolesnog sinusnog čvora (osim u bolesnika s ugrađenim elektrostimulatorom)
- Bradikardija < 50 otkucaja u minuti
- Permanentna fibrilacija atriya kada FA traje ≥ 6 mjeseci (ili je duljina trajanja nepoznata) uz odluku liječnika da se ne pokušava povratiti sinusni ritam
- Bolesnici u nestabilnom hemodinamičkom stanju
- Bolesnici sa trenutnim ili u anamnezi zabilježenim zatajenjem srca ili sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke
- Bolesnici s toksičnim oštećenjem jetre i pluća povezanim s prethodnom primjenom amiodarona

- Istodobna primjena s potentnim inhibitorima CYP3A4 citokroma P450, poput ketokonazola, itraconazola, vorikonazola, posakonazola, telitromicina, klaritromicina, nefazodona i ritonavira (vidjeti dio 4.5)
- Lijekovi koji induciraju *torsades de pointes*, poput fenotiazina, cisaprida, bepridila, tricikličkih antidepresiva, terfenadina i nekih peroralnih makrolida (poput eritromicina), antiaritmika skupine I i III (vidjeti dio 4.5)
- QTc-interval ≥ 500 milisekundi prema Bazettovoj formuli
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Istodobna primjena s dabigatranom

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom primjene dronedarona preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika u obliku redovitih kontrola srčane, jetrene i plućne funkcije (vidjeti u nastavku). Ako se ponovno javi fibrilacija atrijska, treba razmotriti prekid liječenja dronedaronom. Primjenu dronedarona treba prekinuti tijekom liječenja ako se u bolesnika razvije bilo koje stanje koje bi moglo dovesti do neke od kontraindikacija navedenih u dijelu 4.3. Potrebno je nadzirati istodobnu primjenu lijekova poput digoksina i antikoagulanasa.

Bolesnici u kojih se tijekom liječenja razvije permanentna fibrilacija atrijska

Kliničko ispitivanje u bolesnika s permanentnom fibrilacijom atrijskom (FA u trajanju od najmanje 6 mjeseci) i faktorima kardiovaskularnog rizika prijevremeno je prekinuto zbog prevelikog broja slučajeva smrti zbog kardiovaskularnih uzroka, moždanog udara i zatajenja srca u bolesnika koji su primali dronedaron (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se serijski provoditi EKG, najmanje svakih 6 mjeseci. Ako se u bolesnika liječenih dronedaronom razvije permanentna fibrilacija atrijska, liječenje dronedaronom mora se prekinuti.

Bolesnici s u anamnezi zabilježenim ili trenutnim zatajenjem srca ili sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke

Dronedaron je kontraindiciran u bolesnika u nestabilnom hemodinamičkom stanju koji pate od zatajenja srca ili sistoličke disfunkcije lijeve klijetke ili imaju zatajenje srca ili sistoličku disfunkciju lijeve klijetke u anamnezi.

Bolesnike treba pažljivo pregledati kako bi se ustanovili mogući simptomi kongestivnog zatajenja srca. Tijekom liječenja dronedaronom spontano su prijavljeni slučajevi novonastalog ili pogoršanja postojećeg zatajenja srca. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako razviju ili primijete znakove ili simptome zatajenja srca, poput povećanja tjelesne težine, hipostatskog edema ili pojačane dispneje. Razvije li se zatajenje srca, liječenje dronedaronom mora se prekinuti.

U bolesnika treba pratiti eventualni razvoj sistoličke disfunkcije lijeve klijetke tijekom liječenja. Razvije li se sistolička disfunkcija lijeve klijetke, liječenje dronedaronom mora se prekinuti.

Bolesnici s bolešću koronarnih arterija

Potrebno je redovito pratiti kliničke znakove zatajenja srca i EKG u bolesnika s bolešću koronarnih arterija, kako bi se otkrili rani znakovi zatajenja srca. U ESC i ACC/AHA/HRS smjernicama dronedaron ima preporuku klase IA u bolesnika s paroksizmalnom/perzistentnom fibrilacijom atrijskom i bolešću koronarnih arterija.

Starije osobe

Potrebno je redovito pratiti kliničke znakove zatajenja srca i EKG u starijih bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Žene reproduktivne dobi i trudnice

Ne preporučuje se koristiti dronedaron tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja dronedaronom i 7 dana nakon posljednje doze. Prije početka primjene dronedarona liječnik koji propisuje lijek treba potvrditi da žene reproduktivne dobi nisu trudne (vidjeti dio 4.6).

Oštećenje jetre

Hepatocelularno oštećenje jetre, uključujući po život opasno zatajenje jetre, prijavljeno je u bolesnika liječenih dronedaronom nakon njegova stavljanja u promet. Testove jetrene funkcije treba provesti prije početka liječenja dronedaronom, tjedan dana nakon početka liječenja, mjesec dana nakon početka liječenja te zatim jednom mjesečno tijekom šest mjeseci, u 9. i 12. mjesecu liječenja te povremeno nakon toga.

Ako su razine alanin aminotransferaze (ALT) povišene ≥ 3 puta iznad gornje granice normale (GGN), treba ih ponovno odrediti unutar 48 do 72 sata. Ako se potvrdi da su razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN, mora se prekinuti liječenje dronedaronom. Treba nastaviti provoditi odgovarajuće pretrage i pomno nadzirati bolesnika sve dok se vrijednosti ALT-a ne normaliziraju.

Bolesnici svome liječniku odmah moraju prijaviti svaki simptom mogućeg oštećenja jetre (poput novonastalih upornih bolova u abdomenu, anoreksije, mučnine, povraćanja, vrućice, malaksalosti, umora, žutice, tamne mokraće ili svrbeža).

Liječenje povišene razine kreatinina u plazmi

Kod primjene dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan u zdravih ispitanika i u bolesnika primijećeno je povišenje razine kreatinina u plazmi (srednje povišenje $10 \mu\text{mol/l}$). U većine bolesnika to povišenje nastupa ubrzo nakon početka liječenja, a plato se postiže nakon 7 dana. Preporučuje se izmjeriti vrijednosti kreatinina u plazmi prije početka liječenja i 7 dana nakon uvođenja dronedarona. Ako se primijeti povećana kreatininemija, kreatinin u serumu treba ponovno izmjeriti nakon dodatnih 7 dana. Ako se ne uoči daljnje povećanje kreatininemije, izmjerenu vrijednost treba uzeti kao novu referentnu početnu vrijednost s obzirom da se takav razvoj događaja može očekivati kod primjene dronedarona. Ako razine kreatinina u serumu nastave rasti, treba razmotriti provođenje dodatnih pretraga i prekid liječenja. Povećanje kreatininemije ne mora nužno dovesti do prekida liječenja ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II.

Znatnija povećanja vrijednosti kreatinina nakon početka liječenja dronedaronom prijavljena su nakon stavljanja lijeka u promet. U nekim je slučajevima prijavljeno i povišenje razine dušika iz ureje u krvi, vjerojatno zbog hipoperfuzije kao posljedice razvoja kongestivnog zatajenja srca (prerenalna azotemija). U takvim slučajevima liječenje dronedaronom treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4). Preporuča se periodično praćenje bubrežne funkcije te, prema potrebi, razmatranje daljnjih pretraga.

Neravnoteža elektrolita

Budući da antiaritmici mogu biti nedjelotvorni ili aritmogeni u bolesnika s hipokalijemijom, bilo kakav nedostatak kalija ili magnezija treba korigirati prije početka i tijekom liječenja dronedaronom.

Produljenje QT-interval

Farmakološko djelovanje dronedarona može izazvati blago produljenje QTc-interval prema Bazettovoj formuli (otprilike 10 ms) povezano s produljenim vremenom repolarizacije. Te su promjene povezane s terapijskim učinkom dronedarona i ne odražavaju toksičnost. Tijekom liječenja se preporučuju kontrolni pregledi, uključujući EKG (elektrokardiogram). Ako je QTc-interval prema Bazettovoj formuli ≥ 500 milisekundi, mora se prekinuti primjena dronedarona (vidjeti dio 4.3).

Kliničko iskustvo pokazalo je da dronedaron ima slab proaritmijski učinak, a u ispitivanju ATHENA doveo je do smanjenja broja smrti uzrokovanih aritmijom (vidjeti dio 5.1). Međutim, proaritmijski učinci mogu se javiti u specifičnim situacijama, npr. kod istodobne primjene lijekova koji potiču aritmiju i/ili poremećaja elektrolita (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu. Pojava dispneje ili neproduktivnog kašlja može biti povezana s toksičnim djelovanjem na pluća pa treba učiniti pažljivu kliničku procjenu bolesnika. Ako se potvrdi toksično djelovanje na pluća, liječenje se mora prekinuti.

Interakcije (vidjeti dio 4.5)

Digoksin

Primjena dronedarona u bolesnika koji primaju digoksin dovest će do povišenja koncentracija digoksina u plazmi te tako izazvati simptome i znakove povezane s toksičnošću digoksina. Preporučuje se klinički, EKG i laboratorijski nadzor, a doza digoksina mora se prepoloviti. Također je moguć sinergistički učinak na srčani ritam i atrioventrikularnu provodljivost.

Beta-blokatori i antagonisti kalcija

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene beta-blokatora ili antagonista kalcija s depresorskim učincima na sinusni i atrioventrikularni čvor. Liječenje navedenim lijekovima treba započeti niskim dozama koje se smiju postupno povećavati tek nakon EKG procjene. U bolesnika koji u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom već uzimaju antagoniste kalcija ili beta-blokatore treba snimiti EKG i po potrebi prilagoditi dozu.

Antagonisti vitamina K

Bolesnici moraju primati odgovarajuću antikoagulantnu terapiju u skladu s kliničkim smjernicama za liječenje fibrilacije atrijske. Mora se pažljivo pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) nakon početka primjene dronedarona u bolesnika koji uzimaju antagoniste vitamina K, kako je to za njih propisano.

Potentni induktori CYP3A4

Ne preporučuje se primjena potentnih induktora CYP3A4 poput rifampicina, fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina ili Gospine trave.

Statini

Statine treba primjenjivati uz oprez. Treba razmotriti nižu početnu dozu i niže doze održavanja statina, a bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući klinički znakovi mišićne toksičnosti.

Sok od grejpa

Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja dronedaronom izbjegavaju napitke koji sadrže sok od grejpa.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dronedaron se prvenstveno metabolizira pomoću CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga inhibitori i induktori CYP3A4 mogu ući u interakciju s dronedaronom.

Dronedaron je umjereno snažan inhibitor CYP3A4, slab inhibitor CYP2D6 i snažan inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Stoga, dronedaron može ući u interakciju s lijekovima koji su supstrati P-glikoproteina, CYP3A4 ili CYP2D6. Također se pokazalo da dronedaron i/ili njegovi metaboliti *in vitro* inhibiraju transportne proteine iz porodice organskog anionskog transportera (OAT), organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) i organskog kationskog transportera (OCT). Dronedaron nema značajnog potencijala za inhibiciju CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ni CYP2B6. Može se očekivati i potencijalna farmakodinamička interakcija s beta-blokatorima, antagonistima kalcija i digitalisom.

Lijekovi koji induciraju *torsades de pointes*

Zbog mogućeg rizika od proaritmijskog djelovanja kontraindicirani su lijekovi koji induciraju *torsades de pointes*, poput fenotiazina, cisaprida, bepridila, tricikličkih antidepresiva, nekih peroralnih makrolida (poput eritromicina), terfenadina te antiaritmika skupine I i III (vidjeti dio 4.3). U bolesnika koji već uzimaju beta-blokatore u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom, potrebno je napraviti EKG i ako je potrebno prilagoditi dozu beta-blokatora (vidjeti dio 4.4).

Dozu digoksina potrebno je prepoloviti, a preporuča se praćenje kliničkih, EKG i bioloških znakova (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na dronedaron

Potentni inhibitori CYP3A4

Ponovljene doze ketokonazola od 200 mg na dan dovele su do 17 puta veće izloženosti dronedaronu. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena ketokonazola kao i drugih snažnih inhibitora CYP3A4 poput itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, ritonavira, telitromicina, klaritromicina ili nefazodona (vidjeti dio 4.3).

Umjereni/slabi inhibitori CYP3A4

Eritromicin

Eritromicin, peroralni makrolid, može inducirati *torsades de pointes* pa je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3). Ponovljene doze eritromicina (500 mg triput na dan tijekom 10 dana) dovele su do 3,8 puta veće izloženosti dronedaronu u stanju dinamičke ravnoteže.

Antagonisti kalcija

Antagonisti kalcija diltiazem i verapamil su supstrati i/ili umjereni inhibitori CYP3A4. Osim toga, budući da utječu na usporavanje srčanog ritma, verapamil i diltiazem mogu s farmakodinamičkog stajališta ući u interakciju s dronedaronom.

Ponovljene doze diltiazema (240 mg dvaput na dan), verapamila (240 mg jednom na dan) i nifedipina (20 mg dvaput na dan) povećale su izloženost dronedaronu 1,7, 1,4 odnosno 1,2 puta. Dronedaron (400 mg dvaput na dan) također povećava izloženost antagonistima kalcija (1,4 puta veća izloženost verapamilu i 1,5 puta veća izloženost nisoldipinu). U kliničkim je ispitivanjima 13% bolesnika uzimalo antagoniste kalcija istodobno s dronedaronom. Nije bilo povećanog rizika od hipotenzije, bradikardije i zatajenja srca.

Općenito, zbog farmakokinetičke interakcije i moguće farmakodinamičke interakcije, antagoniste kalcija koji djeluju depresorski na sinusni i atrioventrikularni čvor, poput verapamila i diltiazema, treba davati uz oprez ako se primjenjuju s dronedaronom. Liječenje navedenim lijekovima treba započeti niskim dozama koje se smiju postupno povećavati tek nakon EKG procjene. U bolesnika koji u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom već uzimaju antagoniste kalcija ili beta-blokatore treba snimiti EKG i po potrebi prilagoditi dozu antagonista kalcija (vidjeti dio 4.4).

Ostali umjereni/slabi inhibitori CYP3A4

Ostali umjereni inhibitori CYP3A4 također će vjerojatno povećati izloženost dronedaronu.

Induktori CYP3A4

Primjena rifampicina (u dozi od 600 mg jedanput dnevno) dovela je do smanjenja izloženosti dronedaronu za 80%, ali nije značajno utjecala na izloženost aktivnom metabolitu. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena rifampicina i drugih potentnih induktora CYP3A4, poput fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina ili Gospine trave, jer ti lijekovi smanjuju izloženost dronedaronu.

Inhibitori monoaminooksidaze

U jednom *in vitro* ispitivanju monoaminooksidaza je pridonijela metabolizmu aktivnog metabolita dronedarona. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Učinak dronedarona na druge lijekove

Interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4

Dabigatran

Kod istodobne primjene dabigatraneteksilata u dozi od 150 mg jednom na dan i dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan, AUC₀₋₂₄ dabigatrana povećao se za 100%, a njegov C_{max} za 70%. Nema kliničkih podataka o istodobnoj primjeni navedenih lijekova u bolesnika s fibrilacijom atrija. Njihova istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Statini

Dronedaron može povećati izloženost statinima koji su supstrati CYP3A4 i/ili supstrati P-gp-a. Primjena dronedarona (400 mg dvaput na dan) četverostruko je povećala izloženost simvastatinu, a dvostruko izloženost simvastatinskoj kiselini. Predviđa se da bi dronedaron također mogao povećati izloženost lovastatinu u istom rasponu kao i simvastatinskoj kiselini. Opažena je slaba interakcija između dronedarona i atorvastatina (koja je dovela do srednjeg povećanja izloženosti atorvastatinu od 1,7 puta). Primijećena je slaba interakcija između dronedarona i statina koje transportira OATP, poput rosuvastatina (što je dovelo do srednjeg povećanja izloženosti rosuvastatinu od 1,4 puta).

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza koji bi ukazivali na probleme sa sigurnošću primjene kod istodobne primjene dronedarona i statina koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4. Međutim, zabilježeni su spontano prijavljeni slučajevi rhabdomiolize kada se dronedaron davao u kombinaciji sa statinima (osobito simvastatinom), te se stoga istodobna primjena statina mora odvijati uz oprez. Treba razmotriti nižu početnu dozu i niže doze održavanja statina u skladu s preporukama za doziranje pojedinog statina, a bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući klinički znakovi mišićne toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Antagonisti kalcija

Interakcija dronedarona i antagonista kalcija opisana je prethodno (vidjeti dio 4.4).

Imunosupresivi

Dronedaron bi mogao povećati koncentracije imunosupresiva (takrolimus, sirolimus, everolimus i ciklosporin) u plazmi. U slučaju istodobne primjene s dronedaronom preporučuje se praćenje njihovih koncentracija u plazmi i odgovarajuća prilagodba doze.

Oralni kontraceptivi

Nije opaženo smanjenje razine etinilestradiola ni levonorgestrela u zdravih ispitanika koji su dronedaron (800 mg dvaput na dan) primali istodobno s oralnim kontraceptivima.

Interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6

Beta-blokatori

Liječenje sotalolom mora se prekinuti prije početka uzimanja dronedarona (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Dronedaron može povećati izloženost beta-blokatorima koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6. Osim toga, beta-blokatori mogu stupiti i u farmakodinamičku interakciju s dronedaronom. Primjena

dronedarona u dozi od 800 mg na dan povećala je izloženost metoprololu 1,6 puta, a propranololu 1,3 puta (što je puno manje od šesterostruke razlike primijećene između slabih i dobrih metabolizatora CYP2D6). U kliničkim je ispitivanjima bradikardija primijećena češće kada se dronedaron primjenjivao u kombinaciji s beta-blokatorima.

Zbog farmakokinetičke interakcije i moguće farmakodinamičke interakcije potreban je oprez kod istodobne primjene beta-blokatora i dronedarona. Liječenje beta-blokatorima treba započeti niskim dozama koje se smiju postupno povećavati tek nakon EKG procjene. U bolesnika koji u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom već uzimaju beta-blokatore treba snimiti EKG i po potrebi prilagoditi dozu beta-blokatora (vidjeti dio 4.4).

Antidepresivi

Budući da je dronedaron slab inhibitor CYP2D6 u ljudi, pretpostavlja se da će imati ograničenu interakciju s antidepresivima koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6.

Interakcija sa supstratima P-glikoproteina

Digoksin

Primjena dronedarona (400 mg dvaput na dan) povećala je izloženost digoksinu 2,5 puta uslijed inhibicije transportera P-gp-a. Nadalje, s farmakodinamičkog stajališta, digitalis može ući u interakciju s dronedaronom. Moguć je sinergistički učinak na srčani ritam i atrioventikularnu provodljivost. U kliničkim su ispitivanjima kod istodobne primjene dronedarona i digitalisa primijećene povišene koncentracije digitalisa i/ili gastrointestinalni poremećaji koji upućuju na toksičnost digitalisa. Doza digoksina mora se smanjiti za približno 50%, moraju se pažljivo pratiti koncentracije digoksina u serumu, a preporučuje se i kliničko i EKG praćenje.

Interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 i P-glikoproteina

Rivaroksaban

Dronedaron će vjerojatno povećati izloženost rivaroksabanu (supstratu CYP3A4 i P-gp) i posljedično istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja. Ne preporuča se istodobna primjena rivaroksabana i dronedarona.

Apiksaban

Dronedaron može povećati izloženost apiksabanu (supstratu CYP3A4 i P-gp). Međutim, nije potrebna prilagodba doze za apiksaban kada se primjenjuje istodobno s lijekovima koji nisu jaki inhibitori oba enzima CYP3A4 i P-gp, kao što je dronedaron.

Edoksaban

U *in vivo* ispitivanjima, izloženost edoksabanu (supstratu CYP3A4 i P-gp) bila je povećana kod primjene s dronedaronom. Dozu edoksabana treba smanjiti u skladu s preporukama za doziranje edoksabana.

Interakcija s varfarinom i losartanom (supstratima CYP2C9)

Varfarin i drugi antagonisti vitamina K

Primjena dronedarona (600 mg dvaput na dan) povećala je koncentraciju S-varfarina 1,2 puta, nije utjecala na koncentraciju R-varfain, a međunarodni normalizirani omjer (INR) povećala je samo za 1,07. Međutim, u bolesnika koji su uzimali oralne antikoagulanse prijavljeno je klinički značajno povećanje INR-a (≥ 5), obično u roku od tjedan dana nakon početka liječenja dronedaronom. Stoga se u bolesnika koji uzimaju antagoniste vitamina K mora pažljivo pratiti INR nakon početka liječenja dronedaronom.

Losartan i drugi antagonisti receptora angiotenzina II

Nije opažena interakcija između dronedarona i losartana, a ne očekuje se ni interakcija između dronedarona i drugih antagonista receptora angiotenzina II.

Interakcija s teofilinom (supstratom CYP1A2)

Dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan ne povećava izloženost teofilinu u stanju dinamičke ravnoteže.

Interakcija s metforminom (supstratom OCT1 i OCT2)

Nije opažena interakcija između dronedarona i metformina, supstrata OCT1 i OCT2.

Interakcija s omeprazolom (supstratom CYP2C19)

Dronedaron ne utječe na farmakokinetiku omeprazola, supstrata CYP2C19.

Interakcija s klopidogetrom

Dronedaron ne utječe na farmakokinetiku klopidogetla ni njegovog aktivnog metabolita.

Ostale informacije

Pantoprazol (40 mg jednom na dan), lijek koji povećava želučani pH, ali pritom ne utječe na enzime citokrom P450, nije značajno djelovao na farmakokinetiku dronedarona.

Sok od grejpa (inhibitor CYP3A4)

Ponovljene doze od 300 ml soka od grejpa triput na dan dovele su do trostrukog povećanja izloženosti dronedaronu. Bolesnike stoga treba upozoriti da tijekom liječenja dronedaronom izbjegavaju napitke koji sadrže sok od grejpa (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i trudnoća

Ne preporučuje se koristiti lijek MULTAQ tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Nema podataka ili su podaci o primjeni dronedarona u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom MULTAQ i 7 dana nakon posljednje doze.

Prije početka primjene lijeka MULTAQ liječnik koji propisuje lijek treba potvrditi da žene reproduktivne dobi nisu trudne.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dronedaron i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se dronedaron i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Ženama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja lijekom MULTAQ i 7 dana (oko 5 poluvremena života) nakon posljednje doze.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom MULTAQ uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da dronedaron utječe na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MULTAQ nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima mogu utjecati nuspojave poput umora.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena utjecaja intrinzičnih faktora poput spola i dobi na incidenciju svih nuspojava povezanih s liječenjem pokazala je interakciju vezanu uz spol (ženski) i to s obzirom na incidenciju svih nuspojava te ozbiljnih nuspojava.

U kliničkim je ispitivanjima do prijevremenog prekida liječenja zbog nuspojava došlo u 11,8% bolesnika liječenih dronedaronom te u 7,7% bolesnika koji su primali placebo. Najčešći razlog prekida liječenja dronedaronom bili su gastrointestinalni poremećaji (3,2% liječenih bolesnika naspram 1,8% ispitanika u skupini koja je primala placebo).

Najčešće nuspojave primijećene kod primjene dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan u 5 ispitivanja bile su proljev (9%), mučnina (5%) i povraćanje (2%), umor i astenija (7%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan u bolesnika s fibrilacijom atrijske ili sinusne tahikardije temelji se na 5 placebo kontroliranih ispitivanja u kojima je randomizirano ukupno 6285 bolesnika (3282 bolesnika primala su dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan, a 2875 bolesnika primala su placebo).

Prosječna izloženost u svim ispitivanjima iznosila je 13 mjeseci. U ispitivanju ATHENA maksimalno vrijeme praćenja bilo je 30 mjeseci. Neke nuspojave bile su identificirane tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktičke reakcije, uključujući angioedem
Poremećaji živčanog sustava			disgeuzija	ageuzija
Srčani poremećaji	kongestivno zatajenje srca (vidjeti ispod)	bradikardija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)		
Krvožilni poremećaji				Vaskulitis, uključujući leukocitoklastični vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava,			intersticijska bolest pluća, uključujući	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
prsišta i sredoprsja			pneumonitis i plućnu fibrozu (vidjeti ispod)	
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, dispepsija		
Poremećaji jetre i žuči		poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije		hepatocelularno oštećenje jetre, uključujući po život opasno akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip (uključujući generalizirani, makularni, makulopapularni) pruritus	eritem (uključujući eritem i eritematozni osip), ekcem, reakcija fotoosjetljivosti, alergijski dermatitis, dermatitis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, astenija		
Pretrage	povećanje kreatinina u krvi* produljenje QTc-intervala prema Bazettovoj formuli #			

* ≥10% pet dana nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4)

> 450 msec u muškaraca; > 470 msec u žena (vidjeti dio 4.4)

Opis odabranih nuspojava

Kongestivno zatajenje srca

U 5 placebom kontroliranih ispitivanja stopa pojave kongestivnog zatajenja srca bila je slična u skupini koja je primala dronedaron i onoj koja je primala placebo (vrlo često, 11,2% naspram 10,9%). Tu stopu treba razmatrati u kontekstu već postojeće povećane incidencije kongestivnog zatajenja srca u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Slučajevi kongestivnog zatajenja srca prijavljeni su i nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost nepoznata) (vidjeti dio 4.4).

Intersticijske bolesti pluća uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu

U 5 placebom kontroliranih ispitivanja plućni su događaji nastupili u 0,6% bolesnika koji su primali dronedaron i u 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu (učestalost nepoznata). Određeni broj bolesnika prethodno je bio izložen amiodaronu (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, potrebno je pratiti bolesnikov srčani ritam i krvni tlak. Liječenje treba biti potporno i simptomatsko.

Nije poznato mogu li se dronedaron i/ili njegovi metaboliti odstraniti dijalizom (hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili hemofiltracijom).

Nema specifičnog protulijeka. U slučaju predoziranja potrebno je uvesti potporno liječenje usmjereno prema ublažavanju simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na srce, antiaritmici skupine III, ATK oznaka: C01BD07.

Mehanizam djelovanja

U životinja, ovisno o upotrijebljenom modelu, dronedaron sprječava fibrilaciju atrijske ili ponovno uspostavlja normalan sinusni ritam. U nekoliko životinjskih modela također sprječava ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju ventrikula. Ti su učinci najvjerojatnije posljedica elektrofizioloških svojstava lijeka, koja pripadaju svim četirima skupinama po Vaughan-Williamssovoj klasifikaciji. Dronedaron je višekanalni blokator koji inhibira protok kalija (uključujući IK(Ach), IKur, IKr, IKs) te tako produljuje srčani akcijski potencijal i refrakterni razdoblje (skupina III). Također inhibira protok natrija (skupina Ib) i protok kalcija (skupina IV). Nekompetitivno antagonizira adrenergička djelovanja (skupina II).

Farmakodinamički učinci

U životinjskim modelima dronedaron usporava srčani ritam. Produljuje trajanje Wenckebachova ciklusa te AH-, PQ- i QT-interval. Nema primjetan utjecaj na QTc-interval ili ga samo neznatno produljuje, a ne utječe ni na HV- ni QRS-interval. Produljuje efektivno refrakterni razdoblje atrijske, atrioventrikularnog čvora, a efektivno refrakterni razdoblje ventrikula bilo je blago produljeno uz minimalni stupanj obrnute frekvencijske ovisnosti.

Dronedaron snižava arterijski krvni tlak i kontraktilnost miokarda (dP/dt max) bez promjene ejekcijske frakcije lijeve klijetke i smanjuje potrošnju kisika u miokardu.

Dronedaron ima vazodilatatorska svojstva u koronarnim arterijama (povezana s aktivacijom puta dušikova oksida) te u perifernim arterijama.

Dronedaron ima neizravno antiadrenergičko djelovanje i iskazuje djelomični antagonizam na adrenergičku stimulaciju. Smanjuje alfa-adrenergički odgovor krvnog tlaka na epinefrin te beta1 i beta2 odgovor na izoproterenol.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Smanjenje rizika hospitalizacije povezane s fibrilacijom atrijske

Djelotvornost dronedarona u smanjivanju rizika hospitalizacije povezane s fibrilacijom atrijske dokazana je u bolesnika s trenutnom ili u anamnezi prisutnom FA te dodatnim faktorima rizika u sklopu

multicentričnog, međunarodnog, dvostruko slijepog i randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja ATHENA.

Bolesnici su morali imati barem jedan faktor rizika (uključujući dob, hipertenziju, dijabetes, pretrpljen cerebrovaskularni incident, promjer lijevog atrija ≥ 50 mm ili ejeckijsku frakciju lijeve klijetke (LVEF) $< 0,40$) uz dokumentiranu fibrilaciju atrija (FA)/undulaciju atrija (UA) i sinusni ritam u posljednjih 6 mjeseci. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su 4 tjedna prije randomizacije primali amiodaron. Bolesnici su mogli imati FA/UA ili biti u sinusnom ritmu nakon spontane konverzije ili nakon nekog terapijskog postupka.

Randomizirano je 4628 bolesnika koji su tijekom najviše 30 mjeseci (medijan praćenja: 22 mjeseca) primali dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan (2301 bolesnik) ili placebo (2327 bolesnika) kao dodatak standardnoj terapiji koja je uključivala beta-blokatore (71%), ACE inhibitore ili antagoniste receptora angiotenzina II (69%), digitalis (14%), antagoniste kalcija (14%), statine (39%), oralne antikoagulanse (60%), kroničnu terapiju antitromboticima (6%) i/ili diuretike (54%).

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je vrijeme do prve hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Dob bolesnika kretala se u rasponu od 23 do 97 godina, a njih 42% bilo je starije od 75 godina.

Četrdeset i sedam posto (47%) bolesnika bilo je ženskog spola, a većina je bila bijele rase (89%).

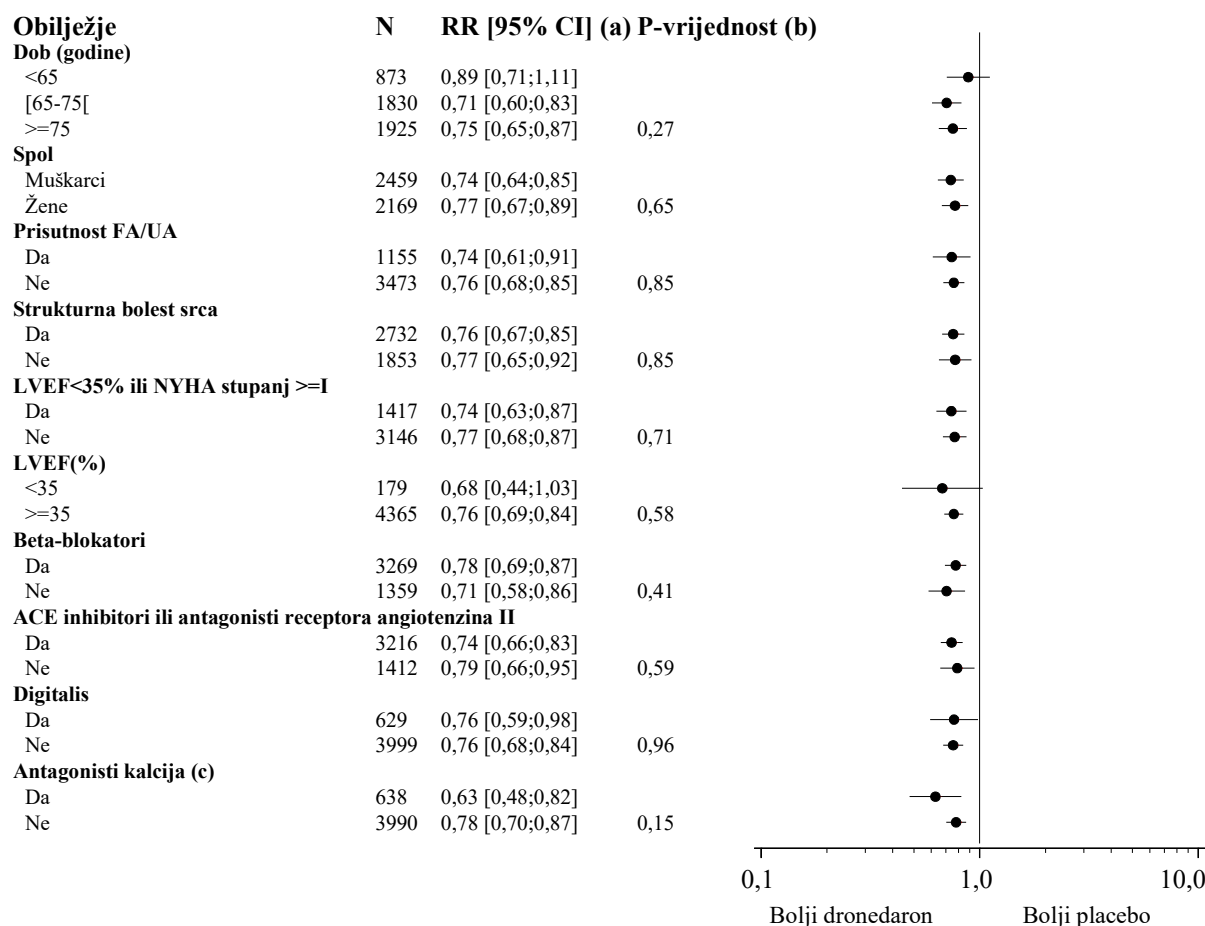
Većina je imala hipertenziju (86%) i strukturnu bolest srca (60%) (uključujući bolest koronarnih arterija: 30%; kongestivno zatajenje srca: 30%; ejeckijsku frakciju lijeve klijetke $< 45\%$: 12%).

Dvadeset i pet posto (25%) bolesnika imalo je fibrilaciju atrija na početku ispitivanja.

Dronedaron je smanjio incidenciju hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga odnosno smrti zbog bilo kojeg uzroka za 24,2% u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$).

Smanjenje incidencije hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga ili smrti zbog bilo kojeg uzroka bilo je konzistentno u svim podskupinama, neovisno o početnim obilježjima ili lijekovima (ACE inhibitori ili antagonisti receptora angiotenzina II, beta-blokatori, digitalis, statini, antagonisti kalcija, diuretici) (vidjeti sliku 1).

Slika 1 - Procjene relativnog rizika (dronedaron 400 mg dvaput na dan u usporedbi s placebom)-prva hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga ili smrt zbog bilo kojeg uzroka.



a Određeno na temelju Coxova regresijskog modela

b P-vrijednost interakcije između početnih obilježja i liječenja na temelju Coxova regresijskog modela

c Antagonisti kalcija koji utječu na usporavanje srčanog ritma ograničeni na diltiazem, verapamil i bepridil

Slični rezultati dobiveni su i za incidenciju hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga, sa smanjenjem rizika od 25,5% ($p < 0,0001$).

Tijekom ispitivanja je broj smrti zbog bilo kojeg uzroka bio sličan u skupini koja je primala dronedaron (116/2301) i onoj koja je primala placebo (139/2327).

Održavanje sinusnog ritma

U ispitivanjima EURIDIS i ADONIS u ambulantnim je uvjetima ukupno 1237 bolesnika s prethodnom epizodom fibrilacije ili undulacije atrijsa bilo randomizirano u skupinu koja je primala dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan ($n = 828$) ili placebo ($n = 409$) kao dodatak standardnoj terapiji (uključujući oralne antikoagulanse, beta-blokatore, ACE inhibitore ili antagoniste receptora angiotenzina II, kroničnu terapiju antitromboticima, diuretike, statine, digitalis i antagoniste kalcija). Bolesnici su u posljednja tri mjeseca imali barem jednu EKG-om potvrđenu epizodu FA/UA i bili su u sinusnom ritmu najmanje jedan sat, a praćeni su 12 mjeseci. U bolesnika koji su uzimali amiodaron trebalo je napraviti EKG otprilike 4 sata nakon prve primjene kako bi se potvrdila dobra podnošljivost. Prije prve primjene dronedarona primjenu drugih antiaritmika trebalo je prekinuti tijekom razdoblja koje odgovara razdoblju od najmanje 5 poluvjekova lijeka u plazmi.

Dob bolesnika kretala se u rasponu od 20 do 88 godina, a većina ih je bila bijele rase (97%) i muškog spola (69%). Najčešće popratne bolesti bile su hipertenzija (56,8%) i strukturna bolest srca (41,5%), uključujući koronarnu srčanu bolest (21,8%).

Objedinjeni podaci iz ispitivanja EURIDIS i ADONIS, kao i iz pojedinačnih ispitivanja, pokazuju da dronedaron dosljedno odgađa vrijeme do prvoga recidiva FA/UA (primarna mjera ishoda). U usporedbi s placebom, dronedaron je tijekom 12-mjesečnog ispitivanja smanjio rizik od prvoga recidiva FA/UA za 25% ($p = 0,00007$). U skupini koja je primala dronedaron medijan vremena od randomizacije do prvoga recidiva FA/UA iznosio je 116 dana, tj. bio je 2,2 puta dulji nego u skupini koja je primala placebo (53 dana).

Ispitivanje DIONYSOS uspoređivalo je djelotvornost i sigurnost dronedarona (400 mg dvaput na dan) i amiodarona (600 mg na dan tijekom 28 dana, a zatim 200 mg na dan) tijekom 6 mjeseci. Randomizirano je ukupno 504 bolesnika s dokumentiranom fibrilacijom atrijske, od kojih je njih 249 primalo dronedaron, a 255 amiodaron. Dob bolesnika se kretala u rasponu od 28 do 90 godina, 49% ih je bilo starije od 65 godina. Incidencija primarne mjere ishoda definirane kao prvi recidiv FA ili prijevremeni prekid primjene ispitivanog lijeka zbog nepodnošenja ili nedostatka djelotvornosti u 12. mjesecu iznosila 75% u skupini koja je primala dronedaron i 59% u skupini koja je primala amiodaron (omjer rizika=1,59; log-rang p -vrijednost $< 0,0001$). Recidiv FA iznosio je 63,5% naspram 42%. Recidiv FA (uključujući izostanak konverzije) bio je češći u skupini koja je primala dronedaron, dok je prijevremeni prekid primjene ispitivanog lijeka zbog nepodnošenja bio češći u skupini koja je primala amiodaron. Incidencija glavne mjere ishoda ispitivanja povezane sa sigurnošću primjene, koja je definirana kao pojava specifičnih događaja na štitnjači, jetri, plućima, živcima, koži, očima ili u probavnom sustavu ili kao prijevremeni prekid primjene ispitivanog lijeka nakon bilo koje nuspojave, bila je smanjena za 20% u skupini koja je primala dronedaron u usporedbi sa skupinom koja je primala amiodaron ($p = 0,129$). Na to je smanjenje najviše utjecao značajno manji broj događaja povezanih sa štitnjačom i neuroloških nuspojava te tendencija manjeg broja kožnih i očnih nuspojava kao i manje prijevremenih prekida primjene lijeka u usporedbi sa skupinom koja je primala amiodaron.

U skupini koja je primala dronedaron primijećen je veći broj gastrointestinalnih nuspojava, uglavnom proljeva (12,9% naspram 5,1%).

Bolesnici sa simptomima zatajenja srca u mirovanju ili pri minimalnom naprezanju u prethodnom mjesecu ili bolesnici koji su tijekom prethodnog mjeseca hospitalizirani zbog zatajenja srca.

U kliničkom ispitivanju ANDROMEDA sudjelovalo je 627 bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke koji su hospitalizirani zbog novonastalog ili pogoršanja postojećeg zatajenja srca i koji su imali barem jednu epizodu nedostatka zraka kod minimalnog napora ili u mirovanju (NYHA stupanj III ili IV) ili paroksizmalne noćne dispneje unutar mjesec dana prije hospitalizacije. Dob bolesnika se kretala u rasponu od 27 do 96 godina, 68% ih je bilo starije od 65 godina. Ispitivanje je prekinuto prijevremeno zbog opažene neravnoteže broja smrtnih slučajeva u skupini koja je primala dronedaron [$n = 25$ naspram 12 (placebo), $p = 0,027$] (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Bolesnici s permanentnom fibrilacijom atrijske:

Ispitivanje PALLAS bilo je randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje koje je istraživalo kliničku dobrobit dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan kao dodatak standardnoj terapiji u bolesnika s permanentnom fibrilacijom atrijske i dodatnim faktorima rizika (kongestivnim zatajenjem srca u ~ 69%, koronarnom bolešću srca u ~ 41%, pretrpljenim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom u ~ 27%, ejskijskom frakcijom lijeve klijetke $\leq 40\%$ u ~ 20,7% te dobi od ≥ 75 godina uz hipertenziju i dijabetes u ~ 18% bolesnika). Nakon što je randomizirano 3149 bolesnika (placebo=1577; dronedaron=1572), ispitivanje je prijevremeno prekinuto zbog značajnog povećanja broja slučajeva zatajenja srca (placebo=33; dronedaron=80; HR=2,49 (1,66-3,74)), moždanog udara [placebo=8; dronedaron=17; HR=2,14 (0,92-4,96)] i smrti zbog kardiovaskularnog razloga [placebo=6; dronedaron=15; HR=2,53 (0,98-6,53)] (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Dronedaron se dobro apsorbira nakon peroralne primjene poslije obroka (najmanje 70%). Međutim, zbog predsistemskog metabolizma prvog prolaza, ukupna bioraspoloživost dronedarona (primijenjena uz hranu) iznosi 15%. Istodoban unos hrane povećava bioraspoloživost dronedarona približno 2 do 4 puta. Nakon peroralne primjene uz obrok vršne koncentracije dronedarona i glavnog aktivnog cirkulirajućeg metabolita (N-debutil metabolit) u plazmi postižu se za 3 do 6 sati. Nakon ponovljene primjene doze od 400 mg dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 4 do 8 dana liječenja, a srednji omjer kumulacije za dronedaron kreće se u rasponu od 2,6 do 4,5. Srednji C_{max} dronedarona u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 84-147 ng/ml, a izloženost glavnom N-debutil metabolitu podjednaka je izloženosti osnovnom spoju. Farmakokinetika dronedarona i njegova N-debutil metabolita umjereno odstupa od proporcionalnosti dozi: dvostruko veća doza povećava C_{max} i AUC približno 2,5 do 3 puta.

Distribucija

In vitro vezanje dronedarona i njegova N-debutil metabolita za proteine plazme iznosi 99,7%, odnosno 98,5% i nije zasićeno. Oba spoja prvenstveno se vežu za albumin. Nakon intravenske primjene volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) kreće se u rasponu od 1200 do 1400 l.

Biotransformacija

Dronedaron se u velikoj mjeri metabolizira, prvenstveno posredstvom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Glavni metabolički put uključuje N-debutilaciju, pri kojoj se stvara glavni cirkulirajući aktivni metabolit. Nakon toga slijedi oksidacija i oksidativna deaminacija kojom nastaje neaktivni metabolit propionska kiselina, a zatim nastupaju oksidacija i izravna oksidacija. Monoaminooksidaze djelomično pridonose metabolizmu aktivnog metabolita dronedarona (vidjeti dio 4.5).

N-debutil metabolit iskazuje farmakodinamičko djelovanje, ali je 3 do 10 puta manje potentan od dronedarona. Navedeni metabolit pridonosi farmakološkom djelovanju dronedarona u ljudi.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene približno 6% deklarirane doze izlučuje se mokraćom uglavnom u obliku metabolita (mokraćom se ne izlučuje spoj u neizmijenjenom obliku), a 84% doze izlučuje se fecesom uglavnom u obliku metabolita. Nakon intravenske primjene klirens dronedarona iz plazme kreće se u rasponu od 130 do 150 l/h. Terminalno poluvrijeme eliminacije dronedarona iznosi približno 25-30 sati, a N-debutil metabolita približno 20-25 sati. U bolesnika se dronedaron i njegov metabolit u potpunosti eliminiraju iz plazme unutar 2 tjedna po završetku liječenja dozom od 400 mg dvaput na dan.

Posebne populacije bolesnika

Farmakokinetika dronedarona u bolesnika s fibrilacijom atrijske prevlake je slična onoj u zdravih ispitanika. Spol, dob i tjelesna težina su faktori koji utječu na farmakokinetiku dronedarona. Svaki od navedenih faktora ima ograničeni utjecaj na dronedaron.

Spol

U žena je izloženost dronedaronu i njegovu N-debutil metabolitu u prosjeku 1,3 do 1,9 puta veća nego u muškaraca.

Starije osobe

Od svih ispitanika u kliničkim ispitivanjima dronedarona njih 73% imalo je 65 ili više godina, a njih 34% imalo je 75 ili više godina. U bolesnika u dobi od 65 ili više godina izloženost dronedaronu bila je 23% veća nego u bolesnika mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije izloženost nevezanom dronedaronu je dvostruko viša. Srednja vrijednost izloženosti N-desbutil metabolitu manja je za 47% (vidjeti dio 4.2).

Nije ispitan učinak teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dronedarona (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku dronedarona nije ispitan u posebnom ispitivanju. Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije izmijeniti farmakokinetiku dronedarona jer se mokraćom ne izlučuje spoj u neizmijenjenu obliku, a svega 6% doze izlučuje se mokraćom u obliku metabolita (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema rezultatima jednog mikronukleusnog testa na miševima *in vivo* i četiri istraživanja *in vitro*, dronedaron nema genotoksičnih učinaka.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti peroralnih doza najveća doza dronedarona primjenjivana tijekom 24 mjeseca bila je 70 mg/kg na dan u štakora i 300 mg/kg na dan u miševa.

Primijećena je povećana incidencija tumora mliječne žlijezde u ženki miševa, histiocitnih sarkoma u miševa i hemangioma mezenterijskog limfnog čvora u štakora, i to samo pri najvećim ispitivanim dozama (što odgovara izloženosti 5 do 10 puta većoj od one koja se postiže primjenom terapijske doze u ljudi). Hemangiomi nisu prekancerozne promjene i ne pretvaraju se u zloćudne hemangiosarkome ni u životinja ni u ljudi. Nijedno od navedenih opažanja ne smatra se značajnim za ljude.

U ispitivanjima kronične toksičnosti primijećena je blaga i reverzibilna fosfolipidoza (akumulacija pjenastih makrofaga) u mezenterijskim limfnim čvorovima, uglavnom u štakora. Taj se učinak smatra specifičnim za tu vrstu i nije značajan za ljude.

Visoke doze dronedarona imale su značajne učinke na embriofetalni razvoj u štakora, poput povećanog broja slučajeva gubitka ploda nakon implantacije, smanjenja težine ploda i posteljice te vanjskih malformacija kao i malformacija unutarnjih organa i kostura.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

hipromeloza (E464),
kukuruzni škrob,
krospovidon (E1202),
poloksamer 407,
laktoza hidrat,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
magnezijev stearat (E572).

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464),
makrogol 6000,
titanijev dioksid (E171),
karnauba vosak (E903).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- Neprozirni PVC/aluminij blisteri s 20, 50 i 60 filmom obloženih tableta
- Neprozirni PVC/aluminij perforirani blister s jediničnim dozama sa 100x1 filmom obloženom tabletom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/591/001 - kutija s 20 filmom obloženih tableta
EU/1/09/591/002 - kutija s 50 filmom obloženih tableta
EU/1/09/591/003 - kutija sa 60 filmom obloženih tableta
EU/1/09/591/004 - kutija sa 100 x 1 filmom obloženom tabletom

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. studenoga 2009.
Datum posljednje obnove: 19. rujan 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da svi zdravstveni djelatnici koji namjeravaju propisivati ili izdavati MULTAQ dobiju ili imaju pristup najnovijem Sažetku opisa svojstva lijeka i Vodiču za liječnike propisivače lijeka MULTAQ.

Sadržaj i format Vodiča za liječnike propisivače lijeka MULTAQ, zajedno s planom komunikacije i distribucije, treba dogovoriti s nadležnim tijelom pojedine države članice prije distribucije.

Sljedeći rizici:

- zatajenje srca (uključujući primjenu u bolesnika s nestabilnim hemodinamičkim stanjima, sa trenutnim ili u anamnezi zabilježenim zatajenjem srca ili sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke i prerenalnom azotemijom)
 - primjena u permanentnoj fibrilaciji atriya definiranoj kao trajanje fibrilacije atriya ≥ 6 mjeseci (ili je trajanje nepoznato) i kada liječnik više ne pokušava vratiti sinusni ritam
 - intersticijska bolest pluća
 - hepatotoksičnost
- su obuhvaćeni dodatnim mjerama minimizacije rizika.

Edukacijski materijal je Vodič za liječnike propisivače za:

- probir bolesnika prije početka liječenja
 - kontraindikacija - permanentna fibrilacija atriya
 - kontraindikacija - trenutačno ili u anamnezi zabilježeno zatajenje srca ili sistolička disfunkcija lijeve klijetke
 - prevencija interakcija lijekova
 - sigurnost primjene za jetru, pluća i bubrege
- nadzor bolesnika tijekom liječenja i prekid liječenja dronedaronom kad je to potrebno
 - EKG
 - srčani klinički simptomi
 - interakcije lijekova
 - testovi funkcije jetre, pluća, koagulacije i bubrega
- savjetovanje bolesnika o primjeni dronedarona
 - edukacija bolesnika o simptomima
 - poticanje prijavljivanja nuspojava

Vodič za liječnike propisivače mora sadržavati informacije koje će liječniku pomoći ocijeniti je li bolesnik prikladan kandidat za liječenje lijekom MULTAQ i ostaje li unutar okvira informacija o lijeku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

MULTAQ 400 mg filmom obložene tablete
dronedaron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 400 mg dronedarona (u obliku dronedaronklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/591/001 20 filmom obloženih tableta
EU/1/09/591/002 50 filmom obloženih tableta
EU/1/09/591/003 60 filmom obloženih tableta
EU/1/09/591/004 100x1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

MULTAQ 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

MULTAQ 400 mg tablete
dronedaron

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

MULTAQ 400 mg filmom obložene tablete dronedaron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MULTAQ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MULTAQ
3. Kako uzimati MULTAQ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MULTAQ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MULTAQ i za što se koristi

MULTAQ sadrži djelatnu tvar koja se zove dronedaron. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiaritmici, a pomažu u reguliranju otkucaja srca.

MULTAQ se uzima ako imate tegoba sa srčanim ritmom (srce Vam kuca nepravilno - fibrilacija atrijska) i kada je postupkom zvanim kardioverzija ponovno uspostavljen normalan ritam otkucaja srca. MULTAQ sprječava ponovnu pojavu nepravilnog srčanog ritma. MULTAQ se primjenjuje samo u odraslih osoba.

Vaš liječnik će razmotriti sve dostupne opcije liječenja prije propisivanja lijeka MULTAQ.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MULTAQ

Nemojte uzimati MULTAQ

- ako ste alergični na dronedaron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako imate problema sa živcima u srcu (srčani blok). U tom slučaju srce Vam može kucati vrlo sporo ili možete osjećati omaglicu. Ako Vam je zbog toga već ugrađen elektrostimulator, tada možete uzimati MULTAQ,
- ako imate vrlo nizak broj otkucaja srca (manje od 50 otkucaja u minuti),
- ako Vaš EKG (elektrokardiogram) pokazuje srčanu tegobu koja se zove "produljeni korigirani QT-interval" (interval traje dulje od 500 milisekundi),
- ako imate jednu vrstu fibrilacije atrijske koja se naziva permanentnom fibrilacijom atrijske. U slučaju permanentne fibrilacije atrijske, fibrilacija je prisutna dulje vrijeme (najmanje 6 mjeseci) te je donesena odluka da se srčani ritam ne vraća u normalan atrijski ritam postupkom koji se zove kardioverzija,

- ako imate nestabilan (pad) krvni tlak koji može dovesti do nedostatnog dotoka arterijske krvi u organe,
- ako imate ili ste imali problem kod kojeg srce ne može pumpati krv tijelom onako kako bi trebalo (stanje koje se naziva zatajenjem srca). Možete imati otečena stopala ili noge, tegobe s disanjem u ležećem položaju ili dok spavate ili možete osjetiti nedostatak zraka kad ste u pokretu,
- ako je postotak krvi koji izlazi iz srca pri svakoj kontrakciji premalen (stanje koje se naziva poremećaj funkcije lijeve klijetke),
- ako ste prethodno uzimali amiodaron (drugi antiaritmik), pri čemu su se javile tegobe s plućima ili jetrom,
- ako uzimate lijekove za liječenje infekcije (uključujući gljivičnu infekciju ili AIDS), alergije, problema s otkucajima srca, depresije ili lijekove koji se propisuju nakon presađivanja organa (pogledajte dio "Drugi lijekovi i MULTAQ" u nastavku. Ondje ćete pronaći više podataka o tome koje točno lijekove ne smijete uzimati s lijekom MULTAQ),
- ako imate teške probleme s jetrom,
- ako imate teške probleme s bubrežima,
- ako uzimate dabigatran (pogledajte dio "Drugi lijekovi i MULTAQ" u nastavku).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, nemojte uzimati MULTAQ.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete MULTAQ

- ako imate problem zbog kojeg su Vam snižene razine kalija ili magnezija u krvi. To treba ispraviti prije početka liječenja lijekom MULTAQ,
- ako imate više od 75 godina,
- ako imate bolest kod koje dolazi do otvrdnuća i sužavanja krvnih žila koje opskrbljuju srčani mišić krvlju (bolest koronarnih arterija).

Dok uzimate MULTAQ, obavijestite svog liječnika:

- ako fibrilacija atriya postane permanentna tijekom liječenja lijekom MULTAQ. Morate prestati uzimati MULTAQ,
- ako primijetite oticanje stopala ili nogu, tegobe s disanjem u ležećem položaju ili dok spavate, nedostatak zraka kad ste u pokretu ili povećanje tjelesne težine (što su znakovi i simptomi zatajenja srca),
- odmah obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih znakova i simptoma problema s jetrom: bol ili nelagodu u području trbuha (abdomena), gubitak teka, mučninu, povraćanje, žutu boju kože ili bjeloočnica (žuticu), neobično tamnu boju mokraće, umor (posebno u kombinaciji s drugim prethodno navedenim simptomima), svrbež,
- ako imate nedostatak zraka ili neproduktivan kašalj. Obavijestite svog liječnika, koji će Vam pregledati pluća.

Ako se ovo odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego što uzmete MULTAQ.

Pretrage srca, pluća i krvi

Za vrijeme uzimanja lijeka MULTAQ liječnik može provoditi pretrage kako bi provjerio Vaše zdravstveno stanje i utvrdio kako lijek djeluje na Vas.

- Liječnik može provjeriti električnu aktivnost srca uređajem za EKG (elektrokardiogram).
- Prije početka i tijekom liječenja lijekom MULTAQ liječnik može provoditi krvne pretrage kako bi provjerio jetrenu funkciju.
- Ako uzimate lijekove za sprječavanje stvaranja krvnih ugruška kao što je varfarin, Vaš liječnik će naručiti krvnu pretragu koja se zove INR da bi provjerio djelovanje lijeka

- Vaš liječnik može provesti i neke druge krvne pretrage. MULTAQ može utjecati na nalaze jedne od krvnih pretraga za provjeru funkcije bubrega (razina kreatinina u krvi). Liječnik će o tome voditi računa kad bude analizirao nalaze krvnih pretraga pa će kao referentnu uzeti neku drugu "normalnu" vrijednost kreatinina u krvi.
- Liječnik može kontrolirati Vaša pluća.

U nekim će slučajevima liječenje lijekom MULTAQ možda trebati prekinuti.

Pri krvnim pretragama uvijek obavijestite zdravstveno osoblje da uzimate MULTAQ.

Djeca i adolescenti

MULTAQ se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i MULTAQ

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovisno o Vašem zdravstvenom stanju, liječnik Vam može preporučiti uzimanje lijekova protiv zgrušavanja krvi.

MULTAQ i neki drugi lijekovi mogu utjecati jedni na druge i tako prouzročiti ozbiljne nuspojave. Liječnik će možda promijeniti dozu nekog drugog lijeka koji uzimate.

Sljedeće lijekove ne smijete uzimati s lijekom MULTAQ:

- druge lijekove koji se koriste za regulaciju nepravilnih ili ubrzanih otkucaja srca, kao što su flekainid, propafenon, kinidin, disopiramid, dofetilid, sotalol, amiodaron,
- neke lijekove za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol, vorikonazol, itraconazol ili posakonazol,
- neke lijekove za liječenje depresije koji se zovu triciklički antidepresivi,
- neke lijekove za smirenje koji se zovu fenotiazini,
- bepridil, za bolove u prsištu uzrokovane bolešću srca,
- telitromicin, eritromicin ili klaritromicin (antibiotike za liječenje infekcija),
- terfenadin (liječak za alergije),
- nefazodon (liječak za depresiju),
- cisaprid (liječak za refluks hrane i kiseline iz želuca u usta),
- ritonavir (liječak za AIDS infekciju),
- dabigatran (liječak za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka).

Morate obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- druge lijekove za visoki krvni tlak, za bolove u prsištu uzrokovane bolešću srca ili za druge tegobe sa srcem, kao što su verapamil, diltiazem, nifedipin, metoprolol, propranolol ili digoksin,
- neke lijekove za smanjenje razine kolesterola u krvi (kao što su simvastatin, lovastatin, atorvastatin ili rosuvastatin),
- neke lijekove protiv stvaranja krvnih ugrušaka, kao što su varfarin, rivaroksaban, edoksaban i apiksaban.
- neke lijekove za liječenje epilepsije koji se zovu fenobarbital, karbamazepin ili fenitoin,
- sirolimus i takrolimus, everolimus i ciklosporin (primjenjuju se nakon presađivanja organa),
- Gospinu travu - biljni lijek za depresiju,
- rifampicin - za liječenje tuberkuloze.

MULTAQ s hranom i pićem

Nemojte piti sok od grejpa dok uzimate MULTAQ. On može povišiti razinu dronedarona u krvi i može povećati mogućnost nastanka nuspojava.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će napraviti test na trudnoću prije nego započnete liječenje lijekom MULTAQ.
- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, ne preporučuje se primjena lijeka MULTAQ.
- Nemojte uzimati MULTAQ ako ste žena koja može zatrudnjeti, a ne koristite pouzdanu metodu kontracepcije.
- Koristite pouzdanu metodu kontracepcije tijekom liječenja i 7 dana nakon posljednje doze lijeka MULTAQ.
- Prestanite uzimati tablete i odmah se obratite liječniku ako zatrudnite dok uzimate MULTAQ.
- Nije poznato prelazi li MULTAQ u majčino mlijeko. Trebali biste odlučiti s Vašim liječnikom hoćete li uzimati MULTAQ ili dojiti. Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom MULTAQ i 7 dana nakon posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

MULTAQ najčešće ne utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima mogu utjecati nuspojave poput umora.

MULTAQ sadrži laktozu

Laktoza je jedna vrsta šećera. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati MULTAQ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje lijekom MULTAQ nadgledat će liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesti srca.

Ako morate prijeći s amiodarona (drugog lijeka za nepravilne otkucaje srca) na MULTAQ, liječnik Vam može dati posebne naputke, na primjer prestanak uzimanja amiodarona prije prelaska na dronedaron. Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate.

Koliko lijeka uzeti

Uobičajena doza je jedna tableta od 400 mg dvaput na dan. Uzmite:

- jednu tabletu uz jutarnji obrok i
- jednu tabletu uz večernji obrok.

Ako Vam se čini da je djelovanje lijeka prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Uzimanje lijeka

Tabletu progutajte cijelu, s vodom tijekom obroka. Tableta se ne može razdijeliti na jednake doze.

Ako uzmete više lijeka MULTAQ nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ili najbližoj hitnoj službi ili bolnici. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti MULTAQ

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite sljedeću dozu po uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati MULTAQ

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kod primjene ovog lijeka prijavljene su sljedeće nuspojave:

Odmah obavijestite svog liječnika ako primjetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda ćete trebati hitnu medicinsku pomoć

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Tegoba kod koje srce ne može pumpati krv tijelom onako kako bi trebalo (kongestivno zatajenje srca). U kliničkim je ispitivanjima ta nuspojava primijećena jednako često u bolesnika koji su primali MULTAQ i u bolesnika koji su primali placebo. Znakovi uključuju oticanje stopala ili nogu, tegobe s disanjem dok ležite ili spavate, nedostatak zraka kad ste u pokretu ili povećanje tjelesne težine.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Proljev, povraćanje kad je pretjerano jer može dovesti do bubrežnih tegoba.
- Spori otkucaji srca.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- Upala pluća (uključujući ožiljke i zadebljanja plućnog tkiva). Znakovi uključuju nedostatak zraka i neproduktivni kašalj.

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- Tegobe s jetrom uključujući po život opasno zatajenje jetre. Znakovi uključuju bol ili nelagodu u području trbuha (abdomena), gubitak apetita, mučninu, povraćanje, žutu boju kože ili bjeloočnica (žutica), neuobičajeno tamniju mokraću, umor (posebno u kombinaciji s drugim prethodno navedenim simptomima), svrbež.
- Alergijske reakcije, uključujući oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte

- promjene u nalazima jedne krvne pretrage: razina kreatinina u krvi,
- promjene na EKG-u (elektrokardiogramu) koje se zovu produljenje QTc-intervalu prema Bazettu.

Česte

- problemi s probavnim sustavom, kao što su probavne smetnje, proljev, mučnina, povraćanje i bolovi u želucu,
- umor,
- kožne tegobe poput osipa ili svrbeža,
- promjene u nalazima krvnih pretraga kojima se ispituje funkcija jetre.

Manje česte

- druge kožne tegobe, poput crvenila kože ili ekcema (crvenilo, svrbež, pečenje ili mjehurići),
- pojačana osjetljivost kože na sunce,
- promjene osjeta okusa,

Rijetke

- gubitak osjeta okusa,
- upala krvnih žila (vaskulitis uključujući leukocitoklastični vaskulitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MULTAQ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja (vidjeti dio 6).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MULTAQ sadrži

- Djelatna tvar je dronedaron.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg dronedarona (u obliku dronedaronklorida).
- Pomoćne tvari u jezgri tablete su: hipromeloza (E464), kukuruzni škrob, krospovidon (E1202), poloksamer 407, laktoza hidrat (vidjeti dio 2 'MULTAQ sadrži laktozu'), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E572).
- Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza (E464), makrogol 6000, titanijev dioksid (E171), karnauba vosak (E903).

Kako MULTAQ izgleda i sadržaj pakiranja

MULTAQ tableta je bijela, ovalna, filmom obložena tableta (tableta) s dvostrukom valovitom oznakom na jednoj i oznakom "4142" na drugoj strani.

MULTAQ filmom obložene tablete dolaze u pakiranjima od 20, 50, 60 tableta u neprozirnim PVC/aluminij blisterima te u pakiranju sa 100x1 tabletom u neprozirnim PVC/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.