

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

MULTAQ 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg dronedaronont tartalmaz tablettánként (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyag(ok):

41,65 mg laktózt tartalmaz tablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, ovális tabletta, bevésett kettőshullám jelzéssel az egyik, „4142” kóddal a másik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Multaq a szinuszritmus fenntartására javallott sikeres kardioverzió után átesett, klinikailag stabil, paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrillációban (PF) szenvedő felnőtt betegek számára. Biztonságossági profilja miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont) a MULTAQ-ot csak az alternatív kezelési lehetőségek mérlegelését követően lehet felírni.

A MULTAQ-ot tilos bal kamrai szisztolés diszfunkcióban, illetve korábbi vagy jelenleg is fennálló szívelégtelenségben szenvedő betegeknek adni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés csak szakorvosi ellenőrzés mellett kezdhető el és folytatható (lásd 4.4 pont).

A dronedaron-kezelés járóbeteg rendelés keretei között is elkezdhető.

Az I. és III. osztályba tartozó antiarritmiás szerekkel (mint flekainid, propafenon, kinidin, dizopiramid, dofetilid, szotalol, amiodaron) végzett kezelést le kell állítani a dronedaron-kezelés megkezdése előtt. Az amiodaronról dronedaronra történő átállítás optimális ütemezéséről korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Figyelembe kell venni, hogy az amiodaron, hosszú felezési idejéből következően, a kezelés befejezését követően még hosszú ideig kifejtheti hatását. Tervezett átállítás esetén azt szakorvos felügyelete mellett kell lefolytatni (lásd 4.3 és 5.1 pont).

Adagolás

A javasolt adag felnőttek esetén 400 mg naponta kétszer alkalmazva. Bevételi mód:

- egy tablettát a reggeli étkezéssel, és
- egy tablettát az esti étkezéssel.

Grépfrútlével egyidejűleg a dronedaron nem szedhető (lásd 4.5 pont).

Ha egy adag bevétele kimaradt, akkor a betegeknek a szabályos adagolási rend szerint esedékes időpontban kell bevenniük a következő adagot, és nem szabad azt megkettőzniük.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Kardiovaszkuláris betegségben nem szenvedő idős és a fiatalabb betegek esetén hasonló volt a hatásosság és a biztonságosság. 75 éves vagy annál idősebb, társbetegségekben szenvedő betegek esetén rendszeresen ellenőrizni kell a szívelégtelenség klinikai tüneteit és az EKG-t (lásd 4.3 és 5.1 pont). Bár emelkedett plazma expozíciót tapasztaltak egy egészségeseken elvégzett farmakokinetikai vizsgálat során idős nők esetén, az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén - az adatok hiánya miatt - a dronedaron ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont). Enyhe, ill. mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek esetén nincsen szükség adagmódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A dronedaron ellenjavallt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance (CrCl) értéke < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Egyéb vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A MULTAQ biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát egészben, egy pohár vízzel, étkezés közben javasolt lenyelni. A tablettát nem osztható egyenlő adagokra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Másod- vagy harmadfokú atrio-ventricularis (AV) blokk, komplett szárblokk, distalis blokk, sinus csomó dysfunctio, pitvari ingerületvezetési zavar vagy sick sinus szindróma (kivéve, ha működő pacemakerrel együtt alkalmazzák).
- Bradycardia < 50 percenkénti szívverés (bpm).
- Permanens, legalább 6 hónapja fennálló (vagy nem ismert időtartamú) PF, és a kezelőorvos nem tervez további lépéseket a szinusritmus visszaállítására)
- Instabil hemodinamikai állapotú betegek
- Korábbi vagy jelenleg is fennálló szívelégtelenség vagy bal kamrai szisztolés diszfunkció
- Korábbi amiodaron-kezeléssel összefüggő máj- és tüdőkárosodásban szenvedő betegek
- Együttes alkalmazás erős P 450 (CYP) 3A4-gátlókkal, mint ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, telitromicin, klaritromicin, nefazodon és ritonavir (lásd 4.5 pont).
- Torsades de pointes-t kiváltó gyógyszerek, mint fenotiazinok, ciszaprid, bepridil, triciklusos antidepresszánsok, terfenadin és bizonyos orális makrolidok (mint az eritromicin), I. és III. osztályba tartozó antiarritmiás szerek (lásd 4.5 pont).
- Bazett szerinti QTc-távolság ≥ 500 milliszekundum.
- Súlyos májkárosodás.
- Súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/perc).
- Együttes alkalmazás dabigatránnal.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A dronedaron-kezelésben részesülő betegeket körültekintő ellenőrzés alatt kell tartani a szív-, máj- és tüdőműködés rendszeres vizsgálatával (lásd lent). Amennyiben a PF újból jelentkezik, megfontolandó a dronedaron-kezelés megszakítása.

Amennyiben a kezelés során a betegnél valamely, a 4.3 pontban felsorolt kontraindikációhoz vezető állapot alakul ki, a dronedaron-kezelést meg kell szakítani. Ellenőrzés szükséges olyan gyógyszerek együttes alkalmazása esetén, mint a digoxin és az antikoagulánsok.

Kezelés során kialakuló permanens PF-ban szenvedő betegek

Egy, permanens PF-ban (a PF legalább 6 hónapig állt fenn) szenvedő és kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal is rendelkező betegek körében végzett klinikai vizsgálatot idő előtt le kellett állítani a dronedaron-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 5.1 pont) jelentkező kardiovaszkuláris halál, stroke és szívelégtelenség vártnál nagyobb mértékű előfordulása miatt. Javasolt rendszeresen, legalább 6 havonta EKG-vizsgálatot végezni. Ha a dronedaron-kezelésben részesülő betegnél permanens PF alakul ki, a dronedaron-kezelést le kell állítani.

Korábbi vagy jelenleg is fennálló szívelégtelenségben vagy bal kamrai szisztolés diszfunkcióban szenvedő betegek

A dronedaron ellenjavallt instabil hemodinamikai állapotú, korábbi vagy jelenleg is fennálló szívelégtelenségben vagy bal kamrai szisztolés diszfunkcióban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). A betegeket gondosan ellenőrizni kell a pangásos szívelégtelenség tüneteinek irányában. Spontán jelentések történtek a dronedaron-kezelés során újonnan jelentkező vagy súlyosbodó szívelégtelenség eseteiről. A betegeket az kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben szívelégtelenség tüneteinek, mint testsúlygyarapodás, testhelyzetfüggő oedema vagy fokozódó dyspnoe megjelenését észlelik. Ha szívelégtelenség tünetei jelentkeznek, a dronedaron-kezelést le kell állítani. A betegeket a kezelés során ellenőrizni kell a bal kamrai szisztolés diszfunkció kialakulása szempontjából. Amennyiben bal kamrai szisztolés diszfunkció alakul ki, a dronedaron-kezelést le kell állítani.

Koszorúér-betegségben szenvedő betegek

Koszorúér-betegségben szenvedő betegek esetén, a szívelégtelenség klinikai tüneteit és az EKG-t rendszeresen ellenőrizni kell a szívelégtelenség korai jeleinek felismerése miatt. Az ESC és az ACC/AHA/HRS irányelvekben a dronedaron IA osztály ajánlással rendelkezik paroxizmális/perzisztens PF-ban és koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél.

Idősek

75 éves vagy idősebb betegek esetén, ha többszörös comorbiditás áll fenn, rendszeresen ellenőrizni kell a szívelégtelenség klinikai tüneteit és az EKG-t (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Fogamzóképes nők és terhesség

A dronedaron nem ajánlott terhesség alatt és fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a dronedaron-kezelés alatt és az utolsó dózis után még 7 napig. A dronedaron-kezelés megkezdése előtt, a gyógyszert felíró orvosnak ki kell zárnia fogamzóképes nőknél a terhességet (lásd 4.6 pont).

Májkárosodás

A forgalomba hozatalt követően a dronedaron-kezelés alatt álló betegeknél hepatocelluláris májkárosodást, köztük életveszélyes akut májelégtelenséget is jelentettek. A dronedaron-kezelés megkezdése előtt, majd egy héttel és egy hónappal a kezelés megkezdését követően, majd ezután

havonta ismételve hat hónapig, a 9. és a 12. hónapban, majd azt követően rendszeresen májfunkciós vizsgálatokat kell végezni.

Amennyiben a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT, angolszász terminológiával alanin-aminotranszamináz, ALT) szint a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabbra emelkedik, a mérést 48-72 órán belül meg kell ismételni. Amennyiben az ismételt mérés megerősíti az GPT-szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabbra történő emelkedését, a dronedaron-kezelést meg kell szakítani. A GPT-szint normalizálódásáig folytatni kell a beteg megfelelő vizsgálatát és szoros megfigyelését.

A betegeknek a potenciális májkárosodás bármilyen tünetét (mint pl. a tartós, újonnan kialakuló hasi fájdalmat, étvágytalanságot, hányingert, hányást, lázat, rossz közérzetet, fáradtságot, sárgaságot, sötét vizeletet vagy viszketést) azonnal jelenteniük kell a kezelőorvosuknak.

Teendők a szérumkreatinin-szint emelkedésekor

A szérumkreatinin-szint emelkedését (átlagos emelkedés 10 mikromol/l) figyelték meg napi kétszer 400 mg dronedaron alkalmazása mellett egészségesek és betegek esetén is. A legtöbb beteg esetében ez az emelkedés a kezelés megkezdését követően gyorsan fellép, és 7 nap után elér egy platót. Javasolt a szérum kreatinin-szint mérése a dronedaron kezelés megkezdése előtt, majd 7 nappal azután. Ha kreatininaemia fokozódása figyelhető meg, akkor akkor a szérum kreatinin-szintet 7 nap elteltével újra kell mérni. Amennyiben további kreatininaemia fokozódás nem észlelhető, ezt az értéket kell az új viszonyítási értéknek tekinteni, figyelembe véve, hogy ez várható jelenség a dronedaron esetén. Amennyiben a szérum kreatinin-szint tovább emelkedik, megfontolandó további vizsgálat és a kezelés megszakítása.

A kreatininaemia fokozódása nem kell, hogy szükségképpen az ACE-gátlókkal, vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal (AIIRA) végzett kezelés megszakításához vezessen.

A dronedaron-kezelés megkezdése után nagyobb kreatinin-szint emelkedést jelentettek a forgalomba hozatalt követően. Néhány esetben a vér urea-nitrogén emelkedését is jelentették, feltehetően a kialakuló pangásos szívelégtelenség miatti másodlagos hypoperfusio következtében (pre-renális azotémia). Ezekben az esetekben a dronedaron-kezelést le kell állítani (lásd 4.3 és 4.4 pont). A vesefunkció rendszeres ellenőrzése és amennyiben szükséges, további vizsgálatok megfontolása javasolt.

Elektrolitegyensúly-zavar

Mivel hypokalaemiás betegekben az antiarritmiás gyógyszerek hatástalanok lehetnek, vagy ritmuszavart válthatnak ki, ezért az esetleges kálium- vagy magnéziumhiányt korrigálni kell a dronedaron-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

QT-megnyúlás

A dronedaron farmakológiai hatása a Bazett szerinti QTc-távolság mérsékelt megnyúlását (kb. 10 ms) válthatja ki a repolarizáció megnyúlása kapcsán. E változások a dronedaron terápiás hatásával kapcsolatosak, és nem jelentenek toxikus hatást. A kezelés alatt ennek ellenőrzése javasolt, beleértve az elektrokardiográfiát (EKG). A Bazett szerinti QTc-távolság ≥ 500 milliszekundum esetén, a dronedaron-kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

A klinikai tapasztalat alapján a dronedaronnak csekély pro-arritmiás hatása van, emellett az aritmia miatti halálozás csökkenését mutatták ki az ATHENA vizsgálatban (lásd 5.1 pont).

Bizonyos helyzetekben azonban, így ritmuszavarokat kiváltó gyógyszerek együttes alkalmazása és/vagy elektrolitzavarok egyidejű fennállása esetén, pro-arritmiás hatások előfordulhatnak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek

A forgalomba hozatalt követően interstitialis tüdőbetegség eseteit jelentették, beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrozist. A dyspnoe és az improduktív köhögés megjelenése a tüdőkárosodás jele lehet, így a

betegeket klinikai szempontból alaposan ki kell vizsgálni. Amennyiben bizonyított a tüdőkárosodás, a kezelést meg kell szakítani.

Kölcsönhatások (lásd 4.5 pont)

Digoxin

A dronedaron alkalmazása digoxin-kezelésben részesülő betegek esetén a digoxin plazmakoncentrációjának emelkedésével jár, és így digoxin-toxicitással járó tüneteket okozhat. Klinikai, EKG és biológiai monitorozás javasolt, és a digoxin adagját felére kell csökkenteni. A szívritmusra és a pitvar-kamrai átvezetésre gyakorolt szinergista hatás is lehetséges.

Béta-blokkolók és kalcium-antagonisták

A szinuszcsomóra, ill. AV-csomóra lassító hatást kifejtő *béta-blokkolók, ill. kalcium-antagonisták* egyidejű alkalmazásakor óvatosságra van szükség. Ilyen gyógyszerekkel a kezelést kis adaggal kell elkezdeni, és csak az EKG-vizsgálatot követő értékelés alapján lehetséges az adag emelése. Olyan betegek esetén, akik a dronedaron-kezelés megkezdésekor már kalcium-antagonista vagy béta-blokkoló-kezelésben részesülnek, EKG-vizsgálatot kell végezni, és az adagot szükség szerint módosítani kell.

K-vitamin-antagonisták

A betegeknél megfelelő antikoaguláns-kezelést kell végezni a PF klinikai irányelvei szerint. A dronedaron-kezelés megkezdését követően az International Normalized Ratio (INR) szoros ellenőrzése szükséges azoknál a betegeknél, akik K-vitamin-antagonistákat szednek, alkalmazási előírásuknak megfelelően.

Az erős CYP3A4 induktorok

Erős CYP3A4-induktorok alkalmazása, mint rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin vagy orbáncfű, nem javasolt.

Sztatinok

A sztatinokat óvatosan kell alkalmazni. Megfontolandó az alacsonyabb kezdő és fenntartó sztatinadagok alkalmazása, és a betegeknél gondosan kell ellenőrizni az izomtoxicitás klinikai tüneteit.

Grépfrútlé

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a dronedaron-kezelés ideje alatt kerüljék a grépfrútlevet tartalmazó italokat.

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Azon betegek, akiknek ritka örökletes galaktóz intoleranciájuk, teljes laktázhiányuk, vagy glükóz-galaktóz malabszorpciójuk van, ne szedjék ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A dronedaront elsősorban a CYP3A4 metabolizálja (lásd 5.2 pont), ezért a CYP3A4 gátlói és indukálói kölcsönhatást fejthetnek ki a dronedaronra. A dronedaron a CYP3A4 mérsékelt gátlója, a CYP2D6 gyenge gátlója és a P-glikoproteinek (P-gp) erős gátlója, ezért a dronedaron kölcsönhatást fejthet ki azokra a gyógyszerekre, amelyek a P-glikoproteinek, CYP3A4, ill. CYP2D6 szubsztrátjai. A dronedaronról és/vagy metabolitjairól szintén kimutatták, hogy *in vitro* gátolják az Organikus Anion Transzporter (OAT), az Organikus Anion Transzporter Polipeptid (OATP) és az Organikus Kation Transzporter (OCT) családok transzport fehérjéit.

A dronedaronnak nincs jelentős gátló hatása a következőkre: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6.

Esetleges farmakodinámiás kölcsönhatásra a béta-blokkolók, a kalcium-antagonisták és a digitális esetében is számítani lehet.

Torsades de pointes-t kiváltó gyógyszerek

A torsades de pointes-t kiváltó gyógyszerek, mint fenotiazinok, ciszaprid, bepridil, triciklusos antidepresszánsok, bizonyos orális makrolidok (mint az eritromicin), terfenadin, I. és III. osztályba tartozó antiaritmiás szerek a pro-arritmiás hatás kockázata miatt ellenjavalltak (lásd 4.3 pont). Olyan betegek esetén, akik a dronedaron-kezelés megkezdésekor már béta-blokkolókat szednek, EKG-vizsgálatot kell végezni, és szükség szerint módosítani kell a béta-blokkoló adagját (lásd 4.4 pont). Klinikai, EKG- és biológiai ellenőrzés javasolt, és a digoxin adagját felére kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Más gyógyszerek hatása a dronedaronra

Erős CYP3A4 gátlók

Napi 200 mg ketokonazol ismételt adagjai a dronedaron expozíció 17-szeres növekedését eredményezték, ezért a ketokonazol, valamint más erős CYP3A4 gátlók, mint itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, ritonavir, telitromicin, klaritromicin, ill. nefazodon ellenjavalltak (lásd 4.3 pont).

Mérsékelt/gyenge CYP3A4 gátlók

Eritromicin

Az eritromicin, egy orális makrolid, torsades de pointes tachycardiát idézhet elő és ezért alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Eritromicin ismételt adagokban (naponta háromszor 500 mg 10 napon át) történő alkalmazása 3,8-szeresére növelte az egyensúlyi (steady state) dronedaron expozíciót.

Kalcium-antagonisták

A kalcium-antagonisták, diltiazem és verapamil a CYP3A4 szubsztrátjai és/vagy mérsékelt gátlói. Ezen túlmenően, a szívfrekvenciát csökkentő sajátosságai miatt a verapamil és a diltiazem farmakodinámiás szempontból kölcsönhatásba léphet a dronedaronnal.

A diltiazem (240 mg napi kétszer), verapamil (240 mg napi egyszer) és a nifedipin (20 mg napi kétszer) ismételt adagjai a dronedaron expozíció 1,7-, 1,4-, ill. 1,2-szeres növekedését eredményezték. A dronedaron (400 mg napi kétszer) is növelte a kalcium-antagonisták expozícióját (a verapamilét 1,4-szeresére, a nifedipinét 1,5-szörösére). Klinikai vizsgálatokban a betegek 13%-a részesült egyidejű kalcium-antagonista és dronedaron-kezelésben. A vérnyomásesés, a bradycardia és a szívelégtelenség veszélye nem nőtt.

Mindent összevetve a farmakokinetikai és az esetleges farmakodinámiás kölcsönhatás miatt a szinuszcsomóra és az AV-csomóra lassító hatást gyakorló kalcium-antagonistákat – mint a verapamil és a diltiazem – óvatosan kell alkalmazni, egyidejű dronedaron-kezelés esetén. Ilyen gyógyszerekkel a kezelést kis adaggal kell elkezdni, és csak az EKG-vizsgálatot követő értékelés alapján lehetséges az adag emelése. Olyan betegek esetén, akik a dronedaron-kezelés megkezdésekor már kalcium-antagonista-kezelésben részesülnek, EKG-vizsgálatot kell végezni, és szükség szerint kell a kalcium-antagonista adagját módosítani (lásd 4.4 pont).

Egyéb mérsékelt/gyenge CYP3A4 gátlók

A CYP3A4 más mérsékelt gátlói valószínűleg szintén emelik a dronedaron expozícióját.

CYP3A4 indukálók

A rifampicin (600 mg napi egyszer) 80%-kal csökkentette a dronedaron expozícióját, míg aktív metabolitjának expozíciójában nem okozott nagyobb változást; ezért a rifampicin és más erős CYP3A4 indukálók – mint a fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin vagy orbáncfű – együttes alkalmazása nem javasolt, mivel csökkentik a dronedaron expozícióját.

MAO-gátlók

Egy *in vitro* vizsgálatban a MAO elősegítette a dronedaron aktív metabolitjának metabolizmusát. Ennek a megfigyelések a klinikai jelentősége ismeretlen (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

A dronedaron hatása más gyógyszerekre

Kölcsönhatás a CYP3A4 által metabolizált gyógyszerekkel

Dabigatrán

Naponta egyszer 150 mg dabigatrán-etexilát együttes alkalmazása a naponta kétszer adott 400 mg dronedaronnal, a dabigatran AUC₀₋₂₄-érték 100%-os és a C_{max}-érték 70%-os emelkedését okozta. Pitvarfibrillációban (PF) szenvedő betegeknél nem áll rendelkezésre klinikai adat a két gyógyszer együttes alkalmazására vonatkozóan. Együttes alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Sztatinok

A dronedaron növelheti a sztatinok expozícióját, amelyek a CYP3A4 és/vagy P-gp szubsztrátjai. A dronedaron (400 mg napi kétszer) a 4-szeresére, ill. a 2-szeresére növelte a szimvasztatin-, ill. a szimvasztatinsav-expozíciót. Várhatóan a dronedaron a lovasztatin expozícióját is ugyanolyan mértékben növelheti, mint a szimvasztatinsavét. Gyenge kölcsönhatást figyeltek meg a dronedaron és az atorvasztatin között (amely átlagosan 1,7-szeres atorvasztatinexpozíció-növekedést eredményezett). Gyenge kölcsönhatást figyeltek meg a dronedaron és az OATP által transzportált sztatinok, mint a rozuvasztatin között (amely átlagosan 1,4-szeres rozuvasztatinexpozíció-növekedést eredményezett). Klinikai vizsgálatokban nem volt biztonsági aggályt jelző bizonyíték, amikor a CYP3A4 által metabolizált sztatinokkal együtt alkalmazták a dronedaront. Rhabdomyolysis spontán eseteit jelentették azonban, amikor a dronedaront sztattinnal kombinálva adták (különösen szimvasztattinnal), és ezért egyidejű sztatin-kezelés esetén óvatosságra van szükség.

A sztatinok alkalmazási előírásainak megfelelően megfontolandó alacsonyabb kezdő és fenntartó sztatin-adagok alkalmazása, és a betegeknél gondosan kell ellenőrizni az izomtoxicitás klinikai tüneteit (lásd 4.4 pont).

Kalcium-antagonisták

A dronedaron kalcium-antagonistákra kifejtett kölcsönhatását a fentiekben írtuk le (lásd 4.4 pont).

Immunosuppresszánsok

A dronedaron megnövelheti az immunosuppresszánsok (takrolimusz, szilrolimusz, everolimusz és ciklosporin) plazmakoncentrációját. Dronedaronnal történő együttadáskor javasolt a plazmakoncentrációk ellenőrzése és az adagolás megfelelő módosítása.

Orális fogamzásgátlók

Egyidejű orális fogamzásgátló és dronedaron (800 mg napi kétszer) kezelésben részesülő egészséges vizsgálati alanyok esetén nem volt megfigyelhető csökkenés az etinil-ösztadiol és a levogesztrel-szintben.

Kölcsönhatás a CYP2D6 által metabolizált gyógyszerekkel

Béta-blokkolók

A szotalol-kezelést le kell állítani a dronedaron-kezelés megkezdése előtt (lásd 4.2 és 4.3 pont). A dronedaron növelheti a CYP2D6 által metabolizált béta-blokkolók expozícióját. Ezen túlmenően a béta-blokkolók farmakodinámiás szempontból kölcsönhatásba léphetnek a dronedaronnal. Napi 800 mg dronedaron az 1,6-szorosára növelte a metoprolol és 1,3-szorosára a propranolol expozíciót (ez sokkal alacsonyabb érték a gyenge és extenzív CYP2D6-metabolizálók között megfigyelt hatszoros különbségnél). Klinikai vizsgálatok során gyakrabban figyeltek meg bradycardiát, amikor béta-blokkolókkal kombinálva adtak dronedaront.

A farmakokinetikai és lehetséges farmakodinámiás kölcsönhatások miatt a béta-blokkolókat óvatosan kell a dronedaronnal egyidejűleg alkalmazni. Ilyen gyógyszerekkel a kezelést kis adaggal kell elkezdni, és csak az EKG-vizsgálatot követő értékelés alapján lehetséges az adag emelése. Olyan betegek esetén, akik a dronedaron-kezelés megkezdésekor már béta-blokkoló-kezelésben részesülnek, EKG-vizsgálatot kell végezni, és szükség szerint kell a béta-blokkoló adagját módosítani (lásd 4.4 pont).

Antidepresszánsok

Mivel a dronedaron emberben a CYP2D6 gyenge gátlója, várhatóan korlátozott kölcsönhatás jelentkezik a CYP2D6 által metabolizált antidepresszáns gyógyszerekkel.

Kölcsönhatás a P-gp szubsztrátokkal

Digoxin

A dronedaron (400 mg napi kétszer) a 2,5-szeresére növelte a digoxin expozíciót a P-gp transzporter gátlása révén. Ezen kívül a digitális farmakodinámiás szempontból kölcsönhatásba léphet a dronedaronnal. A szívritmusra és pitvar-kamrai átvezetésre gyakorolt szinergista hatás is lehetséges. Klinikai vizsgálatok során emelkedett digitális-szintet és/vagy emésztőrendszeri digitális-toxicitás tüneteit figyelték meg, amikor digitálissal együtt alkalmaztak dronedaront.

A digoxin adagját kb. 50%-kal csökkenteni kell, szorosan ellenőrizni kell a digoxin vérszintjét, valamint klinikai és EKG-ellenőrzés javasolt.

Kölcsönhatás a CYP3A4 és a P-gp által metabolizált gyógyszerekkel

Rivaroxabán

A dronedaron emelheti a rivaroxabán (CYP3A4 és a P-gp szubsztrát) expozícióját, ezért az együttes alkalmazás fokozhatja a vérzések kockázatát. A rivaroxabán és a dronedaron együttes alkalmazása nem ajánlott.

Apixabán

A dronedaron emelheti az apixabán (CYP3A4 és a P-gp szubsztrát) expozícióját. Azonban nincs szükség az apixabán dózisének módosítására nem erős CYP3A4- és P-gp-gátlókkal, például dronedaronnal való együttes alkalmazáskor.

Edoxabán

In vivo vizsgálatokban az edoxabán (CYP3A4 és a P-gp szubsztrát) expozíciója emelkedett dronedaronnal való együttes alkalmazáskor. Az edoxabán kiséri adatainak ajánlásai alapján az edoxabán dózist csökkenteni kell.

Kölcsönhatás a warfarinnal és a lozartánnal (CYP2C9 szubsztrátok)

Warfarin és egyéb K-vitamin-antagonisták

A dronedaron (600 mg napi kétszer) 1,2-szeresére növelte az S-warfarint, míg nem okozott változást az R-warfarinban, és csak 1,07-szeresére növelte az INR-értéket (International Normalised Ratio). A dronedaron-kezelés kezdetét követően rendszerint egy héten belül klinikailag jelentős INR emelkedést (≥ 5) jelentettek orális antikoagulánsokat szedő betegeknél. Következésképp a dronedaron-kezelés megkezdését követően az INR-érték szoros ellenőrzése szükséges azoknál a betegeknél, akik K-vitamin-antagonistákat szednek az alkalmazási előírásuknak megfelelően.

Lozartán és egyéb angiotenzin-II receptor antagonisták (AIIRA szerek)

Nem figyeltek meg kölcsönhatást a dronedaron és a lozartán között, és nem várható kölcsönhatás a dronedaron és más AIIRA szerek között.

Kölcsönhatás a teofillinnel (CYP1A2-szubsztrát)

A napi kétszer alkalmazott 400 mg dronedaron nem növeli a dinamikus egyensúlyi (steady-state) teofillin-expozíciót.

Kölcsönhatás a metforminnal (OCT1- és OCT2-szubsztrát)

Nem figyeltek meg kölcsönhatást a dronedaron és a metformin között (OCT1 és OCT2 szubsztrát).

Kölcsönhatás az omeprazzal (CYP2C19-szubsztrát)

A dronedaron nem befolyásolja az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) farmakokinetikáját.

Kölcsönhatás a klopidoegréllel

A dronedaron nem befolyásolja a klopidoegrél és aktív metabolitja farmakokinetikáját.

Egyéb információ

A pantoprazol (40 mg napi egyszer), mely a citokróm P450-re nem ható gyomor pH-t növelő gyógyszer, nem befolyásolta jelentősen a dronedaron farmakokinetikáját.

Grépfrútlé (CYP3A4-gátló)

Naponta háromszor 300 ml grépfrútlé ismételt adagjai a dronedaron expozíció 3-szoros növekedését eredményezték, ezért figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a dronedaron-kezelés ideje alatt kerüljék grépfrut-ot tartalmazó italokat (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők és a terhesség

A MULTAQ alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél. A dronedaron terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a dronedaron-kezelés alatt és az utolsó dózis után még 7 napig.

A MULTAQ-kezelés megkezdése előtt, a gyógyszert felíró orvosnak ki kell zárnia a fogamzóképes nőknél a terhességet (lásd 4.6 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dronedaron és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok a dronedaron / a dronedaron metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A nőket figyelmeztetni kell, hogy ne szoptassanak a MULTAQ-kezelés alatt és az utolsó dózis után még 7 napig (a felezési idő 5-szöröse).

A MULTAQ alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy a dronedaron megváltoztatta volna a termékenységet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MULTAQ nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. A gépjárművezetéshez, ill. a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket azonban befolyásolhatják a mellékhatások, például a fáradékonyság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A egyedi jellemzők, mint pl. a nem vagy az életkor hatásának elemzése a kezelés kapcsán fellépő mellékhatások gyakoriságára azt mutatta, hogy a nem (nőbetegek) befolyásolta a mellékhatások és a súlyos mellékhatások gyakoriságát.

Klinikai vizsgálatok során mellékhatások miatt szükségessé vált idő előtti kezelésmegszakítás a dronedaronnal kezelt betegek 11,8%-ában és a placebóval kezelt csoport 7,7%-ában fordult elő. A dronedaron-kezelés megszakításának leggyakoribb okát az emésztőszervi betegségek jelentették (a betegek 3,2%-a, összehasonlítva a placebocsoport az 1,8%-ával).

A napi kétszer alkalmazott 400 mg dronedaron esetén az öt vizsgálatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hasmenés (9%), émelygés (5%), hányás (2%), fáradtság és gyengeség (7%).

Táblázatba foglalt mellékhatások

A napi kétszer alkalmazott 400 mg dronedaron biztonságossági jellemzői pitvarfibrillációban (PF) vagy pitvarlebegésben (PL) szenvedő betegek esetén 5 placebokontrollos vizsgálaton alapulnak, melyekben összesen 6285 beteget randomizáltak (3282 beteg kapott napi kétszer 400 mg dronedaront és 2.875 kapott placebót).

A vizsgálatok során az átlagos kezelési idő 13 hónap volt. Az ATHENA vizsgálatban a maximális követés 30 hónap volt. Egyes mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő mellékhatás megfigyelések során is azonosítottak.

A mellékhatások szervrendszerek szerint vannak megadva.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$)
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anaphylaxiás reakció, beleértve az angiooedemát is
Idegrendszeri betegségek és tünetek			Dysgeusia	Ageusia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pangásos szívelégtelenség (lásd alább)	Bradycardia (lásd 4.3 és 4.4 pont)		
Érbetegségek és tünetek				Vasculitis, beleértve a leukocytoclasticus vasculitist is

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Interstitialis tüdőbetegség, beleértve a pneumonitis és tüdőfibrózis eseteit (lásd alább)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Diarrhoea Hányás Hányinger Hasi fájdalom Dyspepsia		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények		Hepatocelluláris májkárosodás, beleértve az életveszélyes, akut májelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütések (beleértve: generalizált, maculosus, maculopapulosus) Pruritus	Erythema (beleértve: erythema és erythemás kiütés) Ekcéma Fényérzékenységi reakció Dermatitis allergica Dermatitis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradékonyság Asthenia		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Szérumkreatininszint-emelkedés* Bazett szerinti QTc megnyúlása [#]			

* $\geq 10\%$ a kezelés megkezdését követően öt nappal (lásd 4.4 pont)

[#] >450 ms férfiakban, >470 ms nőkben (lásd 4.4 pont)

A kiemelt mellékhatások leírása

Pangásos szívelégtelenség

Az 5 placebokontrollos vizsgálatban a dronedaron-csoportban a placebocsoporthoz hasonló gyakorisággal fordult elő pangásos szívelégtelenség (CHF) (nagyon gyakran, 11,2% vs. 10,9%). Ezt a gyakoriságot annak tükrében kell értékelni, hogy a pitvarfibrillációban (PF) szenvedő betegeknek eleve nagyobb gyakorisággal fordul elő pangásos szívelégtelenség. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak pangásos szívelégtelenség (CHF) eseteiről (a gyakoriság nem ismert) (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség, beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist

Az 5 placebokontrollos vizsgálatban a dronedaron-csoportban a betegek 0,6%-ánál jelentkeztek légzőszervi események szemben a placebót kapók 0,8%-ával. A forgalomba hozatalt követően interstitialis tüdőbetegség, beleértve a pneumonitis és tüdőfibrózis eseteit jelentették (gyakoriság nem ismert). A betegek egy része korábban amiodaron-kezelésben részesült (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén ellenőrizni kell a beteg szívritmusát és vérnyomását. A tüneteken alapuló szupportív kezelést kell folytatni.

Nem ismert, hogy a dronedaron és/vagy metabolitjai eltávolíthatóak-e dialízissel (hemodialízis, peritoneális dialízis, vagy hemofiltráció).

Nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Túladagolás esetén a kezelés legyen szupportív, és irányuljon a tünetek enyhítésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: kardiológiai terápia, antiarrhythmias szerek III. osztály. ATC kód: C01BD07

Hatásmechanizmus

Állatokban az alkalmazott modelltől függően a dronedaron megelőzi a pitvarfibrillációt, illetve helyreállítja a normális szinuszritmust. Több állatmodellben megelőzi a kamrai tachycardiát és a kamrafibrillációt is. Ezen hatások legnagyobb valószínűség szerint mind a négy Vaughan–Williams-osztályra jellemző elektrofiziológiai sajátosságainak az eredményei. A dronedaron sokcsatornás blokkoló, amely gátolja a káliumáramot [beleértve: IK(Ach), IKur, IKr, IKs], és ezzel megnyújtja a szív akciós potenciálját és refrakter periódusait (III. osztály). Gátolja a nátriumáramot (Ib osztály) és a kalciumáramokat (IV. osztály) is. Nem kompetitív módon antagonizálja az adrenerg funkciókat (II. osztály).

Farmakodinámiás sajátosságok

Állatmodellekben a dronedaron csökkenti a szívfrekvenciát. Megnyújtja a Wenckebach-féle ciklus hosszt és az AH-, PQ-, QT-távolságot, míg nincsen kifejezett hatása a QTc-távolságra, vagy csak kismértékben növeli azt, és nem jár az inHV és QRS-távolság változásával. Növeli a pitvar és az AV-csomó effektív refrakter periódusát (ERP), míg a kamrai ERP-t kissé megnyújtja, minimális fokú reverz-frekvenciafüggőség mellett.

A dronedaron – a bal kamrai ejekciós frakció változása nélkül – csökkenti az artériás vérnyomást és a szívizom kontraktilitását (dP/dt max), és mérsékeli a szívizom oxigénfogyasztását.

A dronedaron értágító hatással rendelkezik a szívkoszorúér-artériák (a nitrogén-monoxid anyagszereút aktiválása kapcsán) és a perifériás artériák esetében is.

A dronedaron közvetett antiadrenerg hatásokat fejt ki, és részlegesen antagonizálja az adrenerg ingerlést. Mérsékli az adrenalinra adott alfa-adrenerg vérnyomás-reakciót és az izoproterenolra adott béta-1 és béta-2 reakciókat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A PF-val összefüggő kórházi felvételek kockázatának csökkentése

A dronedaron hatásosságát a PF-val összefüggő kórházi felvételek kockázatának csökkentésében az ATHENA multicentrikus, multinacionális, kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat során PF-ben, ill. a kórelőzményben szereplő PF-ban szenvedő és további rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében bizonyították.

A betegek legalább egy rizikófaktorral (beleértve: életkor, hipertónia, diabétesz, korábbi cerebrovaszkuláris esemény, bal pitvari átmérő ≥ 50 mm, vagy bal kamrai EF < 40), valamint az utóbbi hat hónapban dokumentáltan szinuszritmus és PF/PL állt fenn náluk. Nem voltak beválaszthatók azok a betegek, akik a randomizálás előtt négy héten belül amiodaront kaptak. A betegeknél vagy PF/PL állt fenn, vagy spontán konverziót, illetve bármilyen beavatkozást követően szinuszritmusba kerültek.

Négyezer hatszázhuszonnyolc (4628) beteget randomizáltak és kezeltek maximum 30 hónapig (átlagos utánkövetés: 22 hónap) napi kétszer 400 mg dronedaronnal (2301 beteg) vagy placebóval (2327 beteg), a hagyományos kezelések megtartása mellett, ezek közé a következők tartoztak: béta-blokkolók (71%), ACE-gátlók vagy AIIIRA szerek (69%), digitális (14%), kalcium-antagonisták (14%), sztatinok (39%), orális véralvadásgátlók (60%), tartós thrombocytáaggregáció-gátló kezelés (6%) és/vagy vízhajtók (54%).

A vizsgálat elsődleges végpontja a kardiovaszkuláris okból bekövetkező első kórházi felvételig eltelt idő vagy a bármilyen okból bekövetkező halál volt.

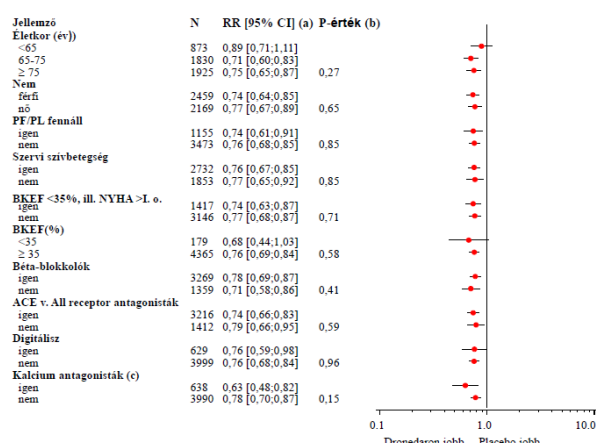
A betegek életkora 23-tól 97 évig terjedt, és 42%-uk volt 75 évesnél idősebb. A betegek negyvenhét százaléka (47%) volt nő, és a többségük a kaukázusi típushoz tartozott (89%).

A többség hipertóniás volt (86%), és szervi szívbetegségben szenvedett (60%) (beleértve: koszorúér betegséget: 30%, pangásos szívgyengeség: 30%; bal kamrai EF $< 45\%$: 12%). Huszonöt százaléknak (25%) volt PF-ja a kiinduláskor.

A dronedaron 24,2%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris okból bekövetkező kórházi felvételek és a bármilyen okból bekövetkező halál gyakoriságát a placebóhoz képest ($p < 0,0001$).

A kardiovaszkuláris okból bekövetkező kórházi felvételek és a bármilyen okból bekövetkező halál gyakoriságának csökkenése valamennyi alcsoportban konzisztens volt, függetlenül a kiindulási jellemzőktől, ill. gyógyszereléstől (ACE-gátlók, ill. AIIIRA szerek; béta-blokkolók, digitális, sztatinok, kalcium-antagonisták, vízhajtók) (lásd 1. ábra).

1. ábra – A kardiovaszkuláris okból bekövetkező első kórházi felvétel és a bármilyen okból bekövetkező halál relatív rizikója (napi kétszer alkalmazott 400 mg dronedaron *versus* placebo).



a A Cox-féle regressziós modellel meghatározva

b A kiindulási jellemzők és a kezelés közötti kölcsönhatás P-értéke a Cox-féle regressziós modell alapján

c Kizárólag az alábbi szívfrekvenciát csökkentő hatású kalcium-antagonisták szerepeltek: diltiazem, verapamil, bepridil

Hasonló eredményeket kaptak a kardiovaszkuláris okból bekövetkező kórházi felvételek gyakoriságára a rizikó 25,5%-os csökkenésével ($p < 0,0001$).

A vizsgálat alatt bármilyen okból bekövetkező halálesetek száma hasonló volt a dronedaron (116/2301) és a placebo csoport (139/2327) esetén.

A szinuszritmus fenntartása

Az EURIDIS és az ADONIS vizsgálatokba összesen 1237 korábbi PF, ill. PL epizóddal rendelkező beteget járóbeteg-rendelés keretei között randomizáltak, és napi kétszer alkalmazott 400 mg dronedaronnal ($n = 828$) vagy placeboval ($n = 409$) kezelték a hagyományos kezelések mellett (ezek közé az orális véralvadást gátlók, béta-blokkolók, ACE-gátlók, ill. AIIA szerek, krónikus thrombocyt-aggregáció-gátlók, vízhajtók, sztatinok, digitális és kalcium-antagonisták tartoztak). A betegeknek legalább egy EKG-val dokumentált PF/PL epizódjuk volt az utolsó három hónapban, és legalább egy órán át szinuszritmusban voltak, majd 12 hónapon át követték őket. Az amiodaron-kezelésben részesülő betegek esetén a jó tolerálhatóságot az első alkalmazást követően négy órával elvégzett EKG-vizsgálattal igazolták. Egyéb antiarrhythmikus gyógyszerek alkalmazását meg kellett szakítani az első alkalmazást megelőzően a plazma felezési idejük legalább 5-szörösét meghaladó időtartammal.

A betegek életkora 20-tól 88 évig terjedt, többségük a fehér bőrű (97%) férfi (69%) volt. A leggyakoribb kísérő betegségek a hipertónia (56,8%), szervi szívbetege (41,5%), beleértve az koszorúér-betegséget, voltak.

Az EURIDIS és az ADONIS összesített adataiban, valamint az egyes vizsgálatokban is a dronedaron egységesen késleltette a PF/PL első visszatérésének az idejét (elsőleges végpont). A 12 hónapos vizsgálati időszak alatt a dronedaron a placebohoz képest 25%-kal csökkentette a PF/PL első visszatérésének rizikóját ($p = 0,00007$). A randomizálástól a PF/PL első visszatéréséig eltelt átlagos idő a dronedaron-csoportban 116 nap volt, vagyis 2,2-szer hosszabb, mint a placebo csoportban (53 nap).

A DYONYSOS vizsgálatban a (napi kétszer alkalmazott 400 mg) dronedaron hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze az amiodaronéval (napi 600 mg 28 napon át, majd ezt követően napi 200 mg) hat hónapon keresztül. Összesen 504 dokumentált pitvarfibrilláló beteget randomizáltak, melyből 249 részesült dronedaron, 255 pedig amiodaron-kezelésben. A betegek életkora 28-tól 90 évig terjedt, 49%-uk volt 65 évnél idősebb. Az elsőleges hatásossági végpont gyakorisága – melyet a PF első visszatéréseként, vagy intolerancia ill. hatás hiánya miatt bekövetkező idő előtti gyógyszeresedés megszakításként határoztak meg – 12 hónap elteltével 75% volt a dronedaron-csoportban és 59% az amiodaron-csoportban (relatív hazard [HR]=1,59; log-rank p érték $< 0,0001$). A PF visszatérése 63,5%

volt a 42%-kal szemben. A PF visszatérése (a konverzió hiányát beleértve) gyakoribb volt a dronedaron-csoportban, míg a gyógyszer idő előtti abbahagyása intolerancia miatt gyakoribb volt az amiodaron-csoportban. A fő biztonságossági végpont előfordulási gyakorisága, melyet a pajzsmirigy, máj, tüdő, idegrendszeri, bőr, szem, vagy emésztőrendszeri speciális nemkívánatos események bekövetkezése, vagy a gyógyszeresedés idő előtti megszakítása valamilyen mellékhatás következtében határozott meg – 20%-kal csökkent a dronedaron-csoportban az amiodaron-csoportéhoz képest ($p = 0,129$). Ennek a csökkenésnek az oka a szignifikánsan kevesebb pajzsmirigy és idegrendszeri esemény bekövetkezése, valamint a tendenciaszerűen kevesebb bőrrel, ill. szemmel kapcsolatos esemény, továbbá az amiodaron-csoportéhoz képest kevesebb idő előtti gyógyszeresedés megszakítás volt. A dronedaron-csoportban több emésztőrendszeri mellékhatást, főleg hasmenést figyeltek meg (12,9% versus 5,1%).

Az előző hónap során nyugalomban vagy minimális terhelésre a szívelégtelenség tüneteit mutató betegek, akik az előző hónapban szívelégtelenség miatt kórházi felvételre kerültek

Az ANDROMEDA vizsgálatot 627 bal kamrai működészavarral rendelkező betegen végezték, akik új vagy romló szívelégtelenség miatt kerültek kórházba, és legalább egy dyspnoe epizódjuk volt minimális terhelésre vagy nyugalomban (NYHA III. vagy IV. stádium), vagy paroxysmalis éjszakai dyspnoéjuk volt a felvételt megelőző egy hónapon belül. A betegek életkora 27-től 96 évig terjedt, 68%-uk volt 65 évnél idősebb. A vizsgálat idő előtt befejezésre került a dronedaron-csoportban megfigyelt aránytalanul magasabb halálozás miatt [$n = 25$ versus 12 (placebo), $p = 0,027$] (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Permanens pitvarfibrillációban szenvedő betegek

A PALLAS nevű randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatban a standard terápia mellett naponta kétszer adott 400 mg dronedaron klinikai előnyeit vizsgálták tartós pitvarfibrillációban szenvedő betegeken, akik egyéb rizikófaktorral is rendelkeztek (~69% szívelégtelenségben, ~41% koszorúér-betegségben szenvedő, ~27% korábbi stroke-on vagy TIA-n átesett, ~20,7% LVEF $\leq 40\%$ és ~18% 75 éves vagy afeletti, magasvérnyomás-betegségben és diabetesben szenvedő). A vizsgálatot 3149 beteg randomizációját (placebo = 1577; dronedaron $n = 1572$) követően idő előtt leállították a szignifikánsan magasabb szívelégtelenség [placebo = 33; dronedaron = 80; HR = 2.49 (1,66-3,74)]; stroke [placebo = 8; dronedaron = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] és kardiovaszkuláris okú halál [placebo = 6; dronedaron = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] előfordulási aránya miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Étkezést követően, szájon át történő alkalmazás esetén a dronedaron jól (legalább 70%-ban) felszívódik. A preszisztémás first-pass metabolizmus miatt azonban a dronedaron abszolút biohasznosulása (étkezést követően alkalmazva) 15%-os. Az egyidejű étkezés átlagosan 2–4-szeresére növeli a dronedaron biohasznosulását. Az étkezés utáni, szájon át történő alkalmazást követően a dronedaron és fő keringő aktív metabolitja (N-debutil származék) 3–6 órán belül éri el a plazma csúcskoncentrációt. Napi kétszer 400 mg ismételt alkalmazása után a kezelés 4–8. napján éri el az egyensúlyi állapotot, a dronedaron átlagos akkumulációs hányadosa pedig 2,6-tól 4,5-ig terjed. A dronedaron átlagos egyensúlyi C_{max} -értéke 84–147 ng/ml, és a fő N-debutil metabolit expozíciója az anyavegyületéhez hasonló. A dronedaronnak és N-debutil metabolitjának farmakokinetikája egyaránt mérsékelten eltér a dózissal arányostól: kétszeresére emelt adag a C_{max} és az AUC kb. 2,5–3,0-szoros növekedését eredményezi.

Eloszlás

A dronedaronnak és N-debutil metabolitjának *in vitro* plazmafehérje kötődése 99,7%, ill. 98,5% és nem telítődő. Mindkét vegyület főleg albuminhoz kötődik. Intravénás (iv.) alkalmazás után az egyensúlyi megoszlási tér (V_{ss}) 1.200–1.400 ml.

Biotranszformáció

A dronedaron nagymértékben metabolizálódik, főleg a CYP3A4 révén (lásd 4.5 pont). A fő anyagszereútnak része a fő keringő aktív metabolitot kialakító N-debutilezés, az ezt követő oxidáció, az inaktív propionsav metabolitot kialakító oxidatív dezamináció, amit oxidáció követ, valamint a közvetlen oxidáció. A monoamin-oxidázok részben hozzájárulnak a dronedaron aktív metabolitjának metabolizmusához (lásd 4.5 pont).

Az N-debutil metabolit farmakodinámiás aktivitást fejt ki, de 3–10-szer kevésbé hatásos, mint a dronedaron. Ez a metabolit emberekben hozzájárul a dronedaron farmakológiai aktivitásához.

Elimináció

Orális alkalmazás után a jelzett adag kb. 6%-a választódik ki a vizeletben főként metabolitok formájában (változatlan formában a vizelettel nem választódik ki), és 84%-a választódik ki a székletben főként metabolitok formájában. Intravénás alkalmazás után a dronedaron plazma clearance-e 130–150 l/ó. A dronedaron terminális felezési ideje 25–30 óra körüli, N-debutil metabolitjára pedig 20–25 óra. Betegekben a dronedaron és metabolitja a napi kétszer 400 mg-mal történő kezelés befejezését követően két héten belül teljesen kiürül a plazmából.

Különleges betegcsoportok

A PF-ban szenvedő betegekben a dronedaron farmakokinetikája megegyezik az egészséges alanyokéval. A dronedaron farmakokinetikáját befolyásoló tényezők: a nem, az életkor és a testsúly. Mindezek a tényezők korlátozottan hatnak a dronedaronra.

Nem

Nők esetében a dronedaron és N-debutil metabolitjának expozíciója átlagosan 1,3–1,9-szer nagyobb a férfikéhoz képest.

Idősek

Klinikai vizsgálatokban az összes vizsgált személy 73%-a 65 éves vagy idősebb, 34%-uk pedig 75 éves vagy idősebb volt. A 65 éves vagy idősebb betegek esetén a dronedaron-expozíció 23%-kal magasabb volt, mint a 65 év alatti betegek esetében.

Májkárosodás

Mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegekben a nem kötött állapotú dronedaron expozíciója a kétszeresére nőtt. Az N-debutil metabolit átlagos expozíciója 47%-kal csökkent (lásd 4.2 pont). Súlyos májkárosodásnak a dronedaron farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Külön vizsgálatban nem értékelték a vesekárosodás hatását a dronedaron farmakokinetikájára. A vesekárosodás várhatóan nem módosítja a dronedaron farmakokinetikáját, mert a vizeletben nem választódik ki változatlan formában, és az adag mindössze 6%-a választódik ki a vizeletben metabolitok formájában (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egy *in vivo* egér mikronukleusz teszt és négy *in vitro* teszt alapján a dronedaronnak nincsenek genotoxikus hatásai.

Egy kétéves orális karcinogenitási vizsgálat során patkányok esetében 70 mg/kg/nap, egerek esetében 300 mg/kg/nap volt a dronedaron 24 hónapon keresztül adott legmagasabb adagja.

Nőstény egerek esetében az emlőmirigyek daganatainak, egerekben a histiocytás sarcomáknak, patkányokban pedig a mesenterialis nyirokcsomók szintjén a haemangiómáknak nagyobb gyakoriságát figyelték meg, valamennyit csak a legmagasabb vizsgált adagnál (ez az emberi terápiás adag melletti expozíció 5–10-szeresének felelt meg). A haemangiómák nem rák előtti elváltozások, és sem

állatokban sem emberben nem alakulnak át malignus haemangiosarcomákká. E megfigyelések egyikét sem tekintették klinikai jelentőséggel bírónak.

Krónikus toxicitási vizsgálatokban enyhe és reverzibilis foszfolipidózist (habos makrofágok felhalmozódása) figyeltek meg a mesenterialis nyirokcsomókban, főleg patkányokban. Ezt a hatást erre a fajra specifikusnak, és klinikai jelentőséggel nem bírónak tekintik.

A dronedaron nagy adagokban kifejezett hatást gyakorolt az embrionális és magzati fejlődésre a patkányok esetében, ilyen volt a beágyazódást követő veszteség növekedése, a magzat és a placenta súlyának csökkenése, valamint a külső, zsigeri és vázrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulása.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

hipromellóz (E464),
kukoricakeményítő,
kroszpovidon (E1202),
poloxamer 407, laktóz-monohidrát,
kolloid vízmentes szilícium-dioxid,
magnézium-sztearát (E572).

Tabletta bevonat

hipromellóz (E464),
makrogol 6000,
titán-dioxid (E171),
karnauba viasz (E903).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- Átlátszatlan PVC/alumínium buboréksomagolás 20, 50 és 60 filmtablettát tartalmazó csomagolásban
- Átlátszatlan PVC/alumínium, adagonként perforált buboréksomagolás 100x1 filmtablettát tartalmazó csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/591/001 - 20 filmtabletta dobozonként
EU/1/09/591/002 - 50 filmtabletta dobozonként
EU/1/09/591/003 - 60 filmtabletta dobozonként
EU/1/09/591/004 - 100 × 1 filmtabletta dobozonként

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. november 26.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I: Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a MULTAQ-ot várhatóan felíró és kiadó egészségügyi szakemberek számára rendelkezésre álljon vagy hozzáférjenek az alkalmazási előírás legújabb változatához és a MULTAQ-ot felíró orvosoknak szóló útmutatóhoz.

A szétosztást megelőzően a MULTAQ-ot felíró orvosoknak szóló útmutató formáját és tartalmát, a kommunikációs és elosztási tervvel együtt minden egyes tagállamban egyeztetni kell az illetékes nemzeti hatósággal.

A következő kockázatokra:

- Szívelégtelenség (beleértve korábbi vagy jelenleg is fennálló szívelégtelenségben vagy bal kamrai szisztolés diszfunkcióban szenvedő, instabil hemodinamikai állapotú betegeknél történő alkalmazást, valamint a pre-renalis azotemiát)
- ≥ 6 hónapig (vagy ismeretlen ideig) tartó, tartós pitvarfibrillációban történő alkalmazás, és amikor a kezelőorvos nem tervez további lépéseket a sinus ritmus visszaállítására
- Pulmonalis- és interstitialis tüdőbetegség (Interstitial Lung Disease=ILD)
- Hepatotoxicitás

irányulnak kiegészítő kockázatcsökkentő tevékenységek.

Az oktatóanyag egy, a gyógyszert felíró orvosoknak szóló útmutató arra vonatkozóan, hogy

- A kezelés megkezdése előtt a betegeknél ki kell szűrni
 - A tartós pitvarfibrilláció ellenjavallatát
 - Az anamnézisben szereplő vagy jelenleg is fennálló szívelégtelenség vagy bal kamrai szisztolés diszfunkció (Left ventricular systolic dysfunction =LVSD) ellenjavallatát
 - A gyógyszerköcsönhatások megelőzését
 - A máj, tüdő és vese biztonságát az alkalmazás esetén.
- A kezelés alatt ellenőrizni kell a betegeknél az alábbiakat, és ha szükséges dronedaron-kezelést meg kell szakítani
 - EKG-t
 - Kardiális klinikai tüneteket
 - Gyógyszerköcsönhatást
 - Máj-, tüdő-, véralvadási és vesefunkciós vizsgálatokat
- A betegeket tanácsokkal kell ellátni az alkalmazásra vonatkozóan,
 - Oktatni kell a betegeket a tünetekről
 - Biztatni kell a mellékhatások bejelentésére

A gyógyszert felíró orvosoknak szóló útmutatóban szerepelni kell olyan információnak, amely segíti a kezelőorvost annak megállapításában, hogy felírható-e a betegnek a MULTAQ az alkalmazási előírásban foglaltaknak megfelelően.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

MULTAQ 400 mg filmtabletta
dronedaron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg dronedaront tartalmaz (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz . További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 filmtabletta
50 filmtabletta
60 filmtabletta
100×1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

MULTAQ 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

MULTAQ 400 mg filmtabletta
dronedaron

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

MULTAQ 400 mg filmtabletta dronedaron

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MULTAQ, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MULTAQ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a MULTAQ-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MULTAQ-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a MULTAQ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MULTAQ egy dronedaron nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez a szívritmuszavar elleni gyógyszerek csoportjába tartozik, és segít szabályozni a szívverését.

A MULTAQ-ot akkor alkalmazzák, ha Önnek szívritmuszavara van (a szíve nem ritmusosan ver – pitvarfibrillációja van) és egy kardioverciónak nevezett beavatkozás során visszaállították a normális szívverését.

A MULTAQ megakadályozza Önénél a rendellenes szívritmus kiújulását. A MULTAQ-ot kizárólag felnőtteknél alkalmazzák.

Kezelőorvosa mérlegelni fogja az összes rendelkezésre álló kezelési lehetőséget, mielőtt felírja Önnek a MULTAQ-ot.

2. Tudnivalók a MULTAQ szedése előtt

Ne szedje a MULTAQ-ot

- ha allergiás a dronedaronra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha a szívében lévő idegekkel van gondja (szívblokk). A szíve nagyon lassan verhet, vagy szédülhet. Ha e miatt ritmuskeltőt (pacemaker) kapott, szedheti a MULTAQ-ot,
- ha nagyon lassú a szívverése (percenként 50-nél kevesebb),
- ha EKG-ja (elektrokardiogram) egy „megnyúlt QTc-távolság” nevű ingerületvezetési zavart mutat (vagyis ez az intervallum több 500 milliszekundumnál),
- ha Önnek olyan pitvarfibrillációja van, amit permanens pitvarfibrillációnak (PF) neveznek. Permanens pitvarfibrilláció esetén a PF hosszú ideig fennáll (legalább 6 hónapon keresztül) és az a döntés született, hogy nem próbálják meg visszaállítani a normális szívverést egy kardioverciónak nevezett beavatkozással,
- ha a vérnyomása ingadozó (időnként leesik), ami a szervei elégtelen vérellátásához vezethet

- ha Önnél előfordult, vagy jelenleg is fennáll az az állapot, hogy a szíve nem tudja a vért olyan mértékben pumpálni a testébe, mint ahogyan azt kellene (ezt az állapotot szívelégtelenségnek nevezik). Duzzadt lehet a keze vagy a lába, neheztett a légzése amikor lefekszik, illetve alszik, mozgás esetén hamar kifulladás, vagy
- ha a szívéből összehúzódásonként kipumpált vér százalékos mennyisége túl alacsony (ezt az állapotot bal kamrai diszfunkciónak nevezik),
- ha a korábbi amiodaron- (egy másik szívritmuszavar elleni gyógyszer) kezelés során tüdő- vagy májproblémák jelentkeztek Önnél,
- ha bizonyos gyógyszereket szed fertőzésekre (a gombafertőzést vagy az AIDS-t is beleértve), allergiára, szívritmuszavarokra, depresszióra, szervátültetés után (lásd alább: „Egyéb gyógyszerek és a MULTAQ”. Ott részletesen megtalálja, hogy pontosan milyen gyógyszereket nem szedhet a MULTAQ-kal együtt),
- ha súlyos májbetegsége van,
- ha súlyos vesebetegsége van.
- ha dabigatránt szed (lásd alább: „Egyéb gyógyszerek és a MULTAQ”).

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, akkor ne szedje a MULTAQ-ot!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A MULTAQ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha

- olyan problémája van, ami miatt alacsony a kálium- vagy a magnéziumszint a vérében. Ezt rendezni kell, mielőtt a MULTAQ-kal való kezelését elkezdénék.
- Ön 75 évesnél idősebb
- Önnél egy olyan állapot jelentkezik, amikor a szívizmot tápláló ér fala megkeményedik és beszűkül (koszorúér betegség).

A MULTAQ szedésének időszakában jelezze kezelőorvosának, ha

- a MULTAQ-kezelés során pitvarfibrillációja állandóvá válik. Ekkor meg kell szakítani a MULTAQ-kezelést.
- duzzad a lábfeje vagy a lába, neheztett a légzése lefekvéskor vagy alvás közben, mozgáskor kifulladás, vagy gyarapszik a testsúlya (amelyek a szívelégtelenség jelei és tünetei).
- azonnal tájékoztassa orvosát, ha a következő, májproblémára utaló bármelyik panasz vagy tünet jelentkezik Önnél: gyomortáji (hasi) fájdalom vagy kellemetlen érzés, étvágytalanság, hányinger, hányás, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság), a vizelet szokatlanul sötét elszíneződése, rossz közérzet, fáradtság (különösen akkor, ha a fent felsorolt tünetekkel társultan jelentkezik), viszketés,
- légszomj vagy improduktív köhögés jelentkezik Önnél. Jelezze kezelőorvosának és ő meg fogja vizsgálni a tüdejét.

Ha ez vonatkozik Önre (vagy ebben bizonytalan), akkor kérjük, beszéljen a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi a MULTAQ-ot szedni.

Szív-, tüdő-, és vérvizsgálatok

Amíg Ön szedi a MULTAQ-ot, orvosa vizsgálatokat végeztethet, hogy ellenőrizze az Ön egészségi állapotát és azt, hogy a gyógyszer miként hat Önre.

- EKG (elektrokardiográf) készülékkel orvosa megnézheti szíve elektromos tevékenységét.
- A MULTAQ-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt orvosa vérvizsgálatokat fog kérni a májfunkció ellenőrzése érdekében.
- Ha Ön valamilyen véralvadást gátló gyógyszert szed, például warfarint, kezelőorvosa úgynevezett INR vérvizsgálatot rendel majd, hogy ellenőrizze gyógyszer hatását.
- Orvosa egyéb vérvizsgálatokat is végezhet. Az egyik, a vese működését ellenőrző vérvizsgálat eredménye (a kreatininszint a vérben) MULTAQ hatására megváltozhat. Orvosa az Ön vérszintjeinek ellenőrzésekor ezt figyelembe fogja venni, és a továbbiakban ehhez a másik „normális” értékhez viszonyítja majd a kreatinin szintjét a vérben.
- Orvosa tüdővizsgálatot rendelhet el.

Egyes esetekben szükség lehet a MULTAQ-kezelés megszakítására.

Kérjük jelezze, hogy MULTAQ-ot szed, ha más orvos is vérvizsgálatot rendel Önnek.

Gyermekek és serdülők

A MULTAQ gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők részére nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a MULTAQ

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kezelőorvosa javasolhatja Önnek, hogy véralvadásgátló gyógyszert szedjen állapotának megfelelően.

A MULTAQ és bizonyos egyéb gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek, és súlyos mellékhatásokat okozhatnak. Orvosa megváltoztathatja az Ön által szedett valamely más gyógyszer adagját.

A következők egyikét sem szabad a MULTAQ-kal együtt szednie:

- szabálytalan, ill. szapora szívverés kezelésére használt más gyógyszerek, mint flekainid, propafenon, kinidin, dizopiramid, dofetilid, szotalol, amiodaron,
- gombás fertőzések egyes gyógyszerei, mint ketokonazol, vorikonazol, itraconazol vagy pozakonazol.
- egyes, triciklusos antidepresszánsoknak nevezett depresszió elleni gyógyszerek,
- egyes, fenotiazinoknak nevezett nyugtató hatású gyógyszerek,
- bepridil, amit szívbetegség által okozott mellkasi fájdalomkor használnak,
- telitromicin, eritromicin vagy klaritromicin (fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok),
- terfenadin – (allergia kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- nefazodon – (depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- cizaprid – (reflux /a gyomorsav és táplálék visszatérése a száj felé/ kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- ritonavir – (AIDS fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- dabigatrán – (vérrögképződés megelőzésére alkalmazott gyógyszer).

Feltétlenül szóljon kezelőorvosának vagy a gyógyszerésznek, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- egyéb magas vérnyomásra, szívbetegség által okozott mellkasi fájdalomra, vagy egyéb szívproblémákra adott gyógyszerek, mint: verapamil, diltiazem, nifedipin, metoprolol, propranolol, talinolol, vagy digoxin,
- egyes, a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszerek (mint szimvasztatin, lovasztatin, atorvasztatin vagy rozuvasztatin),
- egyes véralvadásgátló gyógyszerek, mint a warfarin, a rivaroxabán, az edoxabán és az apixabán,
- epilepszia egyes gyógyszerei, mint fenobarbitál, karbamazepin, vagy fenitoin,
- sziirolimus, takrolimus, everolimus és ciklosporin (szervátültetés után használják),
- orbáncfű – gyógynövény-készítmény depresszióra,
- rifampicin – tuberkulózis (tbc) elleni gyógyszer.

A MULTAQ egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne fogyasszon grépfrútlét, amíg MULTAQ-ot szed. A grépfrút megemelheti a dronedaron vérszintjét és megnövelheti annak az esélyét, hogy Önnél mellékhatások jelentkezzenek.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Ön fogamzóképes nő, akkor kezelőorvosa a MULTAQ-kezelés megkezdése előtt, terhességi tesztet fog végeztetni Önnél.
- A MULTAQ nem javasolt, ha Ön terhes vagy úgy véli, hogy terhes lehet. Ne szedje a MULTAQ-ot, ha fogamzóképes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert.

- Használjon hatékony fogamzásgátló módszert a kezelés alatt és a MULTAQ utolsó adagjának bevitelét követően még 7 napig.
- Hagyja abba a készítmény szedését, és haladéktalanul szóljon kezelőorvosának, ha teherbe esik a MULTAQ szedése alatt.
- Nem ismert, hogy a MULTAQ átjut-e az anyatejbe. Önnek és kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy a MULTAQ-ot fogja szedni vagy szoptatni fog. Ne szoptasson a MULTAQ-kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követően még 7 napig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MULTAQ nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. A gépjárművezetéshez, ill. gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket azonban befolyásolhatják a mellékhatások, például a fáradékonyság.

A MULTAQ laktózt (tejcukrot) tartalmaz

A laktóz (tejcukor) egy bizonyos cukorféle. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a MULTAQ-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A MULTAQ-kezelést a szívbetegségek kezelésében jártas orvos fogja felügyelni.

Amennyiben amiodaron-kezelésről (egy másik gyógyszer a rendellenes szívverés kezelésére) kell MULTAQ-kezelésre váltania, kezelőorvosa speciális javaslatokat adhat Önnek, például azt, hogy az átállás előtt szüneteltesse az amiodaron-kezelést.

Tájékoztassa kezelőorvosát az összes Ön által szedett gyógyszerről.

Mennyit kell szedni?

A szokásos adag naponta kétszer egy 400 mg-os tablettát. Vegyen be:

- egy tablettát a reggeli étkezés alatt és
- egy tablettát az esti étkezés alatt.

Ha a gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek vagy csekélynek érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészhöz.

A gyógyszer bevétele

Étkezés közben, egy pohár vízzel, egészben nyelje le a tablettát. A tablettát nem osztható egyenlő adagokra.

Ha az előírtnál több MULTAQ-ot vett be

Haladéktalanul forduljon orvosához vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a MULTAQ-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására. Akkot vegye be a következő adagot, amikor eljön a bevétel rendes ideje.

Ha idő előtt abbahagyja a MULTAQ szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, csak úgy, ha előbb megbeszélte kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

E gyógyszer kapcsán a következő mellékhatásokról számoltak be:

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja - sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- Olyan rendellenesség, amikor a szív nem képes megfelelően keringetni a vért a szervezetben (pangásos szívelégtelenség). Klinikai vizsgálatokban ezt a mellékhatást hasonló gyakorisággal figyelték meg MULTAQ és placebokezelésben részesülő betegeknél. A tünetek közé tartoznak: a lábfej vagy a láb duzzanata, légzési nehézség lefekvéskor vagy alvásakor, légszomj mozgás közben, vagy súlygyarapodás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Súlyos hasmenés, hányás, mivel ez veseproblémákhoz vezethet.
- Lassú szívverés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- A tüdő gyulladása (beleértve a tüdők hegesedését és megvastagodását). A tünetek közé tartoznak a légszomj vagy a nem-produktív köhögés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Májproblémák, beleértve az életveszélyes májelégtelenséget is. A tünetek közé tartoznak a gyomortáji (hasi) fájdalom vagy hasi kellemetlen érzet, étvágytalanság, hányinger, hányás, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság), a szokatlan sötét vizelet, fáradékonyság (különösen a fent felsorolt tünetekkel társulva), viszketés.
- Allergiás reakciók, beleértve az arc, az ajkak, a száj, a nyelv és a torok duzzanatát

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori

- egy bizonyos vérvizsgálati eredmény megváltozása: a vér kreatininszintje,
- az EKG-ban (elektrokardiogram) történő változások, úgynevezett Bazett szerinti megnyúlt QTc

Gyakori

- emésztőrendszeri problémák, mint például emésztési zavar, hasmenés, émelygés, hányás, hasi fájdalom,
- fáradtságérzés,
- bőrproblémák, mint kiütés, illetve viszketés
- a májfunkció ellenőrzését szolgáló vérvizsgálatok eredményeinek változása.

Nem gyakori

- egyéb bőrproblémák, mint bőrpír vagy ekcéma (pirosság, viszketés, égő érzés, vagy hólyagosodás),
- a bőr fokozott napérzékenysége,
- az ízérzés megváltozása

Ritka

- az ízérzés megszűnése.
- érgyulladás (vaszkulitisz, beleértve a leukocitoklasztikus vaszkulitist is)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell tárolni a MULTAQ-ot?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje a gyógyszert, ha a bomlás valamilyen látható jelét észleli (lásd a 6. pont).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a MULTAQ?

- A készítmény hatóanyaga a dronedaron
400 mg dronedaront tartalmaz (hidroklorid formájában) tablettaként.
- Egyéb összetevők a tabletták magjában: hipromellóz (E464), kukoricakeményítő, kroszpovidon (E1202), poloxamer 407, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A MULTAQ laktózt (tejcukrot) tartalmaz”), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (E572).
- Egyéb összetevők a tabletták bevonatában: hipromellóz (E464), makrogol 6000, titán-dioxid (E171), karnauba viasz (E903).

Milyen a MULTAQ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A MULTAQ fehér, ovális filmtabletta (tabletta), bevésett kettőshullám jelzéssel az egyik, „4142” kóddal a másik oldalán.

A MULTAQ filmtabletta kiszerelése: 20, 50, 60 filmtablettát tartalmazó átlátszatlan PVC és alumínium buboréksomagolás, illetve 100×1 filmtablettát tartalmazó átlátszatlan PVC és alumínium adagonként perforált buboréksomagolás, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártók

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.