

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MULTAQ 400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg dronedarono (*dronedaronum*) (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje taip pat yra 41,65 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Balta, pailga tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta dvigubos bangos formos žyma, o kitoje pusėje – kodas „4142“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

MULTAQ vartojamas sinusinio ritmo palaikymui po sėkmingos kardioversijos paroksizminiu arba persistuojančiu prieširdžių virpėjimu (PV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių klinikinė būklė yra stabili. Atsižvelgiant į saugumo duomenis (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), MULTAQ galima skirti tik jei buvo apsvarstytos alternatyvaus gydymo galimybės.

MULTAQ negalima vartoti pacientams, kuriems yra sutrikusi kairiojo skilvelio sistolinė funkcija arba pacientams, kuriems yra arba praityje yra buvę širdies nepakankamumo epizodų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti ir jį stebėti tik prižiūrint specialistui (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą dronedaronu galima pradėti ambulatorinėmis sąlygomis.

Prieš pradėdant vartoti dronedarono, gydymą I ar III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais (tokiais kaip flekainidas, propafenonas, chinidinas, dizopiramidas, dofetilidas, sotalolis, amjodaronas) būtina nutraukti.

Nėra pakankamai informacijos, kada gydymą amjodaronu reikia keisti į dronedaronu. Reikia atsižvelgti į tai, kad po amjodaronu vartojimo nutraukimo, jo veikimas gali tęstis ilgai dėl jo ilgo pusinės eliminacijos laiko. Jei numatomas gydymo keitimas, jį reikia atlikti prižiūrint gydytojui. (žr. 4.3 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra po 400 mg du kartus per parą. Ją reikia suvartoti taip:

- vieną tabletę valgant pusryčius ir
- vieną tabletę valgant vakarienę.

Gydymo dronedaronu metu nevartokite greipfrutų sulčių (žr. 4.5 skyrių).

Pamiršus išgerti vaistinio preparato dozę, kitą dozę reikia vartoti įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Veiksmingumas ir saugumas senyviems pacientams, neturintiems kitų širdies ir kraujagyslių ligų, bei jaunesniems pacientams, buvo panašūs. Jei paciento amžius yra 75 metai arba daugiau ir yra kitų ligų, reikia reguliariai tikrinti širdies nepakankamumo klinikinius požymius ir EKG (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius). Nors farmakokinetinio tyrimo, vykdyto su sveikais asmenimis, metu buvo stebima padidėjusi ekspozicija senyvų moterų kraujo plazmoje, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi duomenų nėra, pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dronedarono vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) <30 ml/min.), dronedarono vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kitiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

MULTAQ saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Rekomenduojama nuryti visą tabletę, užsigieriant stikline vandens, valgio metu. Tabletės negalima padalyti į lygias dozes.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Antrojo ar trečiojo laipsnio atrioventrikulinė blokada, pilna Hiso pluošto kojų blokada, distalinė blokada, sutrikusi sinusinio mazgo funkcija, prieširdžių laidumo sutrikimas arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas (išskyrus atvejus, kai vartojamas esant veikiančiam širdies stimuliatoriui).
- Bradikardija <50 kartų per minutę (k./min.).
- Permanentinis PV, kuris tęsiasi 6 mėnesius ar ilgiau (arba trukmė yra nežinoma) ir gydytojas daugiau nebesvarsto galimybės atstatyti sinusinį ritmą.
- Pacientai, kurių hemodinaminė būklė nestabili.
- Praeityje buvęs ar dabar esantis širdies nepakankamumas arba sutrikusi kairiojo skilvelio sistolinė funkcija.
- Pacientams, kuriems dėl anksčiau vartoto amjodarono, pasireiškė toksinis poveikis kepenims ir plaučiams
- Vartojimas kartu su stipriais citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitoriais, tokiais kaip ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas, pozakonazolas, telitromicinas, klaritromicinas, nefazodonas ir ritonaviras (žr. 4.5 skyrių).
- Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją (*torsade de pointes*), tokiais kaip fenotiazinai, cizapridas, bepridilis, tricikliai antidepresantai, terfenadinas ar kai kurie geriamieji makrolidai (tokie kaip eritromicinas), I ir III klasės antiaritminiai vaistiniai preparatai (žr. 4.5 skyrių).
- QTc Bazett intervalas ≥ 500 milisekundžių.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl <30 ml/min).
- Vartojimas kartu su dabigatranu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojant dronedaroną, rekomenduojama atidžiai stebėti ir pastoviai vertinti širdies, kepenų ir plaučių funkciją (žr. žemiau). Jei pakartotinai atsiranda PV, reikia spręsti dėl dronedarono vartojimo nutraukimo.

Gydymo metu dronedarono vartojimą reikia nutraukti jei pacientui išsivysto būklė, galinti tapti kontraindikacija, paminėta 4.3 skyriuje. Būtina stebėti kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus, tokius kaip digoksinas ir antikoagulantai.

Pacientai, kuriems gydymo metu atsirado permanentinis PV

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo permanentiniu PV (PV besitęsiantis mažiausiai 6 mėnesius) sergantys ir širdies bei kraujagyslių rizikos veiksnių turintys pacientai, vartojantys dronedaroną, buvo anksčiau laiko sustabdytas dėl didelio mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų, insulto ar širdies nepakankamumo, skaičiaus (žr. 5.1 skyrių). Rekomenduojama reguliariai atlikti EKG, mažiausiai kas 6 mėnesius. Jei pacientams, gydomiems dronedaronu, išsivysto permanentinis PV, gydymą dronedaronu reikia nutraukti.

Pacientai, kuriems dabar yra arba praityje buvo širdies nepakankamumas ar sutrikusi kairiojo skilvelio sistolinė funkcija

Dronedarono negalima vartoti pacientams, kuriems yra nestabili hemodinaminė būklė, praityje buvęs arba esantis širdies nepakankamumas ar sutrikusi kairiojo skilvelio sistolinė funkcija (žr. 4.3 skyrių). Pacientai turi būti atidžiai įvertinami dėl stazinio širdies nepakankamumo simptomų. Gauta spontaninių pranešimų apie gydymo dronedaronu metu atsiradusį ar pasunkėjusį širdies nepakankamumą. Pacientai turi žinoti, kad atsiradus bet kokiems širdies nepakankamumo požymiams ar simptomams (pvz., didėjant kūno svoriui, atsiradus nuo kūno padėties priklausomai edemai ar stiprėjant dusuliui), reikia kreiptis į gydytoją. Jei atsiranda širdies nepakankamumas, gydymą dronedaronu reikia nutraukti.

Gydymo metu pacientus reikia stebėti ar netrinka kairiojo skilvelio sistolinė funkcija. Jei sutrinka kairiojo skilvelio sistolinė funkcija, gydymą dronedaronu reikia nutraukti.

Pacientai, sergantys vainikinių arterijų liga

Pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga, reikia reguliariai tikrinti širdies nepakankamumo klinikinius požymius ir EKG, kad būtų galima nustatyti ankstyvuosius širdies nepakankamumo požymius. ESC ir ACC/AHA/HRS gairėse dronedaronui priskirta IA klasės rekomendacija vartoti pacientams, kuriems yra paroksizminis ar persistuojantis PV ir vainikinių arterijų liga.

Senyvi pacientai

75 metų ar vyresniems pacientams, sergantiems keletu ligų, reikia reguliariai tikrinti širdies nepakankamumo klinikinius požymius ir EKG (žr. 4.2 ir 5.1 skyrių)

Vaisingos moterys ir nėštumas

Dronedarono nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Vaisingos moterys gydymo dronedaronu metu ir 7 dienas po paskutinės dozės pavartojimo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Prieš pradėdamas gydymą dronedaronu, gydytojas turi patvirtinti, kad vaisinga moteris nėra nėščia (žr. 4.6 skyrių).

Kepenų pažeidimas

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje buvo pranešta apie kepenų ląstelių pažeidimą, įskaitant ir gyvybei pavojingą ūminį kepenų funkcijos nepakankamumą, pacientams, gydytiems dronedaronu. Kepenų funkcijos tyrimai turi būti atlikti prieš pradedant gydymą dronedaronu, po savaitės ir po mėnesio nuo gydymo pradžios ir vėliau kartojami šešis mėnesius vieną kartą per mėnesį, 9-tą ir 12-tą mėnesiais bei periodiškai vėliau.

Jeigu alaninaminotransferazės ALT aktyvumas padidėja $\geq 3 \times$ viršutinės normos ribos (VNR), ALT aktyvumą per 48-72 valandas reikia išmatuoti dar kartą. Jeigu išmatavus pakartotinai patvirtinamas ALT aktyvumas $\geq 3 \times$ VNR, gydymas dronedaronu turi būti nutrauktas. Atitinkami tyrimai ir atidus paciento stebėjimas turi būti tęsiami tol, kol ALT normalizuosis.

Pacientai turi nedelsiant pranešti savo gydytojui atsiradus bet kokiems galimo kepenų pažeidimo simptomams (pvz., ilgalaikis pirmą kartą atsiradęs pilvo skausmas, anoreksija, pykinimas, vėmimas, karščiavimas, negalavimas, nuovargis, gelta, tamsus šlapimas arba niežulys), nedelsdami kreiptųsi į savo gydytoją.

Padidėjusio kreatinino kiekio plazmoje valdymas

Kreatinino kiekio plazmoje padidėjimas (vidutinis padidėjimas $10 \mu\text{mol/l}$) buvo stebėtas sveikiems asmenims ir pacientams, vartojusiems dronedaronu po 400 mg du kartus per parą. Daugeliui pacientų šis padidėjimas pasireiškė neužilgo po gydymo pradžios ir nusistovėjo po 7 dienų. Rekomenduojama matuoti kreatinino kiekį plazmoje 7 dienas po gydymo dronedaronu pradžios. Jei stebimas kreatininemijos padidėjimas, kreatinino koncentraciją serume reikia pakartotinai tirti po 7 dienų. Jei kreatininemija nedidėja, šis dydis turi būti naudojamas kaip naujas bazinis dydis turint omenyje, kad vartojant dronedaroną šis padidėjimas yra tikėtinas. Jei kreatinino koncentracija toliau auga, reikia spręsti dėl tolesnio ištyrimo arba gydymo nutraukimo.

Kreatininemijos padidėjimas nebūtinai turi sąlygoti gydymo AKF inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) nutraukimą.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie didesnę kreatinino koncentracijos padidėjimą. Gauta keletas pranešimų apie šlapalo azoto padidėjimą kraujyje, galimai susijusio su besivystančio stazinio širdies nepakankamumo sukelta hipoperfūzija (prereninė azotemija), atvejus. Tokiu atveju gydymą dronedaronu būtina sustabdyti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Rekomenduojama periodiškai tirti inkstų funkciją ir, jei reikia, apsvarstyti tolesnių tyrimų atlikimą.

Elektrolitų balanso sutrikimai

Kadangi antiaritminiai vaistiniai preparatai gali būti neveiksmingi arba patys sukelti aritmiją pacientams, kuriems yra hipokalemija, prieš pradedant gydymą dronedaronu ir jo metu reikia koreguoti bet kokį kalio ar magnio trūkumą organizme.

QT pailgėjimas

Dronedaronu farmakologinis veikimas gali sukelti vidutinį (apie 10 milisekundžių) QTc Bazett pailgėjimą, susijusį su pailgėjusia repoliarizacija. Šie pokyčiai susiję su dronedaronu terapiniu poveikiu ir toksinio poveikio nerodo. Gydymo metu yra rekomenduojamas tolesnis stebėjimas, įskaitant EKG (elektrokardiogramą). Jei QTc Bazett intervalas yra ≥ 500 milisekundžių, gydymą dronedaronu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Remiantis klinicine patirtimi, dronedaronas turi silpną proaritminių poveikį. ATHENA klinikinio tyrimo metu buvo stebėtas mirčių dėl aritmijų sumažėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Vis dėlto proaritmniai reiškiniai gali pasireikšti ypatingomis situacijomis, tokiomis kaip kartu vartojant aritmiją ir (arba) elektrolitų balanso sutrikimus skatinančius vaistinius preparatus (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos, įskaitant pneumonitą ir plaučių fibrozę, atvejus. Dusulio pradžia ar sausas kosulys gali būti susiję su toksiniu

poveikiu plaučiams ir tokie pacientai turi būti atidžiai kliniškai ištirti. Jei toksinis poveikis plaučiams patvirtinamas, gydymą reikia nutraukti.

Sąveika (žr. 4.5 skyrių)

Digoksinas

Digoksino vartojimas kartu su dronedaronu sukelia digoksino koncentracijos plazmoje padidėjimą. Tai sąlygoja simptomų ir požymių, susijusių su digoksino toksiškumu, atsiradimą. Rekomenduojama įvertinti klinikinius, EKG bei biologinius paciento rodiklius, o digoksino dozę sumažinti perpus. Taip pat yra galimas sinergistinis poveikis širdies susitraukimų dažniui ir atrioventrikuliniam laidumui.

Beta blokatoriai ir kalcio antagonistai

Reikia atsargiai kartu skirti beta blokatorių arba kalcio antagonistų, slopinančių sinusinį ir atrioventrikulinį mazgą. Gydymas šiais vaistiniais preparatais turi būti pradėtas nuo mažų dozių. Dozę palaipsniui galima didinti tik įvertinus EKG. Tokiems pacientams, kurie pradėjus gydymą dronedaronu jau vartojo beta blokatorių arba kalcio antagonistų, turi būti įvertinta EKG ir, esant būtinybei, dozė turi būti pakoreguota.

Vitamino K antagonistai

Remiantis klinikinėmis PV gydymo gairėmis, ligoniams reikia tinkamai mažinti kraujo krešėjimą. Pradėjus gydyti dronedaronu pacientus, vartojančius vitamino K antagonistus, reikia atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

Stiprūs CYP 3A4 induktoriai

Nerekomenduojama skirti stiprių CYP 3A4 induktorių, pvz., rifampicino, fenobarbitalio, karbamazepino, fenitoino arba jonažolės preparatų.

Statinai

Atsargiai reikia skirti statinų. Reikia apsvarstyti mažesnės pradinės ir palaikomosios statinų dozės galimybę, o pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia klinikinių toksinio poveikio raumenims požymių.

Greipfrutų sultys

Pacientai turi būti perspėti, kad gydymo dronedaronu metu nevartotų greipfrutų sulčių.

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dronedaroną pirmiausia metabolizuoja CYP 3A4 (žr. 5.2 skyrių). Dėl to yra galima CYP 3A4 inhibitorių ir induktorių sąveika su dronedaronu. Dronedaronas yra vidutinio stiprumo CYP 3A4, silpnas CYP 2D6 ir stiprus P-glikoproteinų (P-gp) inhibitorius. Dėl šios priežasties yra galima dronedarono sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra P-glikoproteinų, CYP 3A4 ar CYP 2D6 substratai. Nustatyta, kad dronedaronas ir (arba) jo metabolitai *in vitro* slopina organinių anijonų nešiklio (OAN), organinius anijonus pernešančio polipetido (OAPP) ir organinių katijonų nešiklio (OKN) grupių pernašos baltymus.

Dronedaronas nepasižymi reikšminga CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 ar CYP 2B6 inhibicija.

Stipri farmakodinaminė sąveika taip pat galima su beta blokatoriais, kalcio antagonistais ir rusmenės preparatais.

Polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją (*torsade de pointes*) sukeliantys vaistiniai preparatai

Torsades de pointes sukeliančius vaistinius preparatus, tokius kaip fenotiazinai, cizapridas, bepridilis, tricikliai antidepresantai, kai kurie geriamieji makrolidai (tokie kaip eritromicinas), terfenadinas ir I arba III klasės antiaritminiai vaistiniai preparatai, dėl galimo proaritmijos pavojaus kartu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Jei pradėdant gydymą dronedaronu pacientas jau vartoja beta adrenoreceptorių blokatorių, būtina užrašyti EKG ir, jei reikia, koreguoti beta adrenoreceptorių blokatorių dozę (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama stebėti klinikinę būklę, EKG ir vaistinio preparato koncentraciją bei per pusę sumažinti digoksino dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis dronedaronui

Stiprūs CYP 3A4 inhibitoriai

Kartotinės 200 mg per parą ketokonazolo dozės sąlygojo 17 kartų didesnę dronedarono ekspoziciją, todėl kartu su ketokonazolu, kaip ir su kitais stipriais CYP 3A4 inhibitoriais, tokiais kaip itraconazolas, vorikonazolas, pozakonazolas, ritonaviras, telitromicinas, klaritromicinas ar nefazodonas, skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vidutinio stiprumo ir silpni CYP 3A4 inhibitoriai

Eritromicinas

Geriamasis makrolidas eritromicinas gali sukelti *torsades de pointes*, todėl jo kartu su MULTAQ vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kartotinių eritromicino dozių (po 500 mg tris kartus per parą 10 dienų) vartojimas pusiausvyrinę dronedarono ekspoziciją padidino 3,8 karto.

Kalcio antagonistai

Kalcio antagonistai, diltiazemas ir verapamilis, yra CYP 3A4 substratai ir (arba) vidutinio stiprumo inhibitoriai. Dėl širdies susitraukimų dažnį mažinančių savybių, kalcio antagonistai farmakodinaminiu požiūriu turi galimybę sąveikauti su dronedaronu.

Kartotinės diltiazemo (240 mg du kartus per parą), verapamilio (240 mg vieną kartą per parą) ir nifedipino (20 mg du kartus per parą) dozės sąlygojo dronedarono ekspozicijos padidėjimą atitinkamai 1,7, 1,4 ir 1,2 karto. Dronedaronas, vartotas po 400 mg du kartus per parą, taip pat padidino kalcio antagonistų ekspoziciją (verapamilio 1,4 karto, o nifedipino 1,5 karto). Klinikinių tyrimų metu, 13 % pacientų kalcio antagonistai buvo skiriami kartu su dronedaronu. Hipotenzijos, bradikardijos ir širdies nepakankamumo rizika nebuvo padidėjusi.

Apibendrinant, dėl farmakokinetinės ir galimos farmakodinaminės sąveikos kalcio antagonistai, slopinantys sinusinę ir atrioventrikulinę mazgą (tokie kaip verapamilis ir diltiazemas), kartu su dronedaronu turi būti skiriami atsargiai. Gydymas šiais vaistiniais preparatais turi būti pradėtas nuo mažų dozių. Dozę palaipsniui galima didinti tik įvertinus EKG. Tokiems pacientams, kurie pradėjęs gydymą dronedaronu jau vartojo kalcio antagonistų, turi būti įvertinta EKG ir, esant būtinybei, kalcio antagonistų dozė turi būti pakoreguota (žr. 4.4 skyrių).

Kiti vidutinio stiprumo ir silpni CYP 3A4 inhibitoriai

Tikėtina, kad kiti vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriai, pvz., eritromicinas, taip pat gali padidinti dronedarono ekspoziciją.

CYP 3A4 induktoriai

Rifampicinas (600 mg vieną kartą per parą) dronedarono ekspoziciją sumažino 80 %, tuo tarpu jo aktyvaus metabolito ekspozicija daug nepakito. Todėl rifampicino ir kitų stiprių CYP 3A4 induktorių, tokių kaip fenobarbitalis, karbamazepinas, fenitoinas ar jonažolės preparatai, kartu skirti nerekomenduojama, nes jie mažina dronedarono ekspoziciją.

MAO inhibitoriai

In vitro tyrimo metu nustatyta, kad MAO dalyvauja veikliojo dronedarono metabolito metabolizme. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dronedarono poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Sąveika su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP 3A4

Dabigatranas

Kai dabigatrano eteksilatas (150 mg kartą per parą) buvo vartojamas kartu su dronedaronu (400 mg du kartus per parą), dabigatrano AUC₀₋₂₄ ir C_{max} padidėjo atitinkamai 100 % ir 70 %. Klinikinių duomenų apie šių vaistinių preparatų vartojimą kartu pacientams, kuriems yra PV, nėra. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Statinai

Dronedaronas gali padidinti statinų, kurie yra CYP 3A4 ir (arba) P-gp substratai, ekspoziciją. Dronedaronas (po 400 mg du kartus per parą) padidino simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspoziciją, atitinkamai, 4 kartus ir 2 kartus. Numanoma, kad dronedaronas taip pat galėtų padidinti lovastatino ekspoziciją tiek pat, kiek ir simvastatino rūgšties. Pasireiškė silpna dronedarono sąveika su atorvastatinu (atorvastatino ekspozicija padidėjo vidutiniškai 1,7 karto). Pasireiškė silpna dronedarono sąveika su statiniais, kuriuos perneša OAPP, pvz., rozuvastatinu (rozuvastatino ekspozicija padidėjo vidutiniškai 1,4 karto)

Klinikinių tyrimų metu įrodymų, kad dronedarono vartojimas kartu su statiniais, kuriuos metabolizuoja CYP 3A4, būtų nesaugus, negauta. Tačiau, gauta spontaninių pranešimų apie rabdomiolizės atvejus atsiradusius dronedarono vartojimo kartu su statiniais (pavyzdžiui, simvastatinu) metu, todėl preparatą skirti kartu su statiniais reikia atsargiai. Atsižvelgiant į statinų nurodytas dozavimo rekomendacijas, reikia apsvarstyti mažesnės pradinės ir palaikomosios statinų dozės galimybę, o pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia klinikinių toksinio poveikio raumenims požymių (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio antagonistai

Dronedarono ir kalcio antagonistų sąveika yra aprašyta aukščiau (žr. 4.4 skyrių).

Imunosupresantai

Dronedaronas galėtų padidinti imunosupresantų (takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo ir ciklosporino) koncentraciją plazmoje. Šiuos preparatus skiriant kartu su dronedaronu rekomenduojama stebėti jų koncentraciją plazmoje ir atitinkamai koreguoti dozę.

Geriamieji kontraceptikai

Sveikoms tiriamosioms pavartojus dronedarono (po 800 mg du kartus per parą) kartu su geriamaisiais kontraceptikais, etinilestradiolio ar levonorgestrelio koncentracijos sumažėjimo nepastebėta.

Sąveika su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP 2D6

Beta blokatoriai

Prieš pradėdant vartoti dronedarono, būtina nutraukti solatolio vartojimą (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Beta blokatorių, kuriuos metabolizuoja CYP 2D6, ekspozicija dėl dronedarono gali padidėti. Be to, dėl savo farmakodinaminių savybių beta blokatoriai gali sąveikauti su dronedaronu. Dronedarono 800 mg per parą dozė padidino metoprololio ekspoziciją 1,6 karto, propranololio ekspoziciją 1,3 karto (t.y. daug mažiau nei 6 kartų skirtumas, kuris buvo stebėtas tarp silpnų ir stiprių CYP 2D6 substratų). Klinikinių tyrimų metu bradikardija dažniau pastebėta, kai dronedaronas buvo skiriamas kartu su beta blokatoriais.

Dėl farmakokinetinės ir galimos farmakodinaminės sąveikos beta blokatorių skirti kartu su dronedaronu reikia atsargiai. Gydytas šiais vaistiniais preparatais turi būti pradėtas nuo mažų dozių. Dozę palaipsniui galima didinti tik įvertinus EKG. Tokiems pacientams, kurie pradėjus gydymą dronedaronu jau vartojo beta blokatorių, turi būti įvertinta EKG ir, esant būtinybei, beta blokatorių dozė turi būti pakoreguota (žr. 4.4 skyrių).

Antidepresantai

Kadangi dronedaronas yra silpnas žmogaus CYP 2D6 inhibitorius, numanoma nežymi sąveika su antidepresantais, kuriuos metabolizuoja CYP 2D6.

Sąveika su P-gp substratais

Digoksinas

Dronedaronas (po 400 mg du kartus per parą), slopindamas nešiklį P-gp, 2,5 karto padidino digoksino ekspoziciją. Be to, rusmenės preparatai dėl savo farmakodinaminių savybių gali sąveikauti su dronedaronu. Galimas sinergistinis poveikis širdies susitraukimų dažniui ir atrioventrikuliniam laidumui. Klinikinių tyrimų metu dronedaroną skiriant kartu su digitaliu buvo stebima padidėjusi digitalio koncentracija ir (arba) virškinimo trakto sutrikimai, rodantys digitalio toksiškumą. Digoksino dozę reikia sumažinti apytikriai 50 %, rekomenduojama atidžiai stebėti digoksino kiekį plazmoje bei stebėti EKG ir paciento klinikinę būklę.

Sąveika su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP 3A4 ir P-gp

Rivaroksabanas

Tikėtina, kad dronedaronas padidins rivaroksabano (CYP 3A4 ir P-gp substrato) ekspoziciją, todėl šių vaistinių preparatų vartojimas kartu gali didinti kraujavimo riziką. Rivaroksabano ir dronedaronu kartu vartoti nerekomenduojama.

Apiksabanas

Dronedaronas gali didinti apiksabano (CYP 3A4 ir P-gp substrato) ekspoziciją. Vis dėlto kartu su vaistiniais preparatais, kurie nėra stiprūs ir CYP 3A4, ir P-gp inhibitoriai (tokiais kaip dronedaronas), vartojamo apiksabano dozės koreguoti nereikia.

Edoksabanas

In vivo tyrimų metu edoksabano (CYP 3A4 ir P-gp substrato) ekspozicija kartu vartojant dronedaroną padidėjo. Edoksabano dozę reikia mažinti remiantis edoksabano vaistinio preparato informacinių dokumentų rekomendacijomis.

Sąveika su varfarinu ir losartanu (CYP 2C9 substratais)

Varfarinas ir kiti vitamino K antagonistai

Dronedaronas (po 600 mg du kartus per parą) 1,2 karto padidino S-varfarino kiekį, tuo tarpu R-varfarino kiekis nepakito, o tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) padidėjo tik 1,07 karto. Vis dėlto klinikai reikšmingi tarptautinio normalizuoto santykio padidėjimai (≥ 5) paprastai buvo užregistruoti 1 savaitę pradėjus vartoti dronedaroną. Todėl TNS turi būti atidžiai tikrinamas pradėjus vartoti dronedaroną pacientams, vartojantiems vitamino K antagonistus.

Losartanas ir kiti angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Dronedaronas ir losartano sąveikos nepastebėta, todėl sąveika tarp dronedaronas ir kitų AIIRA nėra tikėtina.

Sąveika su teofilinu (CYP 1A2 substratu)

Dronedaronas (po 400 mg du kartus per parą) pusiausvyrinės teofilino ekspozicijos nepadidino.

Sąveika su metforminu (OKN1 ir OKN2 substratu)

Dronedaronas sąveikos su metforminu (OKN1 ir OKN2 substratu) nepastebėta.

Sąveika su omeprazolu (CYP 2C19 substratu)

Dronedaronas CYP 2C19 substrato omeprazolo farmakokinetikos neveikia.

Sąveika su klopidoogreliu

Dronedaronas klopidoogrelio ir jo veikliojo metabolito farmakokinetikos neveikia.

Kita informacija

Pantoprazolas (40 mg vieną kartą per parą), kuris didina skrandžio pH nepaveikdamas citochromo P450, dronedaronas farmakokinetikos reikšmingai nepaveikė.

Greipfrutų sultys (CYP 3A4 inhibitorius)

Kartotinės 300 ml greipfrutų sulčių dozės po tris kartus per parą sąlygojo 3 kartus padidėjusią dronedarono ekspoziciją, todėl dronedaroną vartojančius pacientus reikia įspėti, kad gydymo metu nevartotų greipfrutų sulčių (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir nėštumas

MULTAQ nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Duomenų apie dronedarono vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingos moterys gydymo MULTAQ metu ir 7 dienas po paskutinės dozės pavartojimo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Prieš pradėdamas gydymą MULTAQ, gydytojas turi patvirtinti, kad vaisinga moteris nėra nėščia.

Žindymas

Nežinoma, ar dronedaronas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos ar toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad dronedaronas ir jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Moterims reikia patarti nežindyti gydymo MULTAQ metu ir 7 dienas (apie 5 pusinės eliminacijos periodus) po paskutinės dozės pavartojimo.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti ar susilaikyti nuo gydymo MULTAQ.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu dronedaronas poveikio vaisingumui nesukėlė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

MULTAQ gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus įtaką gali daryti tokios nepageidaujamos reakcijos kaip nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Būdingų veiksmų, tokių kaip lytis ar amžius, įtakos skubaus gydymo reikalaujančių nepageidaujamų reakcijų dažniui įvertinimas rodo lyties įtaką (moteriška lytis) visų nepageidaujamų reakcijų dažniui (įskaitant ir sunkias nepageidaujamas reakcijas).

Klinikinių tyrimų metu dėl nepageidaujamų reakcijų tyrimo nebaigė 11,8 % dronedaronu gydytų pacientų ir 7,7 % gavusiųjų placebo. Dažniausia gydymo dronedaronu nutraukimo priežastis buvo virškinimo trakto sutrikimai (3,2 %, lyginant su 1,8 % placebo grupėje).

Penkių tyrimų metu (dronedarono vartojant po 400 mg du kartus per parą) dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (9 %), pykinimas (5 %) ar vėmimas (2 %), nuovargis ir bendras silpnumas (7 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelės forma

Dronedarono po 400 mg du kartus per parą dozės saugumas pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu (PV) arba prieširdžių plazdėjimu (PP), yra pagrįstas 5 placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis. Šiuose tyrimuose iš viso atsitiktine tvarka buvo suskirstyti ir gydyti 6285 pacientai. Iš jų 3282 pacientai buvo gydyti dronedaronu po 400 mg du kartus per parą, o 2875 gavo placebo. Vidutinė vartojimo trukmė visuose tyrimuose buvo 13 mėnesių. Tyrime ATHENA didžiausia stebėjimų trukmė buvo 30 mėnesių. Kai kurios nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos po to, kai vaistinis preparatas pateiktas į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases

Dažniai apibūdinami taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ($\geq 1/10$)	Dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nedažnas ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Retas ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinės reakcijos, įskaitant angioedemą
Nervų sistemos sutrikimai			Disgeuzija	Ageuzija
Širdies sutrikimai	Stazinis širdies nepakankamumas (žr. toliau)	Bradikardija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)		
Kraujagyslių sutrikimai				Vaskulitas, įskaitant leukocitoklastinį vaskulitą
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Intersticinė plaučių liga, įskaitant pneumonitą ir plaučių fibrozę (žr. toliau)	
Virškinimo trakto sutrikimai		Viduriavimas Vėmimas Pykinimas Pilvo skausmas Virškinimo sutrikimas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų funkcijos tyrimų pakitimai		Kepenų ląstelių pažeidimas, įskaitant ir gyvybei pavojingą ūminį kepenų funkcijos nepakankamumą (žr. 4.4 skyrių)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimai (tarp jų generalizuotas, makulinis, makulopapulinis)	Paraudimai (tarp jų eritema ir eriteminis išbėrimas)	

		Niežėjimas	Egzema Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Alerginis dermatitas Dermatitas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Bendras silpnumas		
Tyrimai	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje* QTc Bazett intervalo pailgėjimas [#]			

* ≥ 10 % penkios dienos po gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

[#] >450 milisekundžių vyrams, >470 milisekundžių moterims (žr. 4.4 skyrių).

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Stazinis širdies nepakankamumas

5 placebo kontroliuotų tyrimų metu SŠN pasireiškimo dažnis dronedarono ir placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašus (atsirado labai dažnai, 11,2% ir 10,9%). Tokį dažnį reikia vertinti atsižvelgiant į bendrą SŠN dažnio padidėjimą PV sergantiems ligoniams. Duomenų apie SŠN atvejus gauta ir po preparato pasirodymo rinkoje (dažnis nežinomas) (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga, įskaitant pneumonitą ir plaučių fibrozę

Penkių placebo kontroliuojamų tyrimų metu, 0,6 % dronedarono grupės pacientų pasireiškė poveikis plaučiams lyginant su 0,8 % pacientų, gavusių placebo. Preparatui esant rinkoje registruoti intersticinės plaučių ligos, įskaitant pneumonitą ir plaučių fibrozę, atvejai (dažnis nežinomas). Kai kurie pacientai prieš tai buvo vartoję amjodaroną (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Perdozavus reikia stebėti paciento širdies ritmą ir kraujospūdį. Skiriamas palaikomasis bei simptominis gydymas.

Ar dronedaroną ir (arba) jo metabolitus galima pašalinti dializuojant (hemodializė, peritoninė dializė ar hemofiltracija), nežinoma.

Specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas turi būti palaikomasis ir skirtas palengvinti simptomus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai širdies ligoms gydyti, III klasės antiaritminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – C01BD07.

Veikimo mechanizmas

Dronedaronas apsaugo gyvūnus nuo prieširdžių virpėjimo arba atstato normalų sinusinį ritmą priklausomai nuo taikomo modelio. Taip pat kai kuriuose gyvūnų modeliuose apsaugo nuo skilvelių tachikardijos ir virpėjimo. Labiausiai tikėtina, kad šiuos poveikius lemia jo elektrofiziologinės savybės, kurios būdingos visoms keturioms *Vaughan-Williams* klasėms. Dronedaronas yra daugelio kanalų blokatorius, slopinantis kalio kanalus (tarp jų IK(Ach), IKur, IKr, IKs) ir taip pailginantis širdies veikimo potencialą ir refrakterinius periodus (III klasė). Jis taip pat slopina natrio kanalus (Ib klasė) ir kalcio kanalus (IV klasė). Jis nekonkuruodamas slopina adrenerginį aktyvumą (II klasė).

Farmakodinaminės savybės

Gyvūnų modeliuose dronedaronas sumažina širdies susitraukimų dažnį. Jis ilgina *Wenckebach* ciklo trukmę ir AH-, PQ-, QT- intervalus, tuo tarpu QTc- intervalams žymesnio poveikio neturi arba šiek tiek juos ilgina, o HV- ir QRS- intervalams neturi jokio poveikio. Jis didina prieširdžių ir atrioventrikulinio mazgo efektyvųjį refrakterinį periodą (ERP), o skilvelių ERP šiek tiek padidėja su minimalia reakcija į vaisto nutraukimą.

Dronedaronas sumažina arterinį kraujospūdį ir miokardo kontraktiliškumą ($dp/dt \max$), nekeisdamas kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos ir sumažindamas deguonies suvartojimą miokarde.

Dronedaronas turi kraujagysles plečiančiųjų savybių, kurios pasireiškia širdies vainikinėse arterijose (susiję su azoto oksido kelio sužadinimu) ir periferinėse arterijose.

Dronedaronas turi netiesioginį antiadrenerginį poveikį, sumažina alfa adrenerginį kraujospūdžio atsaką į adrenalino ir beta-1 ar beta-2 atsaką į izoproterenolį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Hospitalizacijos, susijusios su PV, rizikos sumažėjimas

Dronedarono veiksmingumas mažinant hospitalizacijos dėl PV pavojų įrodytas pacientams, sergantiems PV arba sirgusiems PV ir turintiems papildomų rizikos veiksnių, kurie dalyvavo daugiacentriame, multinacionaliniame, dvigubai aklame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotame klinikiniame tyrime ATHENA.

Pacientai turėjo mažiausiai vieną rizikos veiksnių (tarp jų amžius, hipertenzija, diabetas, buvęs smegenų kraujagyslių priepuolis, kairiojo prieširdžio skersmuo ≥ 50 mm arba KSIF $<0,40$) ir kartu PV/PP su sinusiniu ritmu, abu dokumentuoti per paskutiniuosius 6 mėnesius. Pacientai, kurių savaitę laikotarpyje prieš randomizaciją vartoję amiodaroną, į tyrimą nebuvo įtraukti. Pacientams galėjo būti PV/PP ar sinusinis ritmas po spontaninės konversijos arba po bet kokios procedūros. Keturi tūkstančiai šeši šimtai dvidešimt aštuoni (4 628) pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti ir gydyti ilgiausiai iki 30 mėnesių (stebėjimų mediana 22 mėnesiai), arba dronedaronu (po 400 mg du kartus per parą) (2 301 pacientas), arba placebo (2 327 pacientai), įprastinį gydymą papildant beta blokatoriais (71%), AKF inhibitoriais arba AIIA (69 %), rusmenės preparatais (14 %), kalcio antagonistais (14 %), statinais (39 %), geriamaisiais antikoagulantais (60 %), ilgai veikiančiais antitrombocitiniais vaistinėmis preparatais (6 %) ir (arba) diuretikais (54 %).

Pirminė tyrimo baigtis buvo laikas iki pirmosios hospitalizacijos dėl širdies ir kraujagyslių sistemos priežasčių arba mirties dėl bet kokios priežasties.

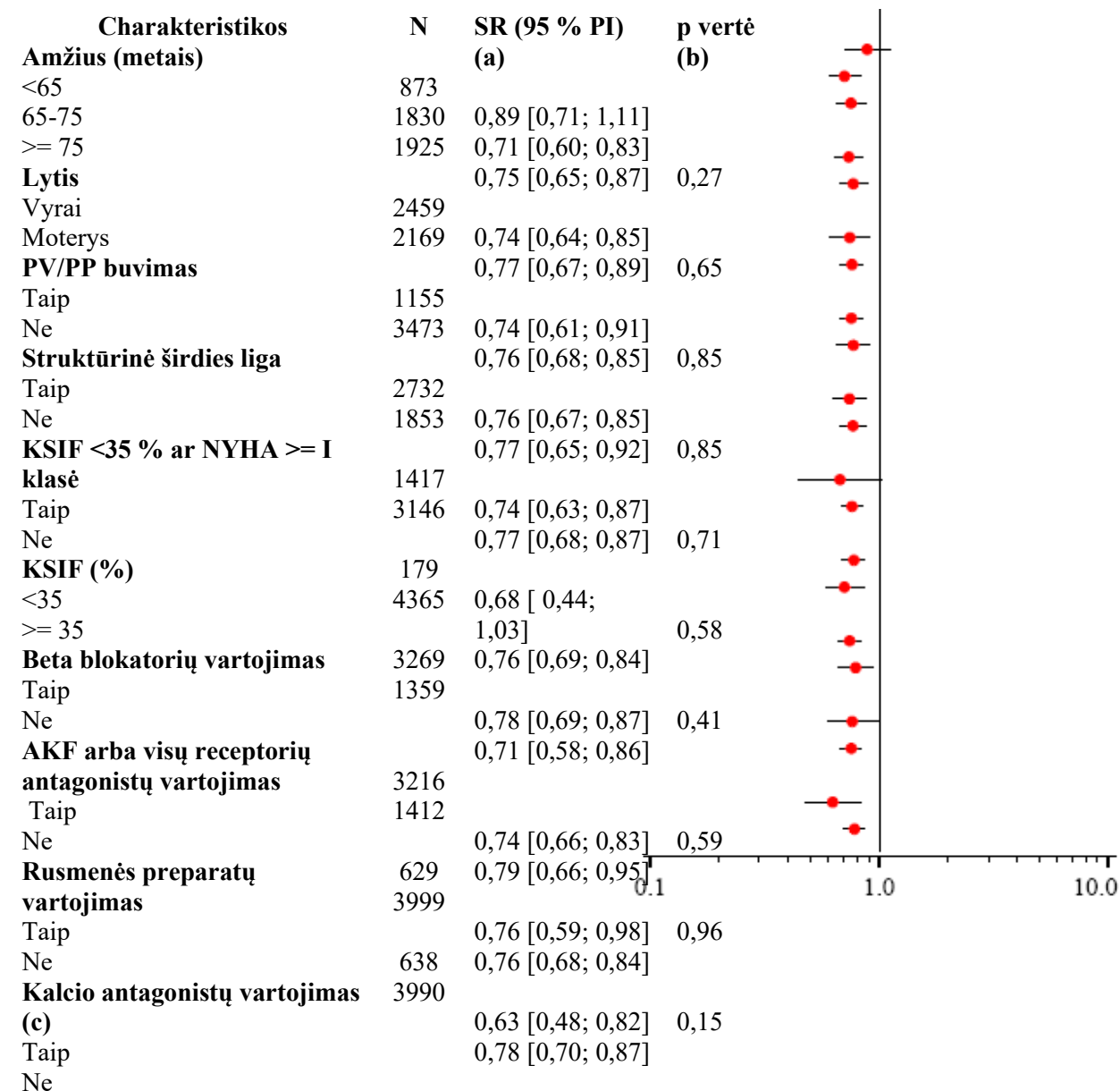
Pacientai buvo nuo 23 iki 97 metų amžiaus, o 42 % vyresni nei 75 metų. Keturiasdešimt septyni procentai (47 %) pacientų buvo moterys, dauguma pacientų baltodžių (89 %).

Dauguma sirgo hipertenzija (86 %) ar struktūrinėmis širdies ligomis (60 %) (tarp jų koronarinių arterijų liga 30 %, staziniu širdies nepakankamumu (SŠN) 30 %, KSIF <45 %: 12 %). Dvidešimt penkiems procentams (25 %) pacientų prieš pradedant tyrimą buvo PV.

Dronedaronas sumažino hospitalizacijos dėl širdies ir kraujagyslių sistemos priežasčių arba mirties dėl bet kokios priežasties dažnį 24,2 %, lyginat su placebo ($p<0,0001$).

Pirmosios hospitalizacijos dėl širdies ir kraujagyslių sistemos priežasčių arba mirties dėl bet kokios priežasties skaičiaus sumažėjimas visuose pogrupiuose buvo panašus, nepriklausomai nuo pradinių charakteristikų ar vartotų vaistinių preparatų (AKF inhibitorių ar AIIRA, beta blokatorių, rusmenės preparatų, statinų, kalcio antagonistų, diuretikų) nepriklausė (žr. 1 paveikslėlį).

1 paveikslėlis – santykinė rizika (dronedaronas po 400 mg du kartus per parą dozė, lyginant su placebo) - pirmoji hospitalizacija dėl širdies ir kraujagyslių sistemos priežasčių arba mirtis dėl bet kokios priežasties.



3

Geriau dronedaronas Geriau placebo

a Nustatyta Cox regresijos modeliu

b Sąveikos tarp pradinių charakteristikų ir gydymo p-vertė, paremta Cox regresijos modeliu

c Kalcio antagonistai, turintys širdies dažnį mažinantį poveikį, buvo tik diltiazemas, verapamilis ir bepridilis

Panašūs rezultatai buvo gauti ir įvertinus hospitalizacijos dėl širdies ir kraujagyslių sistemos priežasčių dažnį, t.y. jo pavojus sumažėjo 25,5 % ($p<0,0001$).

Klinikinio tyrimo metu mirčių dėl bet kokios priežasties skaičius dronedarono vartojusių tiriamųjų grupėje (116/2 301) buvo mažesnis lyginant su placebo vartojusių tiriamųjų grupe (139/2 327).

Sinusinio ritmo palaikymas

Klinikiniuose tyrimuose EURIDIS ir ADONIS iš viso 1 237 pacientai, kuriems jau buvo PV ar PP epizodų, ambulatorinėmis sąlygomis atsitiktine tvarka buvo suskirstyti ir gydyti dronedaronu (po 400 mg du kartus per parą) ($n = 828$) arba placebo ($n = 409$), gydymą papildant įprastiniais vaistiniais preparatais (tarp jų geriamaisiais antikoagulantais, beta blokatoriais, AKF inhibitoriais arba AIIRA, ilgai veikiančiais antitrombocitiniais vaistiniais preparatais, diuretikais, statiniais, rusmenės preparatais ir kalcio antagonistais). Pacientams jau buvo bent vienas EKG įrodytas PV/PP epizodas per paskutiniuosius 3 mėnesius, bent vieną valandą trukęs sinusinis ritmas ir jie buvo stebimi 12 mėnesių. Siekiant patvirtinti gerą preparato toleravimą, pacientams, vartojusiems amjodaronu, po pirmojo pavartojimo praėjus 4 valandoms buvo atliekamas EKG. Kiti antiaritminiai vaistiniai preparatai prieš pirmą pavartojimą turėjo būti pašalinti per mažiausiai 5 plazmos pusinės eliminacijos laikus. Pacientų amžius buvo nuo 20 iki 88 metų, dauguma jų buvo baltaodžiai (97 %), vyrai (69 %). Dažniausios lydinčios ligos buvo hipertenzija (56,8 %) ir struktūrinė širdies liga (41,5 %), įskaitant koronarinę širdies ligą (21,8 %).

Suminiai klinikinių tyrimų EURIDIS ir ADONIS duomenys, kaip ir atskirai paimti, rodo, kad dronedaronas nuolatos prailgindavo laiko tarpą iki pirmojo PV/PP pasikartojimo (pirminė baigtis). Lyginant su placebo, per visus 12 tyrimo mėnesių dronedaronas sumažino pirmojo PV/PP pasikartojimo pavojų 25 % ($p = 0,00007$). Laiko nuo randomizacijos iki pirmojo PV/PP pasikartojimo mediana dronedarono grupėje buvo 116 parų, t.y. 2,2 karto daugiau negu placebo grupėje (53 parų).

Klinikinio tyrimo DIONYSOS metu buvo tiriamas dronedaronu (po 400 mg du kartus per parą) veiksmingumas ir saugumas lyginant jį su amjodaronu (600 mg kartą per parą 28 dienas, vėliau – 200 mg kartą per parą). Tyrimas vykdytas 6 mėnesius. Iš viso 504 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti ir gydyti dronedaronu (249 pacientai) ir amjodaronu (225 pacientai). Pacientų amžius – nuo 28 iki 90 metų, 49 % pacientų buvo vyresni nei 65 metų amžiaus. Pirmo PV pasikartojimo (laikomo pirmine tyrimo baigtimi) arba pirmalaikio tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimo dėl jo netoleravimo arba neefektyvumo dažnis per 12 mėnesių dronedarono grupėje buvo 75 %, o amjodaronu – 59 % (rizikos santykis=1.59, log-rank p vertė $<0,0001$). PV pasikartojimų dažnis atitinkamai buvo 63,5 % ir 42 %. PV pasikartojimai (įskaitant konversijos nebuvimą) dronedarono grupėje įvykdavo dažniau, tuo tarpu pirmalaikis tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimas dėl jo netoleravimo dažniau pasitaikydavo amjodaronu grupėje. Specifiniai skyd liaukės, kepenų, plaučių, neurologiniai, odos, akių arba virškinimo trakto sutrikimai (laikomi pagrindine tyrimo baigtimi dėl saugumo) ar pirmalaikis tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimas dėl bet kokios nepageidaujamos reakcijos, dronedarono grupėje pasireiškė 20 % rečiau lyginant su amjodaronu grupe ($p=0.129$). Mažesnis procentas buvo dėl ženkliai sumažėjusio skyd liaukės ir neurologinių sutrikimų atsiradimo dažnio, taip pat dėl rečiau pasireiškusių odos ir akių sutrikimų bei pirmalaikio tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimo lyginant su amjodaronu grupe.

Dronedarono grupėje buvo stebima daugiau virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų (12,9 % lyginant su 5,1 %), dažniausiai – viduriavimas.

Pacientai, kuriems mėnesio laikotarpiu širdies nepakankamumo simptomų pasireiškė ramybės ar minimalaus krūvio metu arba pacientai, kurie mėnesio laikotarpyje buvo hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo

Klinikinis tyrimas ANDROMEDA buvo atliekamas su 627 pacientais, kuriems buvo sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija, arba jie mėnesio laikotarpyje buvo hospitalizuoti dėl netikėtai pasireiškusių ar pablogėjusio širdies nepakankamumo ir jiems buvo bent vienas dusulio epizodas minimalaus fizinio krūvio ar poilsio metu (III arba IV klasė pagal NYHA), arba jiems pasireiškė paroksizminis naktinis dusulys. Pacientų amžius – nuo 27 iki 96 metų, 68 % pacientų buvo vyresni nei 65 metų amžiaus. Šis tyrimas buvo nutrauktas dėl didelio mirčių skaičiaus dronedarono grupėje [$n = 25$ lyginant su 12 placebo grupėje; $p = 0,027$] (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems yra permanentinis prieširdžių virpėjimas

PALLAS tyrimas buvo randomizuotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo tiriama 400 mg du kartus per parą vartojamo dronedarono, kaip standartinio gydymo, klinikinė nauda pacientams, kuriems yra permanentinis prieširdžių virpėjimas ir kurie turi papildomų rizikos veiksnių (apie 69 % pacientų buvo sergantys staziniu širdies nepakankamumu, apie 41 % širdies vainikinių kraujagyslių liga, apie 27 % pacientų buvęs insultas ar TIA, apie 20,7 % KSIF $\leq 40\%$ ir apie 18 % pacientų buvo 75 metų ar vyresni bei sergantys hipertenzija ir cukriniu diabetu). Po 3149 pacientų randomizacijos (placebo=1577; dronedaronas=1572) tyrimas buvo anksčiau laiko sustabdytas dėl reikšmingo širdies nepakankamumo (placebo grupėje – 33, dronedarono – 80, SR=2,49 (1,66-3,74)], insulto [placebo – 8; dronedarono – 17; SR= 2,14 (0,92-4,96)] ir mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų [placebo – 6; dronedarono – 15; SR= 2,53 (0,98-6,53)] atvejų padaugėjimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas po valgio dronedaronas yra gerai absorbuojamas (mažiausiai 70 %). Vis dėlto dėl presisteminio metabolizmo kepenyse absoliutusias dronedarono biologinis prieinamumas (pavartoto valgio metu) yra 15 %. Tuo pat metu valgomas maistas dronedarono biologinį prieinamumą didina 2 – 4 kartus. Išgėrus vaistinį preparatą po valgio didžiausia dronedarono ir kraujotakoje esančio jo veiklaus metabolito (N-debutilmetabolito) koncentracija plazmoje būna po 3-6 valandų. Vartojant kartotines dozes po 400 mg du kartus per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 4-8 gydymo paras ir vidutinis dronedarono kaupimosi santykis yra nuo 2,6 iki 4,5. Pusiausvyros vidutinė dronedarono C_{max} yra 84-147 ng/ml, o pagrindinio N-debutil metabolito ekspozicija yra panaši į pirminio junginio. Dronedarono ir N-debutilmetabolito farmakokinetika vidutiniškai nukrypsta nuo proporcingumo pagal dozę: 2 kartus padidinus dozę C_{max} ir AUC padidėja maždaug 2,5–3,0 kartus.

Pasiskirstymas

Daugiau kaip 98 % dronedarono ir N-debutilmetabolito *in vitro* prisijungia prie plazmos baltymų ir neįsisotina. Abi medžiagos daugiausia susijungia su albuminais. Sušvirkštus į veną, pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris yra nuo 1 200 iki 1 400 litrų.

Biotransformacija

Didelė dronedarono dalis metabolizuojama, daugiausia CYP 3A4 (žr. 4.5 skyrių). Pagrindinis metabolizmo būdas yra N-debutilinimas, kurio metu susidaro pagrindinis cirkuliuojantis veiklus metabolitas, kuris vėliau oksiduojamas, tada oksidacine amino grupės pašalinimo reakcija susidaro neveiklus propanoinės rūgšties metabolitas, kuris vėliau oksiduojamas, ir dar kartą tiesiogiai oksiduojamas. Monoaminoksidazė iš dalies dalyvauja veikliojo dronedarono metabolito metabolizme (žr. 4.5 skyrių).

N-debutilmetabolitas yra farmakodinamiškai aktyvus, bet nuo 3 iki 10 kartų silpnesnis už dronedaroną. Šis metabolitas žmogaus organizme prisideda prie farmakologinio dronedarono aktyvumo.

Eliminacija

Maždaug 6 % išgertos žymėtos dozės išskiriama su šlapimu daugiausia metabolitų pavidalu (nepakitusių junginių į šlapimą neišskiriama) ir 84 % dozės su išmatomis daugiausia metabolitų pavidalu. Sušvirkšto į veną dronedarono plazmos klirensas svyruoja nuo 130 iki 150 l/h. Dronedarono galutinės eliminacijos pusinis laikas yra maždaug 25-30 valandų, o jo N-debutilmetabolito – apie 20-25 valandos. Iš pacientų plazmos dronedaronas ir jo metabolitai visiškai pašalinami per 2 savaites nuo gydymo, po 400 mg du kartus per parą doze, pabaigos.

Ypatingos pacientų grupės

Pacientų, kuriems yra PV, organizme dronedarono farmakokinetika yra tokia pati, kaip ir sveikų žmonių. Amžius, lytis, kūno svoris yra veiksniai, kurie įtakoja dronedarono farmakokinetiką. Kiekvieno iš šių veiksnių įtaka dronedaronui nėra didelė.

Lytis

Dronedarono ir N-debutilmetabolito ekspozicija moterų organizme yra vidutiniškai 1,3-1,9 karto didesnė, negu vyrų organizme.

Senyvi pacientai

Iš visų tiriamųjų, dalyvavusių dronedarono klinikiniuose tyrimuose, 73 % buvo 65 metų ir vyresni, o 34 % buvo 75 metų ir vyresni. 65 metų ir vyresnių pacientų organizme dronedarono ekspozicija buvo 23 % didesnė, negu jaunesnių kaip 65 metų pacientų organizme.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, laisvojo dronedarono ekspozicija padidėja 2 kartus. Vidutinė N-debutilmetabolito ekspozicija sumažėja 47 % (žr. 4.2 skyrių).

Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis dronedarono farmakokinetikai nebuvo įvertintas (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis dronedarono farmakokinetikai specifinių studijų metu nebuvo įvertintas. Manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas dronedarono farmakokinetikos nekeičia, nes nepakitusių junginių į šlapimą neišskiriama ir tik maždaug 6 % dozės išskiriama su šlapimu daugiausia metabolitų pavidalu (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis vienu *in vivo* mikrobranduolių tyrimu su pelėmis ir keturiais *in vitro* tyrimais, dronedaronas genotoksinio poveikio nesukelia.

2 metų trukmės geriamosios dozės kancerogeniškumo tyrimų metu didžiausia dronedarono dozė 24 mėnesius duota žiurkėms buvo 70 mg/kg/per parą, o pelėms – 300 mg/kg/per parą.

Pastebėtas didesnis dažnis krūties liaukų auglių pelių patelėms, histiocitinės sarkomos pelėms, pasaito limfmazgių hemangiomos žiurkėms, bet tik gavusiems didžiausią tiriamąją dozę gyvūnams (atitinka 5-10 kartų didesnę ekspoziciją, negu vartojant terapinę dozę žmogui). Hemangiomos nėra ikivėžiniai pokyčiai ir nepereina į piktybines hemangiosarkomas nei gyvūnams, nei žmogui. Nei vienas iš šių pastebėjimų nelaikomi svarbiais žmonėms.

Lėtinio toksiškumo tyrimų metu pasaito limfmazgiuose, daugiausia žiurkių, buvo stebėta nedidelė ir grįžtama fosfolipidozė (putotųjų makrofagų kaupimasis). Manoma, kad šis poveikis yra susijęs su konkrečia gyvūnų rūšimi ir žmogui nėra svarbus.

Didelės dronedarono dozės turėjo reikšmingą poveikį žiurkių embrionų ir vaisiaus vystymuisi, įskaitant padažnėjusią gemalo žūtį po implantacijos, sumažėjusį vaisiaus ir placentos svorį bei išorinius, vidaus organų ir griaučių apsigimimus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hipromeliozė (E 464)
Kukurūzų krakmolos
Krospovidonas (E 1202)
Poloksameras 407
Laktozė monohidratas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas (E 572)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E 464)
Makrogolis 6000
Titano dioksidas (E 171)
Karnaubo vaškas (E 903)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

- Matinėse PVC/aliuminio lizdinėse plokštelėse po 20, 50 ar 60 plėvele dengtų tablečių.
- Matinėse PVC/aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse po 100x1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/591/001 - dėžutė, kurioje yra 20 plėvele dengtų tablečių

EU/1/09/591/002 - dėžutė, kurioje yra 50 plėvele dengtų tablečių

EU/1/09/591/003 - dėžutė, kurioje yra 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/09/591/004 - dėžutė, kurioje yra 100x1 plėvele dengtų tablečių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. lapkričio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai, ketinantys skirti ar išduoti MULTAQ, būtų aprūpinti naujausiomis PCS ir išrašančiojo gydytojo vadovo versijomis arba turėtų prieigą prie jų.

MULTAQ išrašančiojo gydytojo vadovo turinys ir formatas bei informacijos perdavimo ir platinimo planas turi būti suderinti su kiekvienos šalies narės nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis prieš platinimą.

Papildomos rizikos mažinimo priemonės skirtos valdyti toliau išvardytą riziką:

- širdies nepakankamumą (įskaitant vartojimą pacientams, kurių hemodinamika nestabili ir kuriems anksčiau buvo ar yra širdies nepakankamumas ar kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija bei prereninė azotemija);
- vartojimą esant permanentiniam prieširdžių virpėjimui (PV), kuris apibūdinamas kaip PV, trunkantis ≥ 6 mėnesius (arba trukmė nežinoma), kai gydytojas nebesvarsto sinusinio ritmo atstatymo galimybes;
- plaučiams, t. y. intersticinę plaučių ligą (IPL);
- toksiinį poveikį kepenims.

Mokomoji medžiaga yra išrašančiojo gydytojo vadovas, skirtas padėti:

- atrinkti tinkamus pacientus prieš gydymo pradžią;
 - patikrinti, ar nėra kontraindikacijose nurodyto permanentinio prieširdžių virpėjimo;
 - patikrinti, ar nėra kontraindikacijose nurodytų buvusio ar esamo širdies nepakankamumo ar kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos (KSSD);
 - neleisti pasireikšti vaistinių preparatų sąveikai;
 - užtikrinti saugų vartojimą kepenų, plaučių ir inkstų atžvilgiu;
- stebėti pacientus gydymo metu bei, kai reikia, nutraukti dronedarono vartojimą, atsižvelgiant į:
 - EKG duomenis;
 - klinikinius su širdimi susijusius simptomus;
 - vaistinių preparatų sąveiką;
 - kepenų, plaučių, krešėjimo ir inkstų funkcijos tyrimų rodmenis;
- konsultuoti pacientus apie vaistinio preparato vartojimą:
 - mokyti pacientus apie simptomus;
 - skatinti pranešinėti naudojantis farmakologinio budrumo sistema.

Išrašančiojo gydytojo vadove turi būti pateikta informacija, padedanti gydytojams įvertinti, ar pacientui tinka skirti MULTAQ ir ar pacientas vis dar atitinka vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose nurodytas vartojimo sąlygas.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

MULTAQ 400 mg plėvele dengtos tabletės
dronedaronum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg dronedarono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
100x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/591/001 20 plėvele dengtų tablečių
EU/1/09/591/002 50 plėvele dengtų tablečių
EU/1/09/591/003 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/09/591/004 100x1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

MULTAQ 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

MULTAQ 400 mg tabletės
dronedaronum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

MULTAQ 400 mg plėvele dengtos tabletės dronedaronas (*dronedaronum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra MULTAQ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant MULTAQ
3. Kaip vartoti MULTAQ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti MULTAQ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra MULTAQ ir kam jis vartojamas

MULTAQ sudėtyje yra veikliosios medžiagos dronedarono. Ši medžiaga priklauso vaistinių preparatų, vadinamų antiaritminiais preparatais, grupei. Šie vaistai padeda sureguliuoti Jūsų širdies ritmą.

MULTAQ reikia vartoti, jeigu Jums yra širdies ritmo sutrikimų (Jūsų širdis plaka per dažnai - prieširdžių virpėjimas) ir savaime ar gydymo, vadinamo kardioversija, metu širdies ritmas tapo normalus.

MULTAQ užkerta kelią širdies ritmo sutrikimų pasikartojimui. MULTAQ vartojamas tik suaugusiems.

Prieš paskirdamas Jums MULTAQ, Jūsų gydytojas apsvaistys visus galimus gydymo būdus.

2. Kas žinotina prieš vartojant MULTAQ

MULTAQ vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija dronedaronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra Jūsų širdyje esančių nervų veiklos sutrikimų (širdies blokada). Jums gali labai sulėtėti širdies plakimas arba svaigti galva. Jeigu dėl sutrikimų Jums yra įdėtas širdies stimulatorius, MULTAQ galite vartoti;
- jeigu Jūsų širdis plaka labai retai (mažiau kaip 50 kartų per minutę);
- jeigu Jūsų širdies EKG (elektrokardiograma) rodo širdies sutrikimą, kuris vadinamas "pailgėjęs koreguotas QT intervalas" (šis intervalas ilgesnis kaip 500 milisekundžių);
- jeigu Jums yra prieširdžių virpėjimas, vadinamas nuolatinis (permanentinis) prieširdžių virpėjimu (PV). Esant nuolatiniam (permanentiniam) PV, PV tęsiasi ilgą laiką (mažiausiai 6 mėnesius) ir yra priimtas sprendimas neatstatyti Jūsų širdies ritmo į normalų prieširdžių ritmą taikant gydymą, vadinamą kardioversija;
- jeigu yra nestabilus (sumažėjęs) kraujospūdis ir dėl to arterinė kraujotaka organuose gali būti nepakankama;

- jeigu Jums yra ar buvo būklė, kai širdis nebegali varinėti kraujo po Jūsų organizmą taip, kaip turėtų (tokia būklė vadinama širdies nepakankamumu). Jums gali patinti pėdos ar kojos, gulint ar miegant gali pasidaryti sunku kvėpuoti, o vaikščiodami galite pradėti dusti;
- kraujo kiekis, išeinantis iš Jūsų širdies kiekvieno susitraukimo metu yra labai mažas (būklė vadinama sutrikusia kairiojo skilvelio funkcija);
- jeigu anksčiau vartojote amjodaroną (kitą vaistą nuo širdies ritmo sutrikimų) ir pasireiškė plaučių ir kepenų sutrikimai;
- jeigu Jūs vartojate vaistus nuo infekcijos (tarp jų skirtus grybelinei ar ŽIV infekcijai gydyti), alergijos, širdies ritmo sutrikimų, depresijos, vaistus po transplantacijos (žr. žemiau „Kiti vaistai ir MULTAQ“). Šiame skyriuje rasite daugiau informacijos, kokių vaistų negalite vartoti kartu su MULTAQ);
- jeigu Jums yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas;
- jeigu Jums yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas;
- jeigu Jūs vartojate dabigatraną (žr. žemiau „Kiti vaistai ir MULTAQ“).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš aukščiau išvardintų punktų, MULTAQ nevartokite.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti MULTAQ jeigu:

- Jums yra būklė, kai sumažėja kalio arba magnio kiekis kraujyje. Prieš pradėdami gydymą MULTAQ, ši problema turi būti išspręsta.
- Esate vyresnis nei 75 metų.
- Jums yra būklė, kai širdies raumenį aprūpinančios kraujagyslės sustorėja ir susiaurėja (koronarinių kraujagyslių liga).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojant MULTAQ:

- Jeigu MULTAQ vartojimo metu prieširdžių virpėjimas tampa nuolatinis (permanentinis). Nutraukite MULTAQ vartojimą.
- Jeigu Jums tinsta pėdos ar kojos, gulint ar miegant sunku kvėpuoti, vaikščiojant atsiranda dusulys arba priaugate svorio (tai yra širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai).
- Nedelsdami pasakykite savo gydytojui jei Jums atsirado bet kokie iš šių kepenų veiklos sutrikimo požymių ir simptomų: skrandžio (pilvo) srities skausmas ar diskomfortas, apetito netekimas, pykinimas, vėmimas, odos ar akių baltymų pageltimas (gelta), neįprastas šlapimo patamsėjimas, nuovargis (ypač jei jis atsiranda kartu su kitais išvardintais simptomais), niežulys.
- Jeigu dūstate arba sausai kosite. Pasakykite gydytojui, jis arba ji patikrins Jūsų plaučius.

Jeigu Jums tinka bent vienas iš aukščiau išvardintų punktų arba Jūs abejojate, prieš pradėdami vartoti MULTAQ pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Širdies, plaučių ir kraujo tyrimai

Kol vartojate MULTAQ, Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kuriais patikrins Jūsų sveikatos būklę ir nustatys, kaip vaistas veikia Jūsų organizmą.

- Gydytojas gali atlikti Jūsų širdies elektrinės veiklos tyrimą, naudodamas elektrokardiogramos (EKG) aparatą.
- Prieš pradėdami vartoti MULTAQ ir gydymo metu, Jūsų gydytojas paskirs kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kepenų funkciją.
- Jeigu vartojate tam tikrų kraujo krešulių susidarymą slopinančių vaistų (pvz., varfarino), gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS (ang. INR) nustatymu, kad patikrintų, ar tinkamai veikia Jūsų vaistas.
- Gydytojas gali atlikti kitus kraujo tyrimus. Vieno kraujo tyrimo inkstų funkcijai patikrinti (kreatinino kiekio kraujyje) rezultatai gali pakisti dėl to, kad vartojate MULTAQ. Jūsų gydytojas tai turės omenyje ir, vertindamas Jūsų kraujo tyrimus, „normaliu“ kreatinino kiekiu kraujyje laikys kitokį dydį.
- Gydytojas gali patikrinti Jūsų plaučius.

Kai kuriais atvejais gali prireikti nutraukti gydymą MULTAQ.

Pasakykite savo gydytojui arba personalui, kuris iš Jūsų ims kraują, kad vartojate MULTAQ.

Vaikams ir paaugliams

MULTAQ nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir MULTAQ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojas, atsižvelgęs į Jūsų būklę, gali skirti vaistų, slopinančių kraujo krešulių susidarymą.

MULTAQ ir kai kurie kiti vaistai gali keisti vienas kito poveikį, o tai gali sukelti sunkius pašalinius poveikius. Jūsų gydytojas gali pakeisti bet kurio Jūsų vartojamo vaisto dozę.

Kartu su MULTAQ negalima vartoti šių vaistų:

- kitų vaistų, vartojamų nereguliariam arba greitam širdies ritmui kontroliuoti, pvz., flekainidas, propafenonas, chinidinas, dizopiramidas, dofetilidas, sotalolis, amjodaronas;
- tam tikrų vaistų grybelinėms infekcijoms gydyti, pvz., ketokonazolas, vorikonazolas, itrakonazolas ar pozakonazolas;
- tam tikrų vaistų nuo depresijos, vadinamų tricikliais antidepresantais;
- tam tikrų raminamųjų vaistų, vadinamų fenotiazinais;
- bepridilio, malšinančio širdies ligos sukeltą krūtinės skausmą;
- telitromicino, eritromicino ir klaritromicino (antibiotikai infekcijų gydymui);
- terfenadino (vaisto vartojamo alergijų gydymui);
- nefazodono (vaisto vartojamo depresijos gydymui);
- cizaprido (vaistai nuo maisto ir rūgščių tekėjimo iš skrandžio atgal į burną);
- ritonaviro (vaisto vartojamo ŽIV infekcijos gydymui);
- dabigatrano (vaisto vartojamo apsaugai nuo kraujo krešulių susidarymo).

Jūs privalote pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardintų vaistų:

- kitų vaistų, kuriais gydomas padidėjęs kraujospūdis, su širdies liga susijęs krūtinės skausmas arba kitos širdies ligos, pvz., verapamilio, diltiazemo, nifedipino, metoprololio, propranololio ar digoksino;
- kai kurių vaistų, mažinančių cholesterolio kiekį Jūsų kraujyje (tokių kaip simvastatinas, lovastatinas, atorvastatinas ar rozuvastatinas);
- kai kurių vaistų, slopinančių kraujo krešulių susidarymą, tokių kaip varfarinas, rivaroksabanas, edoksabanas ir apiksabanas;
- kai kurių vaistų epilepsijos gydymui, pvz., fenobarbitalio, karbamazepino ar fenitoino;
- sirolimuzo, takrolimuzo, everolimuzo ir ciklosporino (vartojamų po transplantacijos);
- jonažolės preparatų – augalinis vaistas depresijai gydyti;
- rifampicino – tuberkuliozei gydyti.

MULTAQ vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo MULTAQ metu nevartokite greipfrutų sulčių. Gali padidėti dronedarono kiekis kraujyje ir šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybė.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Jeigu esate vaisinga moteris, prieš pradėdamas gydymą MULTAQ, gydytojas atliks nėštumo testą.
- Nevartokite MULTAQ, jei esate nėščia, arba manote, kad esate nėščia. Nevartokite MULTAQ, jeigu esate vaisinga moteris ir nesinaudojate tinkamomis kontracepcijos priemonėmis.
- Gydymo metu ir 7 dienas po paskutinės MULTAQ dozės pavartojimo, naudokite veiksmingas kontracepcijos priemones.

- Jeigu vartodama MULTAQ pastojate, nebevartokite MULTAQ ir nedelsdama kreipkitės į gydytoją.
- Nėra žinoma, ar MULTAQ patenka į motinos pieną. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar vartoti MULTAQ, ar žindyti. Nežindykite gydymo MULTAQ metu ir 7 dienas po paskutinės dozės pavartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

MULTAQ Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus paprastai neveikia. Tačiau gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus įtaką gali daryti tokios nepageidaujamos reakcijos kaip nuovargis.

MULTAQ sudėtyje yra laktozės

Laktozė yra tam tikros rūšies cukrus (angliavandenis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti MULTAQ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą MULTAQ prižiūrės gydytojas, turintis širdies ligų gydymo patirties.

Jei Jums reikės gydymą amjodaronu (kitas vaistas skirtas nereguliariam širdies ritmui gydyti) keisti į gydymą MULTAQ, Jūsų gydytojas gali pateikti specifinių rekomendacijų, pavyzdžiui, nurodyti prieš gydymo keitimą sustabdyti amiodarono vartojimą. Gydytojui pasakykite apie visus vartojamus vaistus.

Kiek vartoti

Įprasta dozė yra viena 400 mg tabletė du kartus per parą. Jūs turite išgerti:

- vieną tabletę valgydami pusryčius ir
- vieną tabletę vakarieniaudami.

Jeigu manote, kad vaisto poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šio vaisto vartojimas

Valgio metu prarykite visą tabletę, užsigerdami ją vandeniu. Tabletės negalima padalyti į lygias dozes.

Ką daryti pavartojus per didelę MULTAQ dozę?

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba į artimiausią skubios medicininės pagalbos skyrių ar ligoninę. Kartu su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti MULTAQ

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

Nustojus vartoti MULTAQ

Nenustokite vartoti šio vaisto, prieš tai nepasitarę su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau išvardinti nepageidaujami poveikiai pastebėti vartojant šį vaistą:

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėsite bet kurį toliau išvardytą sunkų šalutinį poveikį. Gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sutrikimas, kai širdis negali tinkamai pumpuoti kraujo po Jūsų organizmą (stazinis širdies nepakankamumas). Klinikinių tyrimų metu toks šalutinis poveikis MULTAQ ir placebo vartojantiems pacientams pasireiškė panašiu dažniu. Galimi požymiai yra pėdų ar kojų patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas gulint ar miegant, dusulys judant ar kūno svorio padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas ar vėmimas (jei šalutinis poveikis stiprus, gali atsirasti inkstų sutrikimų).
- Retas širdies plakimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Plaučių uždegimas (įskaitant plaučių randėjimą ir tankėjimą). Galimi požymiai yra dusulys ir neproduktyvus kosulys.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kepenų sutrikimai, įskaitant gyvybei pavojingą kepenų nepakankamumą. Galimi požymiai yra pilvo srities skausmas ar diskomfortas, apetito netekimas, pykinimas, vėmimas, odos ir akių baltymų pageltimas (gelta), neįprastas šlapimo patamsėjimas, nuovargis (ypač susiję su kitais paminėtais simptomais), niežėjimas.
- Alerginės reakcijos, įskaitant veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą.

Kitoks galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas

- vieno kraujo tyrimo rezultatų pokyčiai: kreatinino kiekio pokyčiai Jūsų kraujyje;
- Jūsų EKG (elektrokardiogramos) pokyčiai, vadinami QTc (pagal *Bazett*) pailgėjimu.

Dažnas

- virškinimo sistemos sutrikimai, tokie kaip nevirškinimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas;
- nuovargis;
- odos pažeidimai, tokie kaip išbėrimas, niežėjimas;
- kraujo tyrimų, naudojamų Jūsų kepenų funkcijai tirti, rezultatų pokytis.

Nedažnas

- kiti odos pažeidimai, tokie kaip odos paraudimas, egzema (paraudimas, niežėjimas, deginimas, pūslelių atsiradimas);
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai;
- skonio jutimo pokyčiai;

Retas

- skonio jutimo praradimas;
- kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant leukocitoklastinį vaskulitą).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti MULTAQ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus bet kokių matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima (žr. 6 skyrių).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

MULTAQ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dronedaronas.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg dronedarono (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra hipromeliozė (E464), kukurūzų krakmolos, krospovidonas (E1202), poloksameras 407, laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „MULTAQ sudėtyje yra laktozės“), koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas (E572).
- Pagalbinės medžiagos tabletės plėvelėje yra hipromeliozė (E464), makrogolis 6000, titano dioksidas (E171), karnaubo vaškas (E903).

MULTAQ išvaizda ir kiekis pakuotėje

MULTAQ yra balta, pailga plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta dvigubos bangos formos žyma, o kitoje pusėje – kodas „4142“.

MULTAQ plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėmis po 20, 50 ar 60 tablečių, kurios yra nepermatomose PVC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse ir 100x1 tablečių nepermatomose PVC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 541 46 00

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.