

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MULTAQ 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 400 mg dronedarona (*dronedaronum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra tablete satur arī 41,65 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Baltas, iegarenas formas tabletes ar dubultviļņa zīmes iegravējumu vienā pusē un „4142” kodu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

MULTAQ indicēts pieaugušiem, klīniski stabiliem pacientiem ar paroksizmālu vai persistējošu ātriju fibrilāciju (ĀF) sinusa ritma saglabāšanai pēc sekmīgas kardioversijas. Drošuma īpašību dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu) MULTAQ atļauts ordinēt tikai pēc tam, kad apsvērtas alternatīvas ārstēšanas iespējas.

MULTAQ nav atļauts ordinēt pacientiem ar kreisā kambara sistolisko disfunkciju, pacientiem ar pašreizēju sirds mazspēju vai sirds mazspējas gadījumiem anamnēzē.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu atļauts sākt un kontrolēt tikai speciālista uzraudzībā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanu ar dronedaronu var sākt ambulatori.

Ārstēšana ar I vai III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (tādiem kā flekainīds, propafenons, hinidīns, dizopīramīds, dofetilīds, sotalols, amiodarons) jāpārtrauc, pirms uzsāk lietot dronedaronu.

Informācija par optimālo laiku, kad no amiodarona jāpāriet uz dronedaronu, ir ierobežota. Jāievēro, ka amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ tas var iedarboties ilgāku laiku pēc lietošanas pārtraukšanas. Ja ir paredzēta pāreja, tā jāveic speciālista uzraudzībā (skatīt 4.3. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir pa 400 mg divreiz dienā. Jālieto:

- viena tablete kopā ar rīta maltīti un
- viena tablete kopā ar vakara maltīti.

Kopā ar dronedaronu nedrīkst lietot greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja tiek aizmirsta deva, pacientam jālieto nākamā deva paredzētajā laikā, un nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem, kam nav citu kardiovaskulāru slimību, un gados jaunākiem pacientiem efektivitāte un lietošanas drošums bija līdzīgs. ≥ 75 gadus veci pacienti ar esošām blakusslimībām jānovēro, vai viņiem nav sirds mazspējas klīnisku pazīmju, un regulāri jāveic EKG (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Lai gan farmakokinētikas pētījumā, kas veikts veseliem brīvprātīgiem, koncentrācija plazmā gados vecākām sievietēm bija palielināta, devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Datu trūkuma dēļ dronedarons ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Dronedarons ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCl) < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Citiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

MULTAQ drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīts. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicams tableti norīt nesasmalcinātu, uzdzerot ūdeni ēdienreizes laikā. Tableti nevar sadalīt vienādās daļās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, pilna Hisa kūlīša zara blokāde, distālā blokāde, sinusa mezgla disfunkcija, priekškambaru vadīšanas traucējumi vai sinusa mezgla vājuma sindroms (izņemot gadījumus, kad lieto kopā ar funkcionējošu elektrokardiostimulatoru).
- Bradikardija < 50 sitieniem minūtē.
- Pastāvīgas, ≥ 6 mēnešus ilgas vai nezināma ilguma ĀF gadījumā, kad ārsts apsver iespēju neturpināt mēģinājumus atjaunot sinusa ritmu.
- Pacienti ar nestabilu hemodinamiku.
- Esoša sirds mazspēja, sirds mazspēja anamnēzē vai kreisā kambara sistoliskā disfunkcija.
- Pacientiem ar aknu un plaušu toksicitāti, kas saistīta ar agrāku amiodarona lietošanu.
- Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem citohroma P 450 (CYP) 3A4 inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, telitromicīnu, klaritromicīnu, nefazodonu, ciklosporīnu un ritonavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Zāles, kas izraisa *torsades de pointes*, piemēram, fenotiazīni, cisaprīds, bepridils, tricikliskie antidepresanti, terfenadīns un noteikti perorālie makrolīdi (piemēram, eritromicīns), I un III klases antiaritmiskie līdzekļi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- QTc (aprēķināts pēc Bazetta formulas) intervāls ≥ 500 milisekundes.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Smagi nieru darbības traucējumi ($\text{CrCl} < 30$ ml/min).
- Vienlaicīga dabigatrāna lietošana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dronedarona lietošanas laikā ieteicama rūpīga kontrole – regulāri jāizmeklē sirds, aknu un plaušu darbība (skatīt turpmāk). ĀF recidīva gadījumā jāapsver dronedarona lietošanas pārtraukšana. Terapijas gaitā dronedarona lietošana jāpārtrauc gadījumā, kad pacientam attīstās jebkāds stāvoklis, kas rada 4.3. apakšpunktā minētās kontraindikācijas. Jākontrolē vienlaikus lietotās zāles, piemēram, digoksīns un antikoagulanti.

Pacienti, kam terapijas laikā attīstās pastāvīga ĀF

Klīniskais pētījums ar pacientiem, kam bija pastāvīga, vismaz sešus mēnešus ilga ĀF, un kardiovaskulārā riska faktori, tika priekšlaikus pārtraukts tādēļ, ka starp pacientiem, kas saņēma dronedaronu, bija pārmērīgs nāves, insulta un sirds mazspējas gadījumu skaits (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ieteicams regulāri, vismaz ik pēc sešiem mēnešiem veikt sērijveidā EKG. Ja pacientiem, kas tiek ārstēti ar dronedaronu, attīstās pastāvīga ĀF, ārstēšana ar dronedaronu jāpārtrauc.

Pacienti ar esošu sirds mazspēju, sirds mazspēju anamnēzē vai kreisā kambara sistolisko disfunkciju

Dronedarons kontraindicēts hemodinamiski nestabiliem pacientiem, kā arī pacientiem ar esošu sirds mazspēju, sirds mazspēju anamnēzē vai kreisā kambara sistolisko disfunkciju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jāpārbauda attiecībā uz sastrēguma sirds mazspējas simptomiem. Ir bijuši spontāni ziņojumi par jauniem sirds mazspējas vai paasinājumu gadījumiem ārstēšanas laikā ar dronedaronu. Pacientiem jāiesaka konsultēties ar ārstu, ja viņiem attīstās vai ir sirds mazspējas pazīmes vai simptomi, piemēram, palielinās ķermeņa masa, ko rada tūska, vai pastiprinās aizdusa. Ja attīstās sirds mazspēja, ārstēšana ar dronedaronu jāpārtrauc.

Ārstēšanas laikā pacienti jānovēro attiecībā uz kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas attīstību. Ja attīstās kreisā kambara sistoliskā disfunkcija, ārstēšana ar dronedaronu jāpārtrauc.

Pacienti ar koronāro artēriju slimību

Pacientiem ar koronāro artēriju slimību regulāri jākontrolē sirds mazspējas klīniskās pazīmes un EKG, lai atklātu agrīnas sirds mazspējas pazīmes. Eiropas Sirds asociācijas (ESC - *European Heart Society*) un Amerikas Kardioloģijas koledžas/Amerikas Sirds asociācijas/Sirds ritma biedrības (ACC/AHA/HRS - *American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society*) vadlīnijās dronedaronam ir IA klases rekomendācija pacientiem ar paroksismālu/pastāvīgu ĀF un koronāro artēriju slimību.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi) ar vairākām blakusslimībām regulāri jākontrolē sirds mazspējas klīniskās pazīmes un EKG (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā un grūtniecība

Dronedarona lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīvas kontracepcijas metodes ārstēšanas ar dronedaronu laikā un 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas. Pirms dronedarona lietošanas uzsākšanas ārstam ir jāapstiprina, ka sievietēm reproduktīvā vecumā nav grūtniecības (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Aknu bojājums

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar dronedaronu, pēcreģistrācijas periodā novērots hepatocelulārs aknu bojājums, tostarp arī dzīvību apdraudoša akūta aknu mazspēja. Aknu darbības pārbaudes ir jāveic

pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dronedaronu, vienu nedēļu, kā arī vienu mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas, un jāatkārto katru mēnesi sešu mēnešu garumā, 9. un 12. mēnesī un periodiski pēc tam. Ja alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis ir paaugstināts $\geq 3 \times$ par augstākās normas līmeni (ANL), ALAT līmenis ir atkārtoti jāpārbauda 48 - 72 stundu laikā. Ja ALAT līmenis ir novērtēts kā $\geq 3 \times$ par ANL arī pēc atkārtotām pārbaudēm, ārstēšana ar dronedaronu ir jāpārtrauc. Pacienta izmeklēšana un rūpīga novērošana ir jāturpina, līdz ALAT līmenis normalizējas.

Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot savam ārstam par jebkuriem simptomiem, kas liecina par iespējamām aknu bojājumiem (piemēram, spēcīgas sāpes vēderā, kuras iepriekš nav bijušas, anoreksija, slikta dūša, vemšana, drudzis, savārgums, nogurums, dzelte, tumšs urīns vai nieze).

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās uzraudzība plazmā

Veseliem cilvēkiem un pacientiem novērota kreatinīna līmeņa paaugstināšanās (vidēji par $10 \mu\text{mol/l}$) plazmā, lietojot pa 400 mg dronedarona divas reizes dienā. Vairumam pacientu šī paaugstināšanās rodas neilgi pēc ārstēšanas sākšanas un plato sasniedz pēc 7 dienām. Pirms ārstēšanas sākuma, kā arī septiņas dienas pēc tam, kad sāktu dronedarona lietošanu, ieteicams noteikt kreatinīna koncentrāciju plazmā. Ja tiek novērota kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, pēc septiņām dienām vēlreiz jānosaka kreatinīna koncentrācija plazmā. Ja kreatinīnēmija vairs nepastiprinās, šis raksturlielums jāizmanto par jaunu atsauci raksturlielumam, ņemot vērā, ka dronedarona lietošanas gadījumā to var paredzēt. Ja kreatinīna koncentrācija serumā turpina paaugstināties, jāapsver nepieciešamība veikt papildu izmeklējumus un pārtraukt zāļu lietošanu.

Palielinātas kreatinīnēmijas gadījumā ārstēšana ar AKE inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem (AIIRA) nav obligāti jāpārtrauc.

Pēcreģistrācijas periodā pēc dronedarona lietošanas sākuma aprakstīta izteiktāka kreatinīna līmeņa paaugstināšanās. Dažos gadījumos aprakstīta arī atlieku slāpekļa līmeņa paaugstināšanās asinīs, iespējams, sastrēguma sirds mazspējas (SSM) izraisītas hipoperfūzijas dēļ (prerenāla azotēmija). Šādos gadījumos dronedarona lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Ieteicams periodiski kontrolēt nieru darbību un apsvērt sīkāku izmeklējumu nepieciešamību.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Antiaritmiskie līdzekļi pacientiem ar hipokaliēmiju var būt neefektīvi vai aritmogēni, tāpēc jebkāds kālija vai magnija deficīts jānovērš pirms ārstēšanas sākšanas ar dronedaronu, kā arī dronedarona lietošanas laikā.

QT intervāla pagarināšanās

Dronedarona farmakoloģiskā iedarbība var izraisīt mēreni izteiktu QTc (pēc Bazetta formulas) pagarināšanos (aptuveni 10 ms), kas saistīta ar paildzinātu repolarizāciju. Šīs pārmaiņas ir saistītas ar dronedarona terapeitisko iedarbību un nelielina par toksicitāti. Ārstēšanas laikā ieteicama pacientu uzraudzība, ieskaitot EKG (elektrokardiogramma). Ja QTc (pēc Bazetta formulas) intervāls ir ≥ 500 milisekunžu, dronedarona lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz klīnisko pieredzi, dronedaronam piemīt neliela proaritmiska iedarbība, un konstatēts, ka tas ATHENA pētījumā samazināja nāves gadījumu skaitu, kuru cēlonis bija aritmija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Taču proaritmiskā iedarbība var parādīties īpašās situācijās, piemēram, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas veicina aritmijas un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumu rašanos (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīti intersticiālas plaušu slimības, tostarp pneimonīta un plaušu fibrozes, gadījumi. Aizdusas vai neproduktīva klepus parādīšanās var būt saistīta ar toksisku ietekmi uz plaušām, tādēļ pacientiem nepieciešami rūpīgi klīniski izmeklējumi. Ja tika diagnosticēta toksiska ietekme uz plaušām, šo zāļu lietošana jāpārtrauc.

Mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)

Digoksīns

Dronedarona lietošana pacientiem, kuri lieto digoksīnu, var paaugstināt digoksīna koncentrāciju plazmā un izraisīt simptomus un pazīmes, kas saistītas ar digoksīna toksicitāti. Ieteicama klīnisko, EKG un bioloģisko rādītāju kontrole, turklāt uz pusi jāsamazina digoksīna deva. Iespējama arī sinerģiska ietekme uz sirdsdarbības frekvenci un atrioventrikulāro vadīšanu.

Bēta blokatori un kalcija antagonisti

Vienlaicīgi lietojot bēta blokatorus vai kalcija antagonistus, kas nomāc sinusa un atrioventrikulārā mezgla funkciju, jāievēro piesardzība. Šo zāļu lietošana jāsāk ar mazām devām un to pakāpeniska palielināšana atļauta tikai pēc elektrokardiogrāfiskas izmeklēšanas. Pacientiem, kas laikā, kad tiek sākota dronedarona lietošana, jau lieto kalcija antagonistus vai bēta blokatorus, jāpārbauda EKG un nepieciešamības gadījumā jāsamazina deva.

K vitamīna antagonisti

Saskaņā ar ĀF ārstēšanas vadlīnijām pacientiem jānodrošina piemērota antikoagulantu terapija. Pēc dronedarona lietošanas uzsākšanas pacientiem, kas atbilstoši indikācijām lieto K vitamīna antagonistus, rūpīgi jākontrolē starptautiskā normalizētā attiecība (INR).

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Spēcīgi CYP3A4 induktori, piemēram, rifampicīns, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāles preparāti, nav ieteicami.

Statīni

Statīni jālieto piesardzīgi. Jāapsver mazāku statīnu sākumdevu un balstdevu lietošana un jāraugās, vai pacientiem nerodas muskuļu toksicitātes klīniskās pazīmes.

Greipfrūtu sula

Pacienti jābrīdina dronedarona lietošanas laikā izvairīties no greipfrūtu sulas dzērieniem.

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dronedaronu galvenokārt metabolizē CYP 3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc CYP 3A4 inhibitori un induktori var mijiedarboties ar dronedaronu. Dronedarons ir vidēji spēcīgs CYP 3A4 inhibitors, viegls CYP 2D6 inhibitors un spēcīgs P-glikoproteīnu (P-gP) inhibitors. Tāpēc dronedarons var mijiedarboties ar zālēm, kas ir P-glikoproteīnu, CYP 3A4 vai CYP 2D6 substrāti. Dronedarons un/vai tā metabolīti kavē organiskās anjonu transportvielas (*Organic Anion Transporter* – OAT), organiskā anjonu transportpolipeptīda (*Organic Anion Transporting Polypeptide* - OATP) un organiskās katjonu transportvielas (*Organic Cation Transporter* - OCT) grupas *in vitro*. Dronedaronam nav nozīmīga potenciāla inhibēt CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 un CYP 2B6.

Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība arī ar bēta blokatoriem, kalcija antagonistiem un sirds glikozīdiem.

Zāles, kas izraisa *torsades de pointes*

Zāles, kas izraisa *torsades de pointes*, piemēram, fenotiazīni, cisaprīds, bepridils, tricikliskie antidepresanti, daži perorālie makrolīdi (piemēram, eritromicīns), terfenadīns un I un III klases antiaritmiskie līdzekļi, ir kontrindicēti iespējamā proaritmijas riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri jau lieto bēta blokatorus dronedarona lietošanas laikā, jāveic EKG un vajadzības gadījumā jāpielāgo bēta blokatoru deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicama klīniskā, EKG un bioloģisko rādītāju novērošana, un digoksīna deva ir jāsamazina uz pusi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz dronedaronu

Spēcīgi CYP 3A4 inhibitori

Atkārtotas 200 mg ketokonazola dienas devas izraisīja kopējās dronedarona iedarbības palielināšanos 17 reizi. Tāpēc vienlaicīga ketokonazola, kā arī citu spēcīgu CYP 3A4 inhibitoru, piemēram, itrakonazola, vorikonazola, pozakonazola, ritonavira, telitromicīna, klaritromicīna un nefazodona lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgi/vāji CYP 3A4 inhibitori

Eritromicīns

Eritromicīns, iekšķīgi lietojams makrolīds, var izraisīt *torsades de pointes* un tādēļ kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atkārtotas eritromicīna devas (500 mg trīs reizes dienā 10 dienas) palielināja dronedarona līdzsvara koncentrāciju 3,8 reizes.

Kalcija antagonisti

Kalcija antagonisti diltiazems un verapamils ir CYP 3A4 substrāti un/vai vidēji spēcīgi inhibitori. Turklāt verapamila un diltiazema sirds darbības frekvenci palēninošās farmakodinamiskās iedarbības dēļ ir iespējama mijiedarbība ar dronedaronu.

Atkārtotas diltiazema (240 mg divreiz dienā), verapamila (240 mg reizi dienā) un nifedipīna (20 mg divreiz dienā) devas izraisīja kopējās dronedarona iedarbības palielināšanos attiecīgi 1,7, 1,4 un 1,2 reizes. Dronedarons (400 mg divreiz dienā) palielina arī kalcija antagonistu kopējo iedarbību (verapamilam 1,4 reizes un nisoldipīnam 1,5 reizes). Klīniskajos pētījumos 13% pacientu vienlaicīgi saņēma kalcija antagonistus un dronedaronu. Hipotensijas, bradikardijas un sirds mazspējas risks nepalielinājās.

Kopumā, farmakokinētiskās mijiedarbības un iespējamās farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ, kalcija antagonisti ar nomācošu iedarbību uz sinusa un atrioventrikulāro mezglu, piemēram, verapamils un diltiazems, kopā ar dronedaronu jālieto piesardzīgi. Šo zāļu lietošana jāsāk ar mazo devu, un devas palielināšanu drīkst veikt tikai pēc EKG novērtēšanas. Pacientiem, kuri jau lieto kalcija antagonistus, dronedarona lietošanas uzsākšanas laikā, jāveic EKG un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo kalcija antagonista deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citi vidēji stipri/vāji CYP 3A4 inhibitori

Dronedarona iedarbību var palielināt arī citi vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori.

CYP 3A4 induktori

Rifampicīns (600 mg reizi dienā) samazināja dronedarona kopējo iedarbību par 80%, nozīmīgi neiespaidojot tā aktīvā metabolīta kopējo iedarbību. Tāpēc vienlaicīga rifampicīna un citu spēcīgu CYP 3A4 induktoru, piemēram, fenobarbitāla, karbamazepīna, fenitoīna un asinszāles preparātu, lietošana nav ieteicama, jo tie samazina dronedarona kopējo iedarbību.

MAO inhibitori

Pētījumā *in vitro* noskaidrots, ka MAO inhibitori veicina dronedarona aktīvā metabolīta metabolismu. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Dronedarona ietekme uz citām zālēm

Mijiedarbība ar zālēm, ko metabolizē CYP 3A4

Dabigatrāns

Lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā vienlaicīgi ar 400 mg dronedarona divas reizes dienā, dabigatrāna AUC₀₋₂₄ un C_{max} palielinājās attiecīgi par 100% un 70%. Nav pieejami

klīniski dati par šo zāļu vienlaicīgu lietošanu pacientiem ar ĀF. Šo zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Statīni

Dronedarons var palielināt statīnu, kas ir CYP 3A4 un/vai P-glikoproteīnu substrāti, kopējo iedarbību. Dronedarons (lietojot 400 mg divas reizes dienā) palielināja simvastatīna un simvastatīna skābes kopējo iedarbību attiecīgi 4 un 2 reizes. Paredzams, ka dronedarons varētu palielināt arī lovastatīna iedarbību tādā pašā apmērā kā simvastatīna skābes kopējo iedarbību. Mijiedarbība starp dronedaronu un atorvastatīnu bija vāja (vidēji 1,7 reizes palielināja atorvastatīna iedarbību). Starp dronedaronu un statīniem, ko transportē OATP, piemēram, rosuvastatīnu, bija vāja mijiedarbība (kā rezultātā vidēji 1,4 reizes palielinājās rosuvastatīna iedarbība).

Klīniskajos pētījumos nebija pierādījumu par ietekmi uz drošumu, kad dronedaronu lietoja kopā ar statīniem, ko metabolizē CYP 3A4. Tomēr saņemti spontāni ziņojumi par rabdomiolīzes gadījumiem, dronedaronu lietojot kombinācijā ar statīnu (īpaši simvastatīnu), tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar statīniem, jāievēro piesardzība.

Jāapsver mazāka statīnu sākumdeva un balstdeva atbilstoši statīnu zāļu aprakstā ieteiktajam un jāraugās, vai pacientiem neparādās klīniskās muskuļu toksicitātes pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kalcija antagonisti

Dronedarona un kalcija antagonistu mijiedarbība aprakstīta iepriekš (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsupresanti

Dronedarons varētu palielināt imūnsupresantu (takrolima, sirolima, everolima un ciklosporīna) koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar dronedaronu ieteicams kontrolēt to koncentrāciju plazmā un atbilstoši pielāgot devu.

Iekšķīgi lietojamie pretapaugļošanās līdzekļi

Veseliem cilvēkiem, kuri saņēma dronedaronu (800 mg divas reizes dienā) vienlaicīgi ar perorālajiem pretapaugļošanās līdzekļiem, nenovēroja etinilestradiola un levonorgestrela līmeņa pazemināšanos.

Mijiedarbība ar zālēm, ko metabolizē CYP 2D6

Bēta blokatori

Pirms dronedarona lietošanas sākšanas jāpārtrauc sotalola lietošana (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Bēta blokatoru, ko metabolizē CYP 2D6, kopējo iedarbību dronedarons var palielināt. Turklāt bēta blokatori var mijiedarboties ar dronedaronu no farmakodinamiskā viedokļa. Dronedarona 800 mg dienas deva palielināja metoprolola kopējo iedarbību 1,6 reizes un propranolola kopējo iedarbību 1,3 reizes (t. i., daudz mazāk nekā 6-kārtīgā atšķirība, ko novēroja starp vājiem un ekstenīviem CYP 2D6 metabolizētājiem). Klīniskajos pētījumos novēroja bradikardiju daudz biežāk, kad dronedaronu lietoja kombinācijā ar bēta blokatoriem.

Farmakokinētiskās un iespējamās farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ bēta blokatori vienlaicīgi ar dronedaronu jālieto piesardzīgi. Šo zāļu lietošana jāsāk mazā devā, un devu drīkst palielināt tikai pēc EKG novērtēšanas. Pacienti, kuri jau lieto bēta blokatorus, kad tiek sākota dronedarona lietošana, jāveic EKG pārbaude un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antidepresanti

Dronedarons ir vājš CYP 2D6 inhibitors cilvēkam, tāpēc paredzams, ka tam būs neliela ietekme uz antidepresantiem, ko metabolizē CYP 2D6.

Mijiedarbība ar P-gp substrātu

Digoksīns

Dronedarons (pa 400 mg divas reizes dienā) palielināja digoksīna kopējo iedarbību 2,5 reizes, inhibējot P-gp transporta olbaltumvielu. Turklāt sirds glikozīdi var mijiedarboties ar dronedaronu no farmakodinamiskā viedokļa. Iespējama sinerģiska ietekme uz sirds darbības frekvenci un atrioventrikulāro vadīšanu. Klīniskajos pētījumos paaugstināts sirds glikozīdu līmenis un/vai vairāk

gastrointestinālo traucējumu, kas liecina par sirds glikozīdu toksisku ietekmi, tika novērots, kad dronedarons tika lietots vienlaicīgi ar sirds glikozīdiem. Digoksīna deva jāsamazina par aptuveni 50%, digoksīna līmenis serumā rūpīgi jākontrolē, ieteicama klīniska un EKG kontrole.

Mijiedarbība ar zālēm, ko metabolizē CYP 3A4 un P-gp

Rivaroksabāns

Dronedarons varētu palielināt rivaroksabāna (CYP 3A4 un P-gp substrāta) kopējo iedarbību, tādēļ šo zāļu vienlaicīga lietošana var palielināt asiņošanas risku. Rivaroksabāna lietošana vienlaicīgi ar dronedaronu nav ieteicama.

Apiksabāns

Dronedarons var palielināt apiksabāna (CYP 3A4 un P-gp substrāta) kopējo iedarbību. Taču, apiksabānu lietojot vienlaicīgi ar līdzekļiem, kas nav spēcīgi CYP 3A4 un P-gp inhibitori, piemēram, dronedaronu, apiksabāna deva īpaši nav jāpielāgo.

Edoksabāns

Pētījumos *in vivo* edoksabāna (CYP 3A4 un P-gp substrāta) kopējā iedarbība, lietojot vienlaicīgi ar dronedaronu, palielinājās. Edoksabāna deva jāsamazina atbilstoši edoksabāna zāļu aprakstā sniegtajiem norādījumiem.

Mijiedarbība ar varfarīnu un losartānu (CYP 2C9 substrātiem)

Varfarīns un citi K vitamīna antagonisti

Dronedarons (600 mg divreiz dienā) palielināja S-varfarīna līmeni 1,2 reizes, nemainot R-varfarīna līmeni, un starptautisko normalizēto attiecību (INR) palielināja tikai 1,07 reizes.

Tomēr ziņots, ka pacientiem, kas iekšķīgi lietoja antikoagulantus, parasti 1 nedēļas laikā pēc dronedarona lietošanas sākšanas klīniski nozīmīgi palielinājās INR (≥ 5). Tādēļ pacientiem, kas lieto K vitamīna antagonistus saskaņā ar to zāļu aprakstu, pēc dronedarona lietošanas sākšanas stingri jākontrolē INR.

Losartāns un citi angiotensīna II receptoru antagonisti (AIIRA)

Netika novērota mijiedarbība starp dronedaronu un losartānu, kā arī nav paredzama mijiedarbība starp dronedaronu un citiem AIIRA.

Mijiedarbība ar teofilīnu (CYP 1A2 substrātiem)

Dronedarons pa 400 mg divreiz dienā nepalielina teofilīna kopējo iedarbību līdzsvara stāvoklī.

Mijiedarbība ar metformīnu (OCT1 un OCT2 substrāts)

Starp dronedaronu un metformīnu, OCT1 un OCT2 substrātu, netika novērota mijiedarbība.

Mijiedarbība ar omeprazolu (CYP 2C19 substrāts)

Dronedarons neietekmē omeprazola, CYP 2C19 substrāta, farmakokinētiku.

Mijiedarbība ar klopidoģrelu

Dronedarons neietekmē klopidoģrelu un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Cita informācija

Pantoprazolam (40 mg reizi dienā) – zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, neietekmējot citohromu P450, nebija nozīmīgas ietekmes uz dronedarona farmakokinētiku.

Greipfrūtu sula (CYP 3A4 inhibitors)

Atkārtotas 300 ml greipfrūtu sulas devas trīs reizes dienā 3 reizes palielināja dronedarona kopējo iedarbību. Tāpēc pacienti jābrīdina dronedarona lietošanas laikā izvairīties no greipfrūtu sulas dzērieniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā un grūtniecība

MULTAQ lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus. Par dronedarona lietošanu grūtniecēm datu nav vai to ir maz. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīvas kontracepcijas metodes ārstēšanas ar MULTAQ laikā un 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

Pirms MULTAQ lietošanas uzsākšanas ārstam ir jāapstiprina, ka sievietēm reproduktīvā vecumā nav grūtniecības.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dronedarons un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģiski dati par dzīvniekiem liecina, ka dronedarons un tā metabolīti izdalās pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušiem/zīdaiņiem. Sievietēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti ārstēšanas ar MULTAQ laikā un 7 dienas (apmēram 5 pusperiodus) pēc pēdējās devas lietošanas.

Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt barot bērnu ar krūti, vai pārtraukt/atturēties no MULTAQ terapijas, ņemot vērā ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem dronedarons neietekmēja auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

MULTAQ neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var ietekmēt blakusparādības, piemēram, nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Tādu iekšējo faktoru kā dzimums un vecums ietekmes novērtējums uz kādas ārstēšanas izraisītas blakusparādības sastopamības biežumu liecināja par dzimuma (sievietēm) ietekmi uz jebkādu blakusparādību un nopietnu blakusparādību sastopamību.

Klīniskajos pētījumos zāļu lietošanu priekšlaikus blakusparādību dēļ pārtrauca 11,8% ar dronedaronu ārstēto pacientu un 7,7% ar placebo ārstēto pacientu. Biežākais dronedarona terapijas pārtraukšanas iemesls bija gastrointestināli traucējumi (3,2% pacientu pret 1,8% pacientu placebo grupā). Dronedarona 400 mg divas reizes dienā lietošanas gadījumā biežāk novērotās blakusparādības 5 pētījumos bija caureja (9%), slikta dūša (5%) un vemšana (2%), nogurums un astēnija (7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dronedaronā 400 mg divas reizes dienā lietošanas drošuma raksturojums pacientiem ar ātriju fibrilāciju (ĀF) vai ātriju plandīšanos (ĀP) pamatojas uz 5 placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros kopā tika randomizēti 6285 pacienti (3282 pacienti saņēma dronedaronu pa 400 mg divreiz dienā, un 2875 pacienti saņēma placebo). Vidējais lietošanas ilgums pētījumos bija 13 mēneši. ATHENA pētījumā maksimālais novērošanas ilgums bija 30 mēneši. Dažas blakusparādības tika atklātas pēcreģistrācijas periodā.

Blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases.

Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ – līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar novērtēt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Sistēmas orgānu grupa	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ -līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktiskas reakcijas, arī angioedēma
Nervu sistēmas traucējumi			Disgeizija	Ageizija
Sirds funkcijas traucējumi	Sastrēguma sirds mazspēja (skatīt turpmāk)	Bradikardija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)		
Asinsvadu sistēmas traucējumi				Vaskulīts, tostarp leukocitoklastisks vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Intersticiāla plaušu slimība, tostarp pneimonīts un plaušu fibroze (skatīt turpmāk)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja Vemšana Slikta dūša Sāpes vēderā Dispepsija		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes		Hepatocelulārs aknu bojājums, tostarp arī dzīvību apdraudoša akūta aknu mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi (arī ģeneralizēti, makulozi, makulopapulozi) Nieze	Eritēmas (arī eritēma un eritematozi izsitumi) Ekzēma Fotosensibilizācijas reakcijas Alerģisks dermatīts Dermatīts	

Sistēmas orgānu grupa	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz < 1/10)	Retāk ($\geq 1/1000$ - līdz < 1/100)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz < 1/1000)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Nogurums Astēnija		
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs* QTc (pēc Bazetta formulas) intervāla pagarināšanās#			

* $\geq 10\%$ piecas dienas pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

> 450 ms vīriešiem un > 470 ms sievietēm (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sastrēguma sirds mazspēja

Piecos placebo kontrolētos pētījumos sastrēguma sirds mazspējas (SSM) rašanās biežums dronedarona grupā bija līdzīgs placebo grupā novērotam (ļoti bieži, 11,2% pret 10,9%). Šis biežums jāaplūko saistībā ar palielinātu SSM biežumu pacientiem ar ĀF. Ziņots par SSM gadījumiem pēcreģistrācijas periodā (biežums nav zināms) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība, ieskaitot pneimonītu un plaušu fibrozi

Piecos ar placebo kontrolētos pētījumos plaušu patoloģiju gadījumi dronedarona grupā tika novēroti 0,6% pacientu salīdzinājumā ar 0,8% grupā, kas saņēma placebo. Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīti intersticiālas plaušu slimības, tostarp pneimonīta un plaušu fibrozes, gadījumi (to biežums nav zināms). Daudzi pacienti iepriekš bija saņēmuši amiodaronu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā kontrolējiet pacienta sirdsdarbības ritmu un asinsspiedienu. Terapijai ir jābūt atbalstošai un simptomātiskai.

Nav zināms, vai dronedaronu un/vai tā metabolītus var izvadīt dialīzē (hemodialīzē, peritoneālajā dialīzē vai hemofiltrācijā).

Nav pieejams specifisks antidots. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšanai jābūt uzturošai un vērstai uz simptomu mazināšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, III grupas antiaritmiskie līdzekļi, ATK kods: C01BD07

Darbības mehānisms

Dzīvniekiem dronedarons novērš ātriju fibrilāciju vai atjauno normālu sinusa ritmu atkarībā no izmantotā modeļa. Tas arī novērš kambaru tahikardiju un kambaru fibrilāciju vairākos dzīvnieku modeļos. Šo iedarbību, visticamāk, nosaka tā elektrofizioloģiskās īpašības, kas pieder pie visām četrām *Vaughan-Williams* grupām. Dronedarons ir daudzkanālu blokators, kas inhibē kālija plūsmu (arī IK(Ach), IKur, IKr, IKs) un tādējādi paildzina sirds darbības potenciālu un refraktāro periodu (III grupa). Tas arī inhibē nātrija plūsmas (Ib grupa) un kalcija plūsmas (IV grupa). Tas nekonkurējoši pretdarbojas adrenerģiskajai aktivitātei (II grupa).

Farmakodinamiskā iedarbība

Dzīvnieku modeļos dronedarons palēnina sirds darbības ātrumu. Tas pagarina *Wenckebach* ciklu un AH, PQ, QT intervālu, nozīmīgi neietekmējot vai nedaudz palielinot QTc intervālu un nemainot HV un QRS intervālu. Tas palielina priekškambaru, efektīvos refraktārus periodus (ERP), atroventrikulārā mezgla un kambaru ERP nedaudz pagarinājās ar minimālu atgriezenisko, no biežuma atkarīgo pakāpi. Dronedarons pazemina arteriālo asinsspiedienu un miokarda kontraktilitāti (dP/dt max), nemainot kreisā kambara izsviedes frakciju, un samazina skābekļa patēriņu miokardā.

Dronedaronam piemīt vazodilatējošās īpašības koronārajās artērijās (saistītas ar slāpekļa oksīda ceļa aktivāciju) un perifērajās artērijās.

Dronedaronam ir netieša antiadrenerģiska iedarbība un daļējs antagonisms pret adrenerģisko stimulāciju. Tas mazina alfa adrenerģisko asinsspiediena atbildes reakciju pret epinefrīnu un bēta1 un bēta2 atbildes reakciju pret izoproterenolu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar ĀF saistītas hospitalizācijas riska samazināšanās

Dronedarona efektivitāte ar ĀF saistītas hospitalizācijas riska mazināšanā tika pierādīta pacientiem ar esošo ĀF vai ĀF anamnēzē un papildu riska faktoriem ATHENA daudzcentru, starptautiskajā, dubultmaskētajā un randomizētajā placebo kontrolētajā pētījumā.

Pacientiem vajadzēja būt vismaz vienam riska faktoram (to vidū vecumam, hipertensijai, diabētam, pārciestiem cerebrovaskulāriem traucējumiem, kreisā priekškambara diametram ≥ 50 mm vai KKIF $< 0,40$) kopā ar ĀF/ĀP un sinusa ritmam, kas būtu diagnosticēti pēdējos 6 mēnešos. Pacienti, kas bija saņēmuši amiodaronu 4 nedēļu laikā pirms randomizācijas, netika iekļauti. Pacientiem varēja būt ĀF/ĀP vai sinusa ritms pēc ritma spontānas atjaunošanas vai pēc kādas procedūras.

Tika randomizēti četri tūkstoši seši simti divdesmit astoņi (4628) pacienti, kas tika ārstēti ne ilgāk kā 30 mēnešus (vidējais novērošanas ilgums 22 mēneši) ar vai nu 400 mg dronedarona divas reizes dienā (2301 pacients), vai placebo (2327 pacienti) papildus standarta terapijai, kas ietvēra bēta blokatorus (71%), AKE inhibitorus vai AIIA (69%), sirds glikozīdus (14%), kalcija antagonistus (14%), statīnus (39%), perorālos antikoagulantus (60%), pastāvīgu antiagregantu terapiju (6%) un/vai diurētiskos līdzekļus (54%).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajai hospitalizācijai kardiovaskulāra cēloņa dēļ vai līdz nāvei jebkura cēloņa dēļ.

Pacienti bija vecumā no 23 līdz 97 gadiem un 42% bija vecāki par 75 gadiem. Četrdesmit septiņi procenti (47%) pacientu bija sievietes, un vairums bija baltās rases pārstāvju (89%).

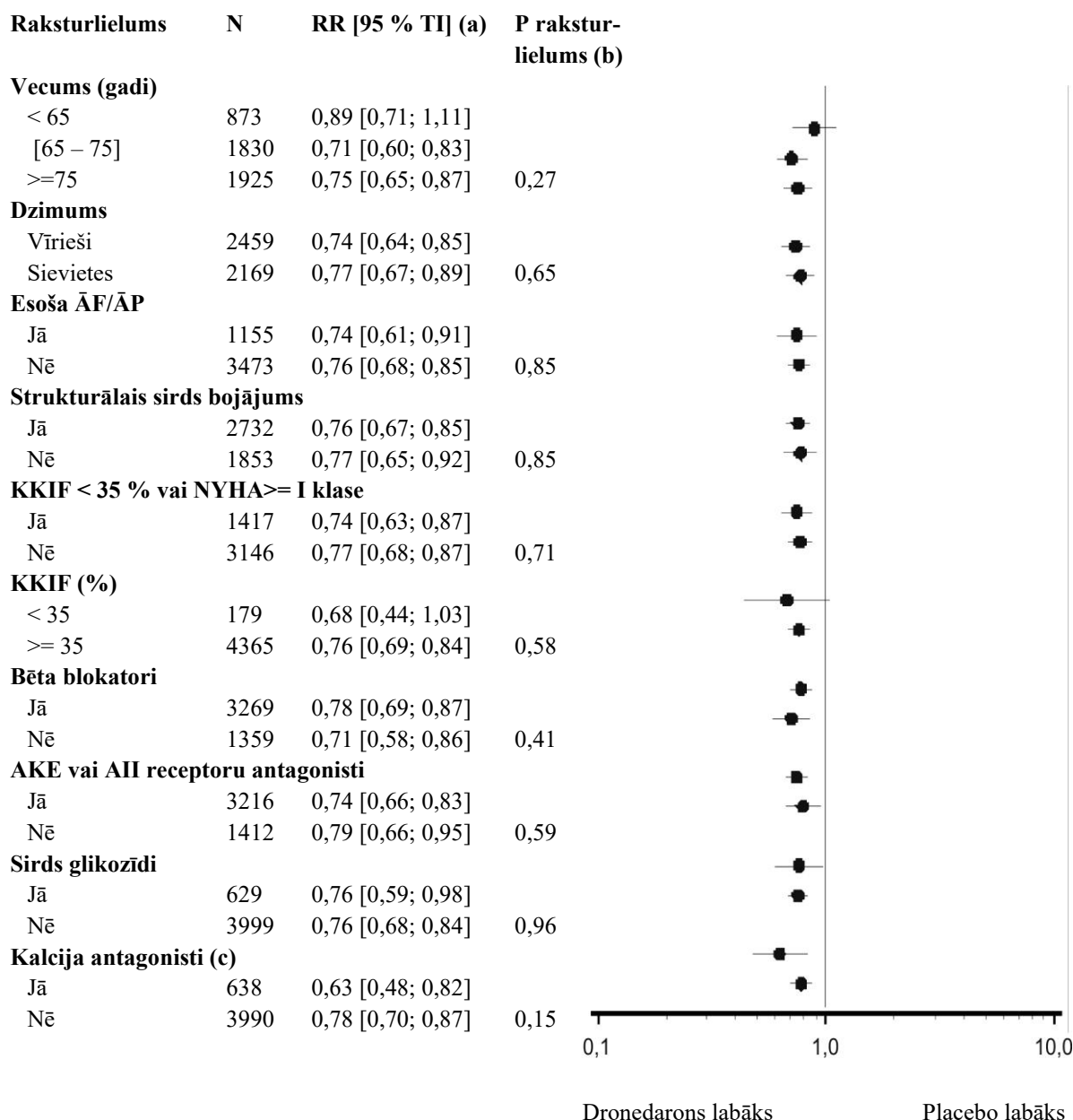
Vairumam bija hipertensija (86%) un strukturālais sirds bojājums (60%) (arī koronāro artēriju slimība: 30%, sastrēguma sirds mazspēja (SSM): 30%, KKIF $< 45\%$: 12%).

Divdesmit pieciem procentiem (25%) sākotnēji bija ĀF.

Dronedarons mazināja kardiovaskulāras hospitalizācijas vai nāves jebkura cēloņa dēļ sastopamību par 24,2%, salīdzinot ar placebo ($p < 0,0001$).

Kardiovaskulārās hospitalizācijas vai jebkāda cēloņa izraisītas nāves mazināšanās visās apakšgrupās bija vienāda, neatkarīgi no sākotnējiem raksturlielumiem vai lietotajām zālēm (AKE inhibitori vai AIIIRA; bēta blokatori, sirds glikozīdi, statīni, kalcija antagonisti, diurētiskie līdzekļi) (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Relatīvais risks pirmās kardiovaskulārās hospitalizācijas vai nāves jebkura cēloņa dēļ (dronedarons 400 mg divreiz dienā pret placebo).



a Noteikts pēc Cox regresijas modeļa

b P raksturlielums mijiedarbībai starp sākotnējiem raksturlielumiem un ārstēšanu, pamatojoties uz Cox regresijas modeli

c Kalcija antagonisti ar sirds darbību palēninošu iedarbību bija tikai diltiazēms, verapamils un bepridils

Līdzīgus rezultātus ieguva par kardiovaskulārās hospitalizācijas sastopamību ar riska mazināšanos par 25,5% ($p < 0,0001$).

Pētījuma gaitā nāves gadījumu skaits jebkāda cēloņa dēļ dronedarona (116/2301) un placebo (139/2327) grupās bija līdzīgs.

Sinusa ritma saglabāšana

EURIDIS un ADONIS pētījumā kopumā 1237 pacienti ar iepriekšēju ĀF vai ĀP epizodi tika randomizēti ambulatoros apstākļos un ārstēti vai nu ar dronedaronu pa 400 mg divas reizes dienā (n = 828), vai placebo (n = 409) papildus standarta terapijai (ietverot perorālos antikoagulantus, bēta blokatorus, AKE inhibitorus vai AIIRA, pastāvīgu antiagregantu lietošanu, diurētiskos līdzekļus, statīnus, sirds glikozīdus un kalcija antagonistus). Pacientiem bija vismaz viena ar EKG pierādīta ĀF/ĀP epizode pēdējos 3 mēnešos un sinusa ritms vismaz vienu stundu, un viņi tika novēroti 12 mēnešus. Pacientiem, kuri lietoja amiodaronu, aptuveni 4 stundas pēc pirmās zāļu lietošanas reizes tika veikta EKG, lai pārlicinātos par panesamību. Citu antiaritmisko līdzekļu lietošana bija jāpārtrauc vismaz 5 eliminācijas pusperiodus no plazmas pirms pirmās pētāmo zāļu lietošanas reizes. Pacienti bija vecumā no 20 līdz 88 gadiem, vairums bija baltās rases pārstāvji (97%), vīrieši (69%). Biežākās blakusslimības bija hipertensija (56,8%) un strukturāla sirds slimība (41,5%), arī koronārā sirds slimība (21,8%).

EURIDIS un ADONIS apkopotajos datos, kā arī atsevišķajos pētījumos dronedarons nemainīgi aizkavēja laiku līdz pirmajam ĀF/ĀP atkārtotās gadījumam (primārais mērķa kritērijs). Salīdzinot ar placebo, dronedarons 12 mēnešu pētījuma periodā samazināja pirmās ĀF/ĀP atkārtotās gadījumam risku par 25% (p = 0,00007). Vidējais laiks no randomizācijas līdz pirmajam ĀF/ĀP atkārtotās gadījumam dronedarona grupā bija 116 dienas, t. i., 2,2 reizes ilgāk nekā placebo grupā (53 dienas).

DIONYSOS pētījumā dronedarona (400 mg divreiz dienā) lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzināja ar amiodaronu (600 mg dienā 28 dienas, tad 200 mg dienā) 6 mēnešu garumā. Kopumā tika randomizēti 504 pacienti ar diagnosticētu ĀF, 249 saņēma dronedaronu un 255 amiodaronu. Pacientu vecums bija no 28 līdz 90 gadiem, 49% bija vecāki par 65 gadiem. Primārā mērķa kritērija, kas definēts kā pirmais ĀF atkārtotās gadījums vai priekšlaicīga pētāmo zāļu lietošanas pārtraukšana nepanesamības vai efektivitātes trūkuma dēļ, sastopamība pēc 12 mēnešiem bija 75% dronedarona grupā un 59% amiodarona grupā (riska attiecība = 1,59, log-rank p vērtība <0,0001). ĀF atkārtotās gadījumā bija attiecīgi 63,5% gadījumu salīdzinājumā ar 42% gadījumu. ĀF atkārtotās gadījumi (arī konversijas trūkums) biežāk bija dronedarona grupā, bet pētāmo zāļu lietošana efektivitātes trūkuma dēļ biežāk tika pārtraukta amiodarona grupā. Galvenā primārā mērķa kritērija, kas definēts kā vairogdziedzeris, aknu, plaušu, neirālo, ādas, acu vai specifisku gastrointestinālu blakusparādību rašanās vai priekšlaicīga pētāmo zāļu lietošanas pārtraukšana blakusparādības dēļ, sastopamība dronedarona grupā bija samazināta par 20%, salīdzinot ar amiodarona grupu (p = 0,129). Šo samazinājumu veidoja nozīmīgi mazāka vairogdziedzeris un neirālo traucējumu sastopamība, kā arī ādas un acu blakusparādību mazākas sastopamības tendence un retāka priekšlaicīga pētāmo zāļu lietošanas pārtraukšana efektivitātes trūkuma dēļ, salīdzinot ar amiodarona grupu. Dronedarona grupā biežāk novēroja kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, galvenokārt caureju (12,9% salīdzinājumā ar 5,1%).

Pacienti ar sirds mazspējas simptomiem miera stāvoklī vai minimālas slodzes laikā iepriekšējā mēnesī vai tie, kuri bijuši hospitalizēti sirds mazspējas dēļ iepriekšējā mēnesī

ANDROMEDA pētījums tika veikts 627 pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju, kas bija hospitalizēti ar pirmreizēju sirds mazspēju vai esošās sirds mazspējas pasliktināšanos, kuriem pēdējā mēnesī bija vismaz viens elpas trūkuma gadījums nelielas slodzes gadījumā vai miera stāvoklī (III vai IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) vai lēkmjveida aizdusa nakts laikā. Pacientu vecums bija no 27 līdz 96 gadiem, 68% bija vecāki par 65 gadiem. Pētījums tika priekšlaikus pārtraukts novērotās nāves gadījumu nelīdzsvarotības dēļ dronedarona grupā [n = 25 pret 12 (placebo), p = 0,027] (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar pastāvīgu ātriju fibrilāciju

PALLAS bija randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā tika vērtēts ieguvums, ko nodrošina dronedarona lietošana pa 400 mg divas reizes dienā papildus standartterapijai pacientiem ar pastāvīgu ātriju fibrilāciju un vēl citiem riska faktoriem (~ 69% pacientu bija sastrēguma sirds mazspēja, ~ 41%

pacientu bija koronārā sirds slimība, ~ 27% pacientu anamnēzē bija insults vai pārejoša išēmijas lēkme, ~ 20,7% pacientu bija KKIF $\leq 40\%$, un ~ 18% pacientu bija ≥ 75 gadus veci ar vienlaicīgu hipertensiju un diabētu). Pēc 3149 pacientu randomizācijas (placebo = 1577, dronedarons = 1572) šis pētījums tika priekšlaikus pārtraukts, jo ievērojami palielinājās sirds mazspējas [(placebo = 33, dronedarons = 80, RA = 2,49 (1,66–3,74)], insulta [(placebo = 8, dronedarons = 17, RA = 2,14 (0,92–4,96)] un kardiovaskulāras nāves [(placebo = 6, dronedarons = 15, RA = 2,53 (0,98–6,53)] gadījumu sastopamība (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pēc ēšanas dronedarons labi uzsūcas (vismaz 70%). Tomēr presistēmiskā pirmā loka metabolisma dēļ dronedarona absolūtā bioloģiskā pieejamība (lietojot kopā ar uzturu) ir 15%. Vienlaicīga lietošana ar uzturu palielina dronedarona bioloģisko pieejamību vidēji 2 – 4 reizes. Pēc perorālas lietošanas pēc ēšanas maksimālā dronedarona un galvenā cirkulējošā aktīvā metabolīta (N-debutilmetabolīta) koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 – 6 stundās. Pēc atkārtotas lietošanas pa 400 mg divreiz dienā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 4 – 8 ārstēšanas dienās, un vidējais dronedarona akumulācijas koeficients ir no 2,6 līdz 4,5. Vidējā dronedarona C_{max} līdzsvara stāvoklī ir 84 – 147 ng/ml, un galvenā N-debutilmetabolīta kopējā iedarbība ir līdzīga sākotnējās vielas kopējai iedarbībai. Dronedarona un tā N-debutilmetabolīta farmakokinētika abiem nedaudz atšķiras no devas proporcionalitātes: devas palielināšana 2 reizes izraisa aptuveni 2,5 – 3 reizes lielāku C_{max} un AUC.

Izkliede

Dronedarona un tā N-debutilmetabolīta saistība ar plazmas olbaltumiem *in vitro* ir attiecīgi 99,7% un 98,5% un nav piesātināma. Abas vielas galvenokārt saistās ar albumīnu. Pēc intravenozas ievadīšanas izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_{ss}) variē no 1200 līdz 1400 l.

Biotransformācija

Dronedaronu ekstensīvi metabolizē, galvenokārt CYP 3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu). Galvenais metabolisma ceļš ietver N-debutilāciju, veidojoties galvenajam cirkulējošajam aktīvajam metabolītam, pēc tam notiek oksidēšanās, oksidatīva dezaminēšana, veidojoties neaktīvam propanojkābes metabolītam, pēc tam notiek oksidēšanās un tieša oksidēšanās. Monoamīnoksidāzes daļēji veicina dronedarona aktīvā metabolīta metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

N-debutilmetabolītam piemīt farmakodinamiska iedarbība, bet tas ir 3 – 10 reižu vājāks nekā dronedarons. Šis metabolīts cilvēka organismā papildina dronedarona farmakoloģisko iedarbību.

Eliminācija

Pēc perorālas lietošanas aptuveni 6% radioaktīvi iezīmētās devas tiek izvadīti urīnā, pārsvarā metabolītu veidā (nemainīts savienojums urīnā netiek izvadīts), un 84% tiek izvadīti izkārnījumos, pārsvarā metabolītu veidā. Pēc intravenozas ievadīšanas dronedarona plazmas klīrenss variē no 130 līdz 150 l/h. Dronedarona terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 25 – 30 stundu, N-debutilmetabolītam – aptuveni 20 – 25 stundas. Pacienti dronedarons un tā metabolīts tiek pilnībā izvadīts no plazmas 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar 400 mg divreiz dienā.

Īpašas pacientu grupas

Dronedarona farmakokinētika pacientiem ar ĀF atbilst tai, kāda konstatēta veseliem indivīdiem. Dzimums, vecums un ķermeņa masa ir faktori, kas ietekmē dronedarona farmakokinētiku. Katram no šiem faktoriem ir neliela ietekme uz dronedaronu.

Dzimums

Sieviešu kārtas pacientēm dronedarona un tā N-debutilmetabolīta kopējā iedarbība vidēji 1,3 – 1,9 reizes pārsniedz kopējo iedarbību vīriešu kārtas pacientiem.

Gados vecāki pacienti

No kopējā pacientu skaita dronedarona klīniskajos pētījumos 73% bija 65 gadus veci un vecāki un 34% bija 75 gadus veci un vecāki. 65 gadus vecajiem un vecākajiem pacientiem dronedarona kopējā iedarbība ir par 23% lielāka nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nesaistīta dronedarona kopējā iedarbība ir palielināta 2 reizes. N-debutilmetabolīta vidējā kopējā iedarbība ir samazināta par 47 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz dronedarona farmakokinētiku nav vērtēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz dronedarona farmakokinētiku nav vērtēta specifiskā pētījumā. Nav paredzams, ka traucēta nieru darbība mainīs dronedarona farmakokinētiku, jo nemainīts savienojums urīnā neizdalās un tikai aptuveni 6% devas tika izvadīti urīnā metabolītu veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nemot vērā *in vivo* mikrokodoliņu testa rezultātus pelēm un četru *in vitro* testu rezultātus, dronedaronam nav genotoksiskas iedarbības.

Divu gadu perorālas kancerogenitātes pētījumos lielākā dronedarona deva, kas tika lietota 24 mēnešus, bija 70 mg/kg dienā žurkām un 300 mg/kg dienā pelēm.

Novērojumi bija palielināta krūšu dziedzeru audzēju sastopamība peļu mātītēm, palielināta histiocītisku sarkomu sastopamība pelēm, un palielināta hemangiomu sastopamība mezentērija limfmezglu līmenī žurkām, kas viss radās, lietojot tikai lielāko pārbaudāmo devu (atbilst 5 – 10 reizes lielākai kopējai iedarbībai nekā cilvēka terapeitiskā deva).

Hemangiomas nav pirmsvēža pārmaiņas un nepārveidojas par ļaundabīgām hemangiosarkomām ne dzīvniekiem, ne cilvēkam. Neviens no šiem novērojumiem netika uzskatīts par nozīmīgu cilvēkam.

Hroniskas toksicitātes pētījumos tika novērota viegla un atgriezeniska fosfolipidoze (putaino makrofāgu uzkrāšanās) mezentērija limfmezglos, pārsvarā žurkām. Šo iedarbību uzskata par specifisku šai sugai un neatbilstošu cilvēkam.

Lietojot lielas devas žurkām, dronedarons radīja izteiktu ietekmi uz embrija un augļa attīstību, piemēram, palielinātu pēcimplantācijas bojāeju, samazinātu augļa un placenta masu un ārējas, viscerālas un skeleta koplības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hipromeloze (E464)
Kukurūzas ciete
Krospovidons (E1202)
Poloksamērs 407
Laktozes monohidrāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts (E572)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Makrogols 6000
Titāna dioksīds (E171)
Karnaubas vasks (E903)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- Necaurspīdīgs PVH/alumīnija blisteris iepakojumā pa 20, 50 un 60 apvalkotām tabletēm.
- Necaurspīdīgs PVH/alumīnija vienas devas perforēts blisteris iepakojumā pa 100 x 1 apvalkotai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/591/001 - kastītes pa 20 apvalkotām tabletēm
EU/1/09/591/002 - kastītes pa 50 apvalkotām tabletēm
EU/1/09/591/003 - kastītes pa 60 apvalkotām tabletēm
EU/1/09/591/004 - kastītes pa 100 x 1 apvalkotām tabletēm

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009.gada 26. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019.gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai veselības aprūpes speciālistiem, kuri gatavojas parakstīt vai izsniegt MULTAQ, tiktu izsniegta vai būtu pieejama jaunākā zāļu apraksta versija un MULTAQ norādījumi parakstītājam.

MULTAQ norādījumu parakstītājam formāts un saturs kopā ar komunikācijas un piegādes plānu pirms izplatīšanas jāapstiprina katras dalībvalsts kompetentai valsts iestādei.

Papildu riska mazināšanas pasākumi attiecas uz šāda veida risku:

- sirds mazspēja (arī lietošana pacientiem ar nestabilu hemodinamiku, kuriem anamnēzē vai vienlaicīgi ir sirds mazspēja vai kreisā kambara sistoliska disfunkcija un pre-renāla azotēmija);
- lietošana pastāvīgas ātriju fibrilācijas (ĀF) gadījumā, kas definēta kā ĀF ilgums ≥ 6 mēneši (vai ilgums nav zināms), un ārsts apsver iespēju neturpināt mēģinājumus atjaunot sinusa ritmu;
- plaušu – intersticiāla plaušu – slimība (*ILD*);
- hepatotoksicitāte.

Izglītojošais materiāls ir Norādījumi parakstītājam:

- pirms ārstēšanas sākšanas veikt pacientu skrīningu:
 - kontraindicēta lietošana pastāvīgas ātriju fibrilācijas gadījumā,
 - kontraindicēta lietošana, ja anamnēzē vai pašlaik ir sirds mazspēja vai kreisā kambara sistoliska disfunkcija (KKSD),
 - zāļu-zāļu mijiedarbības nepieļaušana,
 - lietošanas drošums attiecībā uz aknām, plaušām un nierēm;
- uzraudzīt pacientus ārstēšanas laikā un nepieciešamības gadījumā pārtraukt dronedarona lietošanu:
 - EKG,
 - klīniski sirds simptomi,
 - zāļu mijiedarbība,
 - aknu, plaušu, koagulācijas un nieru funkcionālie testi;
- konsultēt pacientus par zāļu lietošanu:
 - izskaidrot pacientiem simptomus,
 - aicināt ziņot par blakusparādībām.

Norādījumos parakstītājam jābūt informācijai, kas palīdz ārstam novērtēt, vai pacients ir piemērots MULTAQ ordinēšanai un vai viņš joprojām atbilst informācijā par ordinēšanu norādītajiem kritērijiem.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MULTAQ 400 mg apvalkotās tabletes
dronedaronum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 400 mg dronedarona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkoto tablešu
50 apvalkoto tablešu
60 apvalkoto tablešu
100 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/591/001 20 apvalkoto tablešu
EU/1/09/591/002 50 apvalkoto tablešu
EU/1/09/591/003 60 apvalkoto tablešu
EU/1/09/591/004 100 x 1 apvalkotā tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

MULTAQ 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MULTAQ 400 mg tabletes
dronedaronum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

MULTAQ 400 mg apvalkotās tabletes dronedaronum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir MULTAQ un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MULTAQ lietošanas
3. Kā lietot MULTAQ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MULTAQ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir MULTAQ un kādam nolūkam tās lieto

MULTAQ satur aktīvo vielu, ko sauc par dronedaronu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par antiaritmiskiem līdzekļiem un kas palīdz regulēt Jūsu sirdsdarbību.

MULTAQ lieto, ja ir sirdsdarbības ritma traucējumi (sirds sitas neritmiski – ātriju fibrilācija), un ārstēšana, kas tiek saukta par kardioversiju, ir atjaunojusi Jūsu normālo sirdsdarbības ritmu. MULTAQ novērš neregulāras sirdsdarbības ritma atkārtotu rašanos. MULTAQ ir paredzēts lietošanai tikai pieaugušajiem.

Pirms MULTAQ parakstīšanas Jūsu ārsts apsvērs visas pieejamās ārstēšanas iespējas.

2. Kas Jums jāzina pirms MULTAQ lietošanas

Nelietojiet MULTAQ šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret dronedaronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir sarežģījumi ar nerviem sirdī (sirds blokāde). Jūsu sirds var sisties ļoti lēnām vai Jums var būt reibonis. Ja Jums šo sarežģījumu novēršanai ievietots elektrokardiostimulators, Jūs drīkstat lietot MULTAQ;
- ja Jums ir ļoti lēna sirdsdarbība (mazāk nekā 50 sitieni minūtē);
- ja Jūsu EKG (elektrokardiogrammā) liecina par sirds traucējumu, ko sauc par „pagarinātu koriģēto QT intervālu” (šis intervāls pārsniedz 500 milisekunžu);
- ja Jums ir ātriju fibrilācijas veids, kas tiek saukts par pastāvīgu ātriju fibrilāciju (ĀF). Pastāvīgas ĀF gadījumā tā ir ilgstoša (vismaz sešus mēnešus ilga), un ir jāpieņem lēmums par to, vai ar ārstēšanas veidu, kas tiek saukts par kardioversiju, Jūsu sirds ritms jāatjauno par normālu priekškambaru ritmu;
- ja Jums ir nestabils asinsspiediens (ar straujiem kritieniem), kura dēļ var būt nepietiekama arteriālo asiņu plūsma uz orgāniem;
- ja Jums ir vai ir bijis traucējums, kad Jūsu sirds nespēj sūknēt asinis pa ķermeni tik labi kā vajadzētu (šo stāvokli sauc par sirds mazspēju). Jums var būt pietūkušas pēdas vai kājas, apgrūtināta elpošana apguļoties vai miegā, elpas trūkums staigājot;

- ja katras sirds kontrakcijas laikā Jūsu sirdi atstāj pārāk mazs asins procentuālais daudzums (šis stāvoklis tiek saukts par kreisā kambara disfunkciju);
- ja Jūs agrāk esat lietojis amiodaronu (citas zāles pret aritmiju), un Jums ir plaušu vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat zāles infekcijas ārstēšanai (arī sēnīšu infekcijas vai AIDS), alerģijas, sirds darbības traucējumu, depresijas ārstēšanai, pēc orgāna pārstādīšanas (skatīt tālāk apakšpunktā „Citas zāles un MULTAQ”. Tur būs norādīts, tieši kādas zāles Jūs nedrīkstat lietot kopā ar MULTAQ);
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat dabigatranu (skatīt tālāk apakšpunktā „Citas zāles un MULTAQ”).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, nelietojiet MULTAQ.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms MULTAQ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

- ja Jums ir traucējumi, kas pazemina kālija vai magnija līmeni Jūsu asinīs. Šis traucējums jānovērš pirms ārstēšanas sākšanas ar MULTAQ;
- ja esat vecāks par 75 gadiem;
- ja Jums ir stāvoklis, kas raksturīgs ar to, ka ir sacietējis vai sašaurinājies asinsvads, kas piegādā asinis sirds muskulim (ja Jums ir koronāro artēriju slimība).

Lietojot MULTAQ, pastāstiet savam ārstam, ja

- MULTAQ lietošanas laikā Jūsu ātriņu fibrilācija kļūst pastāvīga. Jums jāpārtrauc lietot MULTAQ;
- Jums ir pietūkušas pēdas vai kājas, apgrūtināta elpošana apguļoties vai miegā, elpas trūkums staigājot vai ķermeņa masas palielināšanās (kas ir sirds mazspējas pazīmes un simptomi);
- nekavējoties ziņojiet savam ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm vai kāds no šiem aknu bojājuma simptomiem: sāpes vai nepatīkama sajūta kuņģa (vēdera) apvidū, ēstgribas trūkums, slikta dūša, vemšana, dzeltena āda vai acu āboli (dzelte), neparasti tumšs urīns, nogurums (īpaši saistībā ar citiem iepriekš minētiem simptomiem), nieze;
- Jums ir elpas trūkums vai neproduktīvs klepus. Pastāstiet par to savam ārstam, un viņš pārbaudīs Jūsu plaušas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), lūdzu, aprunājieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms MULTAQ lietošanas.

Sirds darbības, plaušu pārbaudes un asins analīzes

MULTAQ lietošanas laikā Jūsu ārsts var veikt pārbaudes, lai noskaidrotu Jūsu veselības stāvokli un to, kā zāles Jums iedarbojas.

- Ārsts var pārbaudīt Jūsu sirds elektrisko aktivitāti, izmantojot EKG (elektrokardiogrāfijas) iekārtu.
- Pirms sākat lietot MULTAQ un ārstēšanas laikā ārsts Jums tiks veikta asins analīze, lai pārbaudītu aknu darbību.
- Ja lietojat zāles pret asins recekļa veidošanos, piemēram, varfarīnu, ārsts Jums tiks veikta asins analīze, ko sauc par INR, lai noskaidrotu, cik labi darbojas Jūsu lietotās zāles.
- Ārsts var veikt Jums arī citas asins analīzes. MULTAQ var mainīt vienu no asins analīžu rezultātiem, kas pārbauda nieru darbību (kreatinīna līmeni asinīs). Ārsts to ņems vērā, pārbaudot zāļu līmeni Jūsu asinīs, un izmantos citu „normāla” kreatinīna asins līmeņa atsauci.
- Ārsts var pārbaudīt Jūsu plaušas.

Dažos gadījumos ārstēšana ar MULTAQ var būt jāpārtrauc.

Lūdzu, jebkuram citam cilvēkam, kurš pārbauda Jūsu asinis, pasakiet, ka lietojat MULTAQ.

Bērni un pusaudži

MULTAQ nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un MULTAQ

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ņemot vērā Jūsu stāvokli, ārsts Jums var ieteikt lietot zāles pret asins trombu veidošanos.

MULTAQ un dažas citas zāles var ietekmēt viena otru un izraisīt smagas blakusparādības. Ārsts var mainīt jebkuru citu Jūsu lietoto zāļu devu.

Kopā ar MULTAQ Jūs nedrīkstat lietot šādas zāles:

- citas zāles neregulāras vai paātrinātas sirdsdarbības ārstēšanai, piemēram, flekainīdu, propafenonu, hinidīnu, dizopīramīdu, dofetilīdu, sotalolu, amiodaronu,
- dažas zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu vai pozakonazolu,
- dažas zāles depresijas ārstēšanai, ko sauc par tricikliskiem antidepresantiem,
- dažus nomierinošus līdzekļus, ko sauc par fenotiazīniem,
- bepridīlu, ko lieto, lai ārstētu sirds slimības izraisītas sāpes krūtīs,
- telitromicīnu, eritromicīnu vai klaritromicīnu (antibiotikas infekciju ārstēšanai),
- terfenadīnu (zāles alerģijas ārstēšanai),
- nefazodonu (zāles depresijas ārstēšanai),
- cisaprīdu (zāles barības un skābes atvēršanas novēršanai no kuņģa uz muti),
- ritonavīru (zāles AIDS infekcijas ārstēšanai);
- dabigatrānu (zāles asins recekļu veidošanās profilaksei).

Jums ir jāizstāsta savam ārstam vai farmaceitam, ka lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- citas zāles paaugstināta asinsspiediena, sirds slimības izraisītu sāpju krūtīs vai citu sirds slimību ārstēšanai, piemēram, verapamils, diltiazems, nifedipīns, metoprolols, propranolols vai digokssīns,
- dažas zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs (piemēram, simvastatīns, lovastatīns, atorvastatīns vai rosuvastatīns),
- dažas zāles pret asins recekļu veidošanos, piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, edoksabāns un apiksabāns,
- dažas zāles epilepsijas ārstēšanai, ko sauc par fenobarbitālu, karbamazepīnu vai fenitoīnu,
- sirolīms, takrolīms, everolīms un ciklosporīns (lieto pēc orgāna pārstādīšanas),
- asinszāles preparāti – ārstniecības augs, ko lieto pret depresiju,
- rifampicīns – lieto tuberkulozes ārstēšanai.

MULTAQ kopā ar uzturu un dzērienu

MULTAQ lietošanas laikā nedzeriet greipfrūtu sulu. Tā var paaugstināt dronedarona līmeni asinīs un palielināt blakusparādību rašanās risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Ja esat sieviete, kurai var būt bērni, ārsts pirms MULTAQ terapijas uzsākšanas Jums veiks grūtniecības testu.
- MULTAQ nav ieteicams lietot, ja esat grūtniece vai Jums par to ir aizdomas. Nelietojiet MULTAQ, ja esat sieviete, kurai var būt bērni, un ja nelietojat drošus pretapaugļošanās līdzekļus.
- Ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc pēdējās MULTAQ devas lietojiet efektīvu pretapaugļošanās (kontracepcijas) līdzekli.
- Pārtrauciet tablešu lietošanu un nekavējoties aprunājieties ar savu ārstu, ja MULTAQ lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

- Nav zināms, vai MULTAQ izdalīsies Jūsu pienā. Jums un Jūsu ārstam ir jāizlemj, vai Jūs lielosit MULTAQ, vai barosit bērnu ar krūti. Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar MULTAQ un 7 dienas pēc pēdējās devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

MULTAQ parasti neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var ietekmēt blakusparādības, piemēram, nogurums.

MULTAQ satur laktozi

Laktoze ir cukura paveids. Ja ārsts Jums ir teicis, ka nepanesat kādus cukurus, sazinieties ar savu ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot MULTAQ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšanu ar MULTAQ uzraudzīs ārsts, kam ir pieredze sirds slimību ārstēšanā.

Ja Jums no amiodarona (citas zāles pret neregulāru sirdsdarbību) jāpāriet uz MULTAQ lietošanu, ārsts var sniegt īpašus ieteikumus, piemēram, pirms pārejas uz laiku pārtraukt amiodarona lietošanu. Izstāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat.

Cik daudz lietot

Parastā deva ir viena 400 mg tablete divas reizes dienā. Lietojiet:

- vienu tableti rīta maltītes laikā un
- vienu tableti vakara maltītes laikā.

Ja uzskatāt, ka zāļu iedarbība ir pārāk stipra vai pārāk vāja, lūdzu, aprunājieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Šo zāļu lietošana

Norijiet tableti veselu maltītes laikā un uzderiet ūdeni. Tableti nedrīkst dalīt vienādās devās.

Ja esat lietojis MULTAQ vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvāko neatliekamās palīdzības sniegšanas punktu, vai slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot MULTAQ

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet nākamo tableti laikā, kad Jums tā parasti jālieto.

Ja pārtraucat lietot MULTAQ

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš neaprunājoties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šo zāļu lietošanas gadījumā ziņots par šādām blakusparādībām:

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat, ka Jums rodas kāda no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Traucējumi, kuru gadījumā Jūsu sirds nespēja pietiekami sūknēt asinis pa organismu (sastrēguma sirds mazspēja). Klīniskos pētījumos šo blakusparādību pacientiem, kas lietoja MULTAQ, novēroja tikpat bieži, cik pacientiem, kas saņēma placebo. Pazīmes ir pēdu vai kāju pietūkums, elpošanas traucējumi guļus stāvoklī vai miega laikā, elpas trūkums kustību laikā vai ķermeņa masas palielināšanās.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Stipra caureja, vemšana, jo var izraisīt nieru darbības traucējumus.
- Lēna sirdsdarbība.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Plaušu iekaisums (arī sarētojumi un sabiezējumi plaušās). Pazīmes ir elpas trūkums vai neproduktīvs klepus.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Aknu darbības traucējumi, arī dzīvību apdraudoša aknu mazspēja. Pazīmes ir sāpes vai nepatīkama sajūta kuņģa (vēdera) apvidū, ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana, ādas vai acābolu dzelte, neparasti tumšs urīns, nogurums (īpaši kopā ar citiem iepriekš minētiem simptomiem), nieze.
- Alerģiskas reakcijas, arī sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums.

Citas blakusparādības ir šādas:

Ļoti bieži

- Viena asins analīžu rezultāta, piemēram, kreatinīna līmeņa asinīs, pārmaiņa,
- pārmaiņas EKG (elektrokardiogrammā), ko sauc par pagarinātu QTc *Bazett* intervālu.

Bieži•Gremošanas sistēmas slimības, piemēram, gremošanas traucējumi, caureja, slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā,

- noguruma sajūta,
- ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze,
- asins analīžu, ko veic, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību rezultātu pārmaiņas.

Retāk

- Citi ādas traucējumi, piemēram, ādas apsārtums vai ekzēma (apsārtums, nieze, dedzinoša sajūta vai čulgu veidošanās),
- palielināta ādas jutība pret sauli,
- garšas sajūtas pārmaiņa.

Reti

- Garšas sajūtas zudums,
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts, arī leukocitoklastisks vaskulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt MULTAQ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādu redzamu bojājumu (skatīt 6. punktā „MULTAQ ārējais izskats un iepakojums”).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko MULTAQ satur

- Aktīvā viela ir dronedarons.

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg dronedarona (hidrohlorīda veidā).

- Citas sastāvdaļas tabletes kodolā ir hipromeloze (E464), kukurūzas ciete, krospovidons (E1202), poloksamērs 407, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “MULTAQ satur laktozi”), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (E572).
- Citas sastāvdaļas tabletes apvalkā ir hipromeloze (E464), makrogols 6000, titāna dioksīds (E171), karnaubas vasks (E903).

MULTAQ ārējais izskats un iepakojums

MULTAQ ir baltas, iegarenas formas apvalkotās tabletes (tabletes) ar dubultviļņa zīmes iegravējumu vienā pusē un „4142” otrā pusē.

MULTAQ apvalkotās tabletes ir iepakojumā pa 20, 50, 60 tabletēm necaurspīdīgos PVH un alumīnija blisteros un pa 100 x 1 tabletei necaurspīdīgos PVH un alumīnija perforētos vienas devas blisteros. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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 ehf.

Sími: +354 535 7000

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 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.