

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MULTAQ 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 400 mg dronedaronă (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține, de asemenea, 41,65 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate oblongi, de culoare albă, marcate cu un semn reprezentând un val dublu pe una dintre fețe și cu codul „4142” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MULTAQ este indicat pentru menținerea ritmului sinusal după o cardioversie reușită la pacienți adulți cu fibrilație atrială (FA) paroxistică sau persistentă, stabili din punct de vedere clinic. Ca urmare a profilului său de siguranță (vezi pct. 4.3 și 4.4), MULTAQ trebuie prescris numai după ce au fost luate în considerare opțiunile alternative de tratament.

MULTAQ nu trebuie administrat pacienților cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng sau pacienților cu episoade curente sau anterioare de insuficiență cardiacă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai sub supravegherea unui medic specialist (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu dronedaronă poate fi inițiat în ambulator.

Înainte de a începe tratamentul cu dronedaronă, trebuie oprit tratamentul cu antiaritmice din clasa I sau clasa III (cum sunt flecainida, propafenona, chinidina, disopiramida, dofetilida, sotalolul, amiodarona). Există informații limitate privind momentul adecvat de trecere de la tratamentul cu amiodarona la tratamentul cu dronedaronă. Trebuie avut în vedere faptul că amiodarona poate avea o durată lungă de acțiune după întreruperea tratamentului, datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al acesteia. Dacă se ia în considerare schimbarea tratamentului, aceasta trebuie efectuată sub supravegherea unui medic specialist (vezi pct. 4.3 și 5.1).

Doze

Doza recomandată la adulți este de 400 mg de două ori pe zi. Aceasta trebuie administrată astfel:

- un comprimat în timpul micului dejun și
- un comprimat în timpul cinei.

Sucurile de grapefruit nu trebuie consumate împreună cu dronedaronă (vezi pct. 4.5).

Dacă este omisă o doză, pacienții trebuie să utilizeze următoarea doză la ora obișnuită și nu trebuie să ia o doză dublă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Eficacitatea și siguranța au fost comparabile la pacienții vârstnici, care nu aveau și alte boli cardiovasculare, și la pacienții tineri. La pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, trebuie monitorizate de rutină semnele clinice de insuficiență cardiacă și efectuată electrocardiograma (ECG), atunci când prezintă comorbidități (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1). Cu toate că expunerea plasmatică a fost crescută la femei vârstnice într-un studiu de farmacocinetică în care au fost incluși voluntari sănătoși, nu se consideră necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Dronedaronă este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă, din cauza lipsei datelor (vezi pct. 4.3 și 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Dronedaronă este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală severă [clearance al creatininei (Cl_{Cr}) <30 ml/min] (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la alți pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MULTAQ la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală

Se recomandă să se înghită comprimatul întreg, cu o cantitate suficientă de apă, în timpul mesei. Comprimatul nu poate fi divizat în doze egale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Bloc atrio-ventricular de grad doi sau trei, bloc de ramură complet, bloc distal, disfuncție a nodului sinusal, defecte de conducere atrială sau sindrom de sinus bolnav (cu excepția cazului în care se utilizează împreună cu un stimulator cardiac).
- Bradicardie <50 bătăi pe minut (bpm)
- FA permanentă cu o durată a FA de 6 luni și peste (sau cu durată necunoscută) și la care încercările de restabilire a ritmului sinusal nu mai sunt avute în vedere de către medic
- Pacienți instabili hemodinamici
- Insuficiență cardiacă sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în prezent
- Pacienți cu toxicitate hepatică și pulmonară, corelată cu utilizarea anterioară a amiodaronei
- Administrare concomitentă cu inhibitori puternici ai citocromului P 450 (CYP) 3A4, cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicină, claritromicină, nefazodonă și ritonavir (vezi pct. 4.5)
- Medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt fenotiazine, cisapridă, bepridil, antidepressive triciclice, terfenadină și anumite macrolide administrate pe cale orală (cum este eritromicina), antiaritmice din clasa I și clasa III (vezi pct. 4.5)
- Interval QTc Bazett ≥ 500 milisecunde
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} <30$ ml/min)
- Administrare în asociere cu dabigatran

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă monitorizarea atentă în timpul administrării dronedaronei prin evaluarea regulată a funcțiilor cardiace, hepatice și pulmonare (vezi mai jos). Dacă FA reapare, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu dronedaronă. Tratamentul cu dronedaronă trebuie oprit dacă în cursul tratamentului pacientul dezvoltă oricare dintre afecțiunile contraindicate, menționate la pct. 4.3. Este necesară monitorizarea tratamentului cu medicamente administrate concomitent, cum sunt digoxina și medicamentele anticoagulante.

Pacienții care dezvoltă FA permanentă în timpul tratamentului

Un studiu clinic la pacienții cu FA permanentă (FA cu durată de cel puțin 6 luni) și factori de risc cardiovasculari a fost oprit precoce din cauza unui număr semnificativ mai mare de decese de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă la grupul de pacienți tratați cu dronedaronă (vezi pct. 5.1). Se recomandă efectuarea de trasee ECG repetate, cel puțin la fiecare 6 luni. Dacă la pacienții tratați cu dronedaronă se instalează FA permanentă, tratamentul cu dronedaronă trebuie întrerupt.

Pacienți cu insuficiență cardiacă sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în prezent

Dronedaronă este contraindicată la pacienții instabili hemodinamic, cu insuficiență cardiacă sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în prezent (vezi pct. 4.3). Pacienții trebuie evaluați cu atenție pentru diagnosticarea simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă. Au fost raportate spontan cazuri de insuficiență cardiacă nou instalată sau agravată în timpul tratamentului cu dronedaronă. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă dezvoltă sau prezintă semne sau simptome de insuficiență cardiacă, cum sunt creștere în greutate, edeme declive sau accentuarea dispneei. Dacă se instalează insuficiența cardiacă, tratamentul cu dronedaronă trebuie întrerupt. Pacienții trebuie urmăriți pe parcursul tratamentului pentru apariția disfuncției sistolice a ventriculului stâng. Dacă se instalează disfuncția sistolică a ventriculului stâng, tratamentul cu dronedaronă trebuie întrerupt.

Pacienți cu boală coronariană

La pacienții cu boală coronariană, trebuie monitorizate regulat semnele clinice de insuficiență cardiacă și efectuată ECG, pentru a decela semnele precoce ale insuficienței cardiace. În ghidurile ESC (*European Society of Cardiology*) și ale ACC/AHA/HRS (*American College of Cardiology/ American Heart Association/ Heart Rhythm Society*), dronedaronă are o recomandare de clasă IA la pacienții cu FA paroxistică/persistentă și boală coronariană.

Vârstnici

La pacienții vârstnici cu vârsta de 75 de ani și peste, cu multiple comorbidități, trebuie monitorizate de rutină semnele clinice de insuficiență cardiacă și efectuată ECG (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Femeile cu potențial fertil și sarcina

Dronedaronă nu este recomandată în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu dronedaronă și timp de 7 zile după ultima doză. Înainte de a iniția tratamentul cu dronedaronă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să confirme că femeile cu potențial fertil nu sunt gravide (vezi pct. 4.6).

Afectare hepatică

A fost raportată afectare hepatocelulară, incluzând insuficiență hepatică acută care pune viața în pericol, la pacienți tratați cu dronedaronă după punerea pe piață a medicamentului. Testele de evaluare a funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului cu dronedaronă, după o săptămână și după o lună de la începerea tratamentului și apoi repetate lunar timp de șase luni, în lunile 9 și 12 de tratament și, ulterior, periodic.

Dacă valorile ALT (alanin-aminotransaminazei) sunt crescute $\geq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN), concentrațiile plasmatice ale ALT trebuie reevaluate într-un interval de 48 până la 72 ore. Dacă se confirmă concentrațiile plasmatice ale ALT $\geq 3 \times$ LSVN, tratamentul cu dronedaronă trebuie întrerupt. Investigarea corespunzătoare și supravegherea atentă a pacienților trebuie continuate până la normalizarea valorilor ALT.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului lor orice simptome ale unei posibile afectări hepatice (cum sunt durere abdominală nou apărută și persistentă, anorexie, greață, vărsături, febră, stare generală alterată, fatigabilitate, icter, urină hipercromă sau prurit).

Abordarea terapeutică în cazul creșterii concentrației plasmatice a creatininei

A fost observată o creștere a concentrației plasmatice a creatininei (o creștere medie de 10 $\mu\text{mol/l}$) în cazul administrării a 400 mg dronedaronă de două ori pe zi la subiecți sănătoși și la pacienți. La cei mai mulți pacienți, această creștere apare la scurt timp după începerea tratamentului și atinge un platou după 7 zile. Se recomandă determinarea valorilor concentrației plasmatice a creatininei înainte de începerea tratamentului cu dronedaronă și la 7 zile după începerea tratamentului cu dronedaronă. Dacă se observă o creștere a creatininemiei, concentrația plasmatică a creatininei trebuie determinată din nou după încă 7 zile. Dacă nu este observată o creștere suplimentară a creatininemiei, această valoare trebuie utilizată ca o nouă valoare inițială de referință, ținând cont că această creștere poate fi așteptată în cursul tratamentului cu dronedaronă. Dacă creatininemia continuă să crească, trebuie avute în vedere efectuarea de investigații suplimentare și întreruperea tratamentului.

O creștere a creatininemiei nu trebuie să conducă în mod obligatoriu la întreruperea tratamentului cu inhibitori ai ECA sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II).

După punerea pe piață, au fost raportate creșteri mai mari ale creatininemiei după începerea tratamentului cu dronedaronă. De asemenea, în unele cazuri au fost raportate creșteri ale uremiei, provocate posibil de hipoperfuzia secundară apariției ICC (azotemie pre-renală). În astfel de cazuri, trebuie oprită administrarea dronedaronei (vezi pct. 4.3 și 4.4). Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale și trebuie luate în considerare investigații suplimentare, după cum este necesar.

Dezechilibru electrolitic

Deoarece medicamentele antiaritmice pot fi ineficace sau pot fi aritmogene la pacienți cu hipopotasemie, orice deficit de potasiu sau magneziu trebuie corectat înainte de inițierea și pe durata tratamentului cu dronedaronă.

Prelungirea intervalului QT

Acțiunea farmacologică a dronedaronei poate determina o prelungire moderată a intervalului QTc Bazett (aproximativ 10 msec), corelată cu prelungirea repolarizării. Aceste modificări sunt legate de efectul terapeutic al dronedaronei și nu reflectă toxicitatea sa. Este recomandată supravegherea, incluzând ECG (electrocardiograma), în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă intervalul QTc Bazett este ≥ 500 milisecunde, tratamentul cu dronedaronă trebuie oprit (vezi pct. 4.3).

Pe baza experienței clinice, dronedarona are un efect proaritmie slab și a dovedit o reducere a decesului de cauză aritmie în studiul ATHENA (vezi pct. 5.1).

Cu toate acestea, efectele proaritmice pot să apară în situații particulare, cum sunt utilizarea concomitentă a medicamentelor care favorizează apariția unei aritmii și/sau dezechilibre electrolitice (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară. Debutul dispneei sau al tusei neproductive poate fi corelat cu toxicitatea pulmonară, iar pacienții trebuie atent evaluați clinic. Dacă toxicitatea pulmonară este confirmată, tratamentul trebuie întrerupt.

Interacțiuni (vezi pct. 4.5)

Digoxina

Administrarea dronedaronei la pacienții tratați cu digoxină va duce la o creștere a concentrației plasmatice a digoxinei și, astfel, va precipita apariția simptomelor și semnelor asociate cu toxicitatea digitalică. Se recomandă supraveghere clinică, monitorizare ECG și a parametrilor biologici, iar doza de digoxină trebuie înjumătățită. De asemenea, este posibil un efect sinergic asupra frecvenței cardiace și conducerii atrio-ventriculare.

Beta-blocante și antagoniști ai canalelor de calciu

Administrarea concomitentă a medicamentelor *beta-blocante* sau a *antagoniștilor canalelor de calciu* cu efect inhibitor asupra nodului sinusal și atrio-ventricular trebuie efectuată cu precauție. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie început cu o doză mică, iar creșterea treptată a dozei trebuie efectuată numai după evaluarea ECG. La pacienții aflați deja în tratament cu antagoniști ai canalelor de calciu sau medicamente beta-blocante la momentul începerii tratamentului cu dronedaronă, trebuie efectuat ECG și doza trebuie ajustată, dacă este necesar.

Antagoniști ai vitaminei K

Pacienților trebuie să li se administreze tratamentul anticoagulant adecvat, conform ghidurilor clinice pentru FA. International Normalised Ratio (INR) trebuie monitorizat cu atenție după inițierea tratamentului cu dronedaronă la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K conform recomandărilor de administrare a acestora.

Inductorii enzimatici puternici ai CYP3A4

Inductorii enzimatici puternici ai CYP3A4, cum sunt rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină sau preparate din plante medicinale care conțin sunătoare, nu sunt recomandați.

Statine

Statinele trebuie utilizate cu precauție. Trebuie avute în vedere o doză inițială și doze de întreținere mai mici pentru statine, iar pacientul trebuie supravegheat pentru semnele clinice de toxicitate musculară.

Suc de grapefruit

Pacienții trebuie avertizați să evite consumul de suc de grapefruit în timpul tratamentului cu dronedaronă.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dronedaronă este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Ca urmare, inhibitorii și inductorii CYP3A4 au potențial de a interacționa cu dronedaronă.

Dronedaronă este un inhibitor moderat al CYP3A4, un inhibitor slab al CYP2D6 și un inhibitor puternic al glicoproteinelor P (gp-P). Astfel, dronedaronă are potențialul de a interacționa cu medicamentele substrat al glicoproteinelor P, CYP3A4 sau CYP2D6. S-a demonstrat, de asemenea, că dronedaronă și/sau metabolii săi inhibă proteinele de transport ale transportorului pentru anioni

organici (TAO), familiile polipeptidului transportor al anionilor organici (PTAO) și transportorului pentru cationi organici (TCO) *in vitro*. Dronedaronă nu are potențial semnificativ de a inhiba CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 și CYP2B6.

De asemenea, poate fi anticipată o potențială interacțiune farmacodinamică cu beta-blocante, antagoniști ai canalelor de calciu și digitală.

Medicamente care induc torsada vârfurilor

Medicamentele care induc torsada vârfurilor, cum sunt fenotiazine, cisapridă, bepridil, antidepressiv triciclic, anumite macrolide administrate pe cale orală (cum este eritromicina), terfenadină și antiaritmice din clasa I și clasa III sunt contraindicate datorită potențialului risc proaritmogen (vezi pct. 4.3).

În cazul pacienților cărora li se administrează deja beta-blocante în momentul inițierii tratamentului cu dronedaronă, trebuie efectuată o ECG și doza de beta-blocant trebuie ajustată, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Se recomandă monitorizare clinică, prin intermediul ECG și biologică, iar doza de digoxină trebuie înjumătățită (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra dronedaronei

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea de doze repetate de 200 mg ketoconazol pe zi a determinat o creștere de 17 ori mai mare a expunerii la dronedaronă. Ca urmare, utilizarea concomitentă a ketoconazolului precum și a inhibitorilor puternici ai CYP3A4, cum sunt itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, telitromicină, claritromicină sau nefazodonă, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderați/slabi ai CYP3A4

Eritromicina

Eritromicina, un macrolid cu administrare pe cale orală, poate induce torsada vârfurilor și, prin urmare, este contraindicată (vezi pct. 4.3). Dozele repetate de eritromicină (500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile) au determinat o creștere de 3,8 ori a expunerii la dronedaronă la starea de echilibru.

Antagoniști ai canalelor de calciu

Antagoniștii canalelor de calciu, diltiazem și verapamil, sunt substraturi și/sau inhibitori moderați ai CYP3A4. Mai mult decât atât, datorită proprietăților lor de a reduce frecvența cardiacă, verapamilul și diltiazemul au potențial de a interacționa cu dronedaronă din punct de vedere farmacodinamic.

Administrarea de doze repetate de diltiazem (240 mg de două ori pe zi), verapamil (240 mg o dată pe zi) și nifedipină (20 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere a expunerii la dronedaronă de 1,7, 1,4, respectiv de 1,2 ori. De asemenea, expunerea la antagoniștii canalelor de calciu este crescută de către dronedaronă (400 mg de două ori pe zi) (verapamil de 1,4 ori și nisoldipină de 1,5 ori). În studiile clinice, 13% dintre pacienți au fost tratați cu antagoniști ai canalelor de calciu concomitent cu dronedaronă. Nu a existat niciun risc de hipotensiune arterială, bradicardie și insuficiență cardiacă.

În general, datorită interacțiunii farmacocinetice și posibilei interacțiuni farmacodinamice, antagoniștii canalelor de calciu cu efect inhibitor asupra nodului sinusal și atrio-ventricular, cum sunt verapamilul și diltiazemul, trebuie utilizați cu precauție în asociere cu dronedaronă. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie început cu doze mici și creșterea treptată a dozei trebuie efectuată numai după evaluarea ECG. La pacienții aflați deja în tratament cu antagoniști ai canalelor de calciu la momentul inițierii tratamentului cu dronedaronă, trebuie efectuată ECG și doza de antagonist al canalelor de calciu trebuie ajustată, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Alți inhibitori moderați/slabi ai CYP 3A4

De asemenea, alți inhibitori moderați ai CYP3A4, pot să crească expunerea la dronedaronă.

Inductorii CYP3A4

Rifampicina (600 mg o dată pe zi) a scăzut expunerea la dronedaronă cu 80% fără modificări importante în ceea ce privește expunerea la metabolitul său activ. Ca urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de rifampicină și alți inductori puternici ai CYP3A4, cum sunt fenobarbital, carbamazepină, fenitoină sau preparate din plante medicinale care conțin sunătoare, deoarece aceste medicamente scad expunerea la dronedaronă.

Inhibitorii MAO

Într-un studiu *in vitro*, MAO au contribuit la metabolizarea metabolitului activ al dronedaronei. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Efectul dronedaronei asupra altor medicamente

Interacțiuni cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4

Dabigatran

Atunci când dabigatranul etexilat 150 mg o dată pe zi a fost administrat concomitent cu dronedarona 400 mg de două ori pe zi, ASC_{0-24} și C_{max} ale dabigatranului au crescut cu 100% și, respectiv, cu 70%. Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea concomitentă a acestor medicamente la pacienții cu FA. Administrarea concomitentă a acestora este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Statine

Dronedarona poate crește expunerea la statine care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau ale glicoproteinelor P. Dronedarona (400 mg de două ori pe zi) a crescut expunerea la simvastatină și la forma acid a simvastatinei de 4 ori, respectiv de 2 ori. De asemenea, se anticipează că dronedarona poate să crească expunerea la lovastatină, în aceeași măsură ca și pentru forma acid a simvastatinei. A existat o interacțiune slabă între dronedaronă și atorvastatină (care a determinat o creștere medie de 1,7 ori a expunerii la atorvastatină). A existat o interacțiune slabă între dronedaronă și statinele transportate de către OATP, cum este rosuvastatina (care a determinat o creștere medie de 1,4 ori a expunerii la rosuvastatină).

În studiile clinice, nu au existat dovezi privind probleme legate de siguranță atunci când dronedarona a fost administrată concomitent cu statine metabolizate prin intermediul CYP3A4. Cu toate acestea, atunci când dronedarona a fost administrată în asociere cu o statină (în special, cu simvastatină) au fost raportate spontan cazuri de rabdomioliză și, în consecință, utilizarea în asociere cu statine trebuie efectuată cu precauție. Conform recomandărilor, trebuie luate în considerare o doză inițială și doze de întreținere mici ale statinelor, iar pacienții trebuie supravegheați pentru semne clinice de toxicitate musculară (vezi pct. 4.4).

Antagoniști ai canalelor de calciu

Interacțiunea dronedaronei cu antagoniști ai canalelor de calciu este descrisă mai sus (vezi pct. 4.4).

Medicamente imunosupresoare

Dronedarona poate crește concentrația plasmatică a medicamentelor imunosupresoare (tacrolimusului, sirolimusului, everolimusului și ciclosporinei). Se recomandă supravegherea concentrațiilor lor plasmatică și ajustarea adecvată a dozei, în cazul administrării concomitente cu dronedaronă.

Contraceptive orale

Nu s-a observat scăderea concentrațiilor plasmatică ale etinilestradiolului și levonorgestrelului la subiecți sănătoși la care se administrează dronedaronă (800 mg de două ori pe zi) concomitent cu contraceptive orale.

Interacțiuni cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4

Beta-blocante

Administrarea sotalolului trebuie oprită înainte de începerea tratamentului cu dronedaronă (vezi pct. 4.2 și 4.3). Expunerea la beta-blocante care sunt metabolizate prin intermediul CYP2D6 poate fi crescută de către dronedaronă. Mai mult decât atât, beta-blocantele au potențialul de a interacționa cu

dronedarona din punct de vedere farmacodinamic. Administrarea unei doze de 800 mg dronedaronă pe zi a crescut expunerea la metoprolol de 1,6 ori și expunerea la propranolol de 1,3 ori (adică între metabolizatorii lenți și metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 au fost observate diferențe mult sub de 6 ori). În studiile clinice, bradicardia a fost mai frecvent observată atunci când dronedarona a fost administrată în asociere cu beta-blocante.

Beta-blocantele trebuie utilizate cu precauție concomitent cu dronedarona, datorită interacțiunii farmacocinetice și posibilei interacțiuni farmacodinamice. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie început cu doze mici și creșterea treptată a dozei trebuie efectuată numai după evaluarea ECG. La pacienții aflați deja în tratament cu beta-blocante la momentul inițierii tratamentului cu dronedaronă, trebuie efectuată ECG și doza de beta-blocant trebuie ajustată, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Antidepresive

Se anticipează că dronedarona are o interacțiune limitată cu medicamentele antidepresive metabolizate prin intermediul CYP2D6, deoarece dronedarona este un inhibitor slab al CYP2D6 la om.

Interacțiuni cu substraturi ale gp-P

Digoxină

Administrarea de dronedaronă (400 mg de două ori pe zi) a crescut expunerea la digoxină de 2,5 ori, prin inhibarea transportorului gp-P. Mai mult decât atât, digoxina are potențialul de a interacționa cu dronedarona din punct de vedere farmacodinamic. Este posibil un efect sinergic asupra frecvenței cardiace și conducerii atrio-ventriculare. În studiile clinice, au fost observate concentrații plasmatice crescute ale digoxinei și/sau tulburări gastro-intestinale, indicând intoxicație digitalică, atunci când dronedarona a fost administrată concomitent cu digoxină.

Doza de digoxină trebuie redusă la aproximativ 50%, concentrațiile plasmatice ale digoxinei trebuie atent supravegheate și se recomandă monitorizare clinică și ECG.

Interacțiuni cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP 3A4 și al glicoproteinei P

Rivaroxaban

Este posibil ca dronedarona să crească expunerea la rivaroxaban (un substrat pentru CYP3A4 și gp-P) și, în consecință, administrarea concomitentă poate să crească riscul de hemoragii. Nu se recomandă administrarea concomitentă a rivaroxabanului și dronedaronei.

Apixaban

Este posibil ca dronedarona să crească expunerea la apixaban (un substrat pentru CYP3A4 și gp-P). Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei de apixaban atunci când se administrează concomitent cu medicamente care nu sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P, cum este dronedarona.

Edoxaban

În cadrul studiilor *in vivo*, expunerea la edoxaban (un substrat pentru CYP3A4 și gp-P) a crescut atunci când a fost administrat în asociere cu dronedarona. Doza de edoxaban trebuie scăzută în conformitate cu recomandările din informațiile despre medicament pentru edoxaban.

Interacțiuni cu warfarină și losartan (substraturi ale CYP2C9)

Warfarină și alți antagoniști ai vitaminei K

Administrarea de dronedaronă (600 mg de două ori pe zi) a crescut expunerea la warfarină S de 1,2 ori, fără modificări în ceea ce privește warfarina R, cu o creștere de numai 1,07 ori a International Normalised Ratio (INR).

Cu toate acestea, au fost raportate creșteri semnificative clinic ale INR (≥ 5), de obicei, până într-o săptămână de la începerea tratamentului cu dronedaronă la pacienții tratați cu anticoagulate orale. Prin urmare, INR trebuie monitorizat cu atenție după inițierea tratamentului cu dronedaronă la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K conform recomandărilor de administrare a acestora.

Losartan și alți antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II)

Nu au fost observate interacțiuni între dronedaronă și losartan și nu este așteptată o interacțiune între dronedaronă și alți ARA II.

Interacțiuni cu teofilină (substrat al CYP1A2)

La starea de echilibru, administrarea de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi nu a crescut expunerea la teofilină.

Interacțiuni cu metformin (substrat al OCT1 și OCT2)

Nu au fost observate interacțiuni între dronedaronă și metformin, un substrat al OCT1 și OCT2.

Interacțiuni cu omeprazol (substrat al CYP 2C19)

Dronedaronă nu afectează farmacocinetica omeprazolului, un substrat al CYP 2C19.

Interacțiuni cu clopidogrel

Dronedaronă nu afectează farmacocinetica clopidogrelului și a metabolitului său activ.

Alte informații

Administrarea de pantoprazol (40 mg o dată pe zi), un medicament care crește pH-ul gastric fără efect asupra citocromului P450, nu a influențat semnificativ farmacocinetica dronedaronei.

Suc de grapefruit (inhibitor al CYP3A4)

Administrarea repetată a unor cantități de 300 ml suc de grapefruit de trei ori pe zi a crescut de 3 ori expunerea la dronedaronă. Ca urmare, pacienții trebuie avertizați să evite consumul de suc de grapefruit în timpul tratamentului cu dronedaronă (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil și sarcina

MULTAQ nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Datele provenite din utilizarea dronedaronei la gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu MULTAQ și 7 zile după ultima doză.

Înainte de inițierea tratamentului cu MULTAQ, medicul prescriptor trebuie să confirme că femeile cu potențial fertil nu sunt gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dronedaronă și metabolizii săi se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția dronedaronei și a metabolizilor săi în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Femeile trebuie să fie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu MULTAQ și timp de 7 zile (aproximativ 5 timpi de înjumătățire) după ultima doză.

Trebuie să fie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la terapia cu MULTAQ, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat că dronedaronă afectează fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MULTAQ nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată de reacții adverse, cum este fatigabilitatea.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea factorilor intrinseci, cum sunt sexul sau vârsta, asupra incidenței oricăror reacții adverse legate de tratament a arătat o interacțiune între sex (paciente de sex feminin) și incidența oricăror reacții adverse și a reacțiilor adverse grave.

În studiile clinice, întreruperea prematură determinată de reacțiile adverse a survenit la 11,8% dintre pacienții tratați cu dronedaronă și la 7,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cele mai frecvente motive pentru întreruperea tratamentului cu dronedaronă au fost tulburările gastro-intestinale (3,2% dintre pacienți din grupul de tratament comparativ cu 1,8% în grupul placebo).

În 5 studii clinice, cele mai frecvente reacții adverse observate la administrarea de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi au fost diaree (9%), greață (5%) și vărsături (2%), fatigabilitate și astenie (7%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță al dozei de 400 mg dronedaronă administrată de două ori pe zi la pacienți cu fibrilație atrială (FA) sau flutter atrial (FIA) se bazează pe 5 studii placebo-controlate, în care au fost randomizați în total 6285 pacienți (la 3282 pacienți s-a administrat dronedaronă 400 mg de două ori pe zi și la 2875 s-a administrat placebo).

Media expunerii pe parcursul studiilor a fost de 13 luni. În studiul ATHENA, perioada maximă de urmărire a fost de 30 luni. Unele reacții adverse au fost identificate și în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate pe clase de sisteme, aparate și organe.

Frecvența este definită prin următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice, inclusiv angioedem
Tulburări ale sistemului nervos			Disgeuzie	Ageuzie
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă congestivă (vezi mai jos)	Bradicardie (vezi pct. 4.3 și 4.4)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)
Tulburări vasculare				Vasculită, inclusiv vasculită leucocitoclastică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Boală pulmonară interstițială, inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară (vezi mai jos)	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Vărsături Greață Durere abdominală Dispepsie		
Tulburări hepatobiliare		Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice		Afectare hepatocelulară, incluzând insuficiență hepatică acută care pune viața în pericol (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii (incluzând erupții generalizate, maculare, maculo-papulare) Prurit	Eritem (incluzând eritem și erupție cutanată tranzitorie eritematoasă) Eczemă Reacții de fotosensibilitate Dermatită alergică Dermatită	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie		
Investigații diagnostice	Creatininemie crescută* Interval QTc Bazett prelungit#			

* ≥10% la cinci zile după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4)

>450 msec la bărbați, >470 msec la femei (vezi pct. 4.4)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Insuficiență cardiacă congestivă

În 5 studii clinice placebo-controlate, ICC a apărut în grupul tratat cu dronedaronă cu frecvențe comparabile cu placebo (foarte frecvent, 11,2% față de 10,9%). Această frecvență trebuie luată în

considerare în contextul incidenței crescute a ICC subiacente la pacienții cu FA. Cazurile de ICC au fost, de asemenea, raportate după punerea pe piață (cu frecvență necunoscută) (vezi pct. 4.4).

Boală pulmonară interstițială, inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară

În 5 studii clinice placebo-controlate, 0,6% dintre pacienții din grupul tratat cu dronedaronă au avut evenimente pulmonare față de 0,8% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară (cu frecvență necunoscută). Un număr de pacienți au fost expuși anterior la amiodaronă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se vor monitoriza frecvența cardiacă și tensiunea arterială ale pacientului. Tratamentul trebuie să fie de susținere și să se bazeze pe simptome.

Nu se cunoaște dacă dronedarona și/sau metaboliții săi pot fi îndepărtați prin dializă (hemodializă, dializă peritoneală sau hemofiltrare).

Nu este disponibil un antidot specific. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie de susținere a funcțiilor vitale și îndreptat către ameliorarea simptomelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapia cordului, antiaritmice clasa III, codul ATC: C01BD07

Mecanism de acțiune

La animale, dronedarona previne fibrilația atrială sau restabilește ritmul sinusal normal, în funcție de modelul utilizat. De asemenea, previne tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară la câteva modele animale. Cel mai probabil, aceste efecte rezultă din proprietățile electrofiziologice care aparțin tuturor celor patru clase Vaughan-Williams. Dronedarona este un blocant multicanal care inhibă influxul de potasiu (incluzând IK(Ach), IK_{Kur}, IK_{Kr}, IK_S) și astfel prelungește potențialul cardiac de acțiune și perioadele refractare (clasa III). De asemenea, inhibă influxul de sodiu (clasa Ib) și influxul de calciu (clasa IV). Dronedarona antagonizează necompetitiv stimularea adrenergică (clasa II).

Proprietăți farmacodinamice

La modelele animale, dronedarona reduce frecvența cardiacă. De asemenea, prelungește lungimea ciclului Wenckebach și intervalele AH, PQ, QT fără un efect marcat sau o creștere ușoară a intervalelor QTc și fără nicio modificare a intervalelor HV și QRS. Crește perioada refractară efectivă (PRE) la nivelul atriului, nodului atrio-ventricular, iar PRE la nivel ventricular a fost ușor prelungită cu un grad minim de revers-frecvență-dependență.

Dronedarona scade tensiunea arterială și contractilitatea miocardului (dP/dt max) fără nicio modificare asupra fracției de ejeție a ventriculului stâng și reduce consumul miocardic de oxigen.

Dronedarona are proprietăți vasodilatatoare la nivelul arterelor coronare (legate de activarea căii oxidului nitric) și la nivelul arterelor periferice.

Dronedaronă prezintă efecte antiadrenergice indirecte și antagonism parțial al stimulării adrenergice. Reduce răspunsul alfa-adrenergic al tensiunii arteriale la epinefrină și răspunsurile β_1 și β_2 la isoproterenol.

Eficacitate și siguranță clinică

Reducerea riscului de spitalizare corelată cu FA

Eficacitatea dronedaronă în reducerea riscului de spitalizare corelată cu FA a fost demonstrată la pacienți cu FA sau istoric de FA și factori de risc suplimentari în studiul multicentric, internațional, dublu-orb, randomizat și placebo-controlat ATHENA.

Pacienții trebuiau să prezinte cel puțin un factor de risc (incluzând vârstă, hipertensiune arterială, diabet zaharat, accident vascular cerebral în antecedente, diametrul atriului stâng ≥ 50 mm sau FEVS $< 0,40$) alături de FA/FIA și ritm sinusal, ambele documentate în ultimele 6 luni. Pacienții tratați cu amiodaronă în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare nu au fost incluși. Pacienții puteau prezenta FA/FIA sau ritm sinusal după conversie spontană sau după orice alte proceduri.

Patru mii șase sute douăzeci și opt (4628) de pacienți au fost randomizați și tratați timp de maxim 30 luni (mediana perioadei de urmărire: 22 luni) fie cu dronedaronă 400 mg de două ori pe zi (2301 pacienți), fie li s-a administrat placebo (2327 pacienți), în asociere cu tratamentul convențional, incluzând beta-blocante (71%), inhibitori ai ECA sau ARA II (69%), digitală (14%), antagoniști ai canalelor de calciu (14%), statine (39%), anticoagulante orale (60%), tratament antiplachetar cronic (6%) și/sau diuretice (54%).

Criteriul principal de evaluare a studiului a fost timpul până la prima spitalizare de cauză cardiovasculară sau decesul de orice cauză.

Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 23 și 97 ani și 42% au avut vârsta peste 75 ani. Patruzeci și șapte de procente (47%) dintre pacienți au fost femei și majoritatea au fost caucazieni (89%).

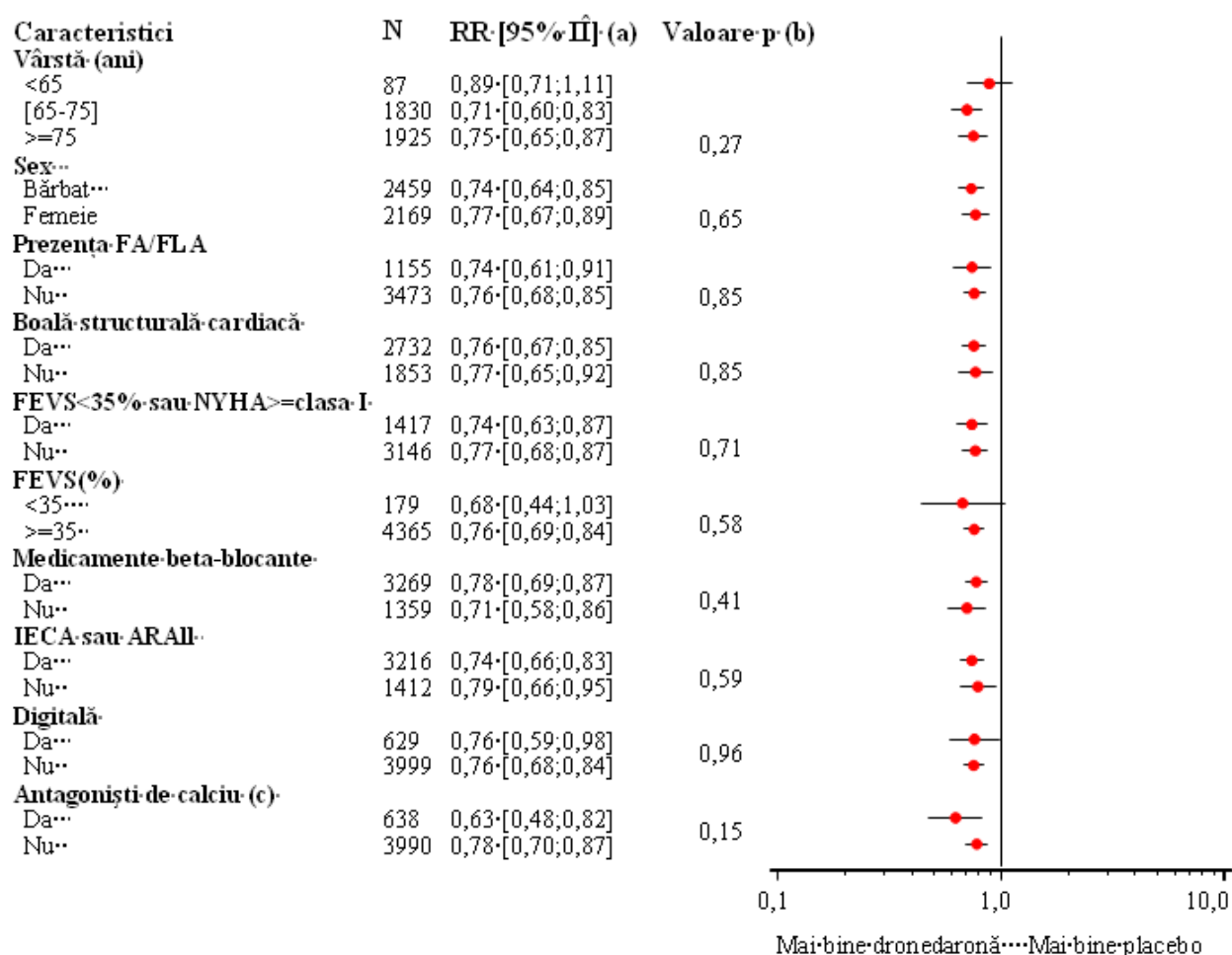
Majoritatea pacienților erau diagnosticați cu hipertensiune arterială (86%) și o afecțiune structurală cardiacă (60%) (incluzând boală arterială coronariană: 30%; insuficiență cardiacă congestivă (ICC): 30%; FEVS $< 45\%$: 12%).

Douăzeci și cinci de procente (25%) dintre pacienți prezentau FA la momentul inițial.

Dronedaronă a redus incidența spitalizării de cauză cardiovasculară sau a decesului de orice cauză cu 24,2%, atunci când a fost comparată cu placebo ($p < 0,0001$).

Reducerea incidenței spitalizării de cauză cardiovasculară sau a decesului de orice cauză a fost comparabilă în toate subgrupurile, indiferent de caracteristicile inițiale sau de medicamentele administrate (inhibitori ai ECA sau ARA II, beta-blocante, digitală, statine, antagoniști ai canalelor de calciu, diuretice) (vezi figura 1).

Figura 1 - Riscul relativ (dronedaronă 400 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo) - prima spitalizare de cauză cardiovasculară sau decesul de orice cauză.



a Determinată prin modelul de regresie Cox

b Valoare p de interacțiune dintre caracteristicile de la momentul inițial și de tratament pe baza modelului de regresie Cox

c Antagoniștii canalelor de calciu cu efect de scădere a frecvenței cardiace limitați la: diltiazem, verapamil și bepridil

Rezultate similare au fost obținute asupra incidenței spitalizării de cauză cardiovasculară cu o reducere a riscului de 25,5% ($p < 0,0001$).

Pe durata studiului, numărul deceselor de orice cauză a fost comparabil între grupurile de tratament cu dronedaronă (116/2301) și grupurile la care s-a administrat placebo (139/2327).

Menținerea ritmului sinus

În studiile EURIDIS și ADONIS, au fost randomizați în ambulator în total 1237 pacienți cu un episod anterior de FA sau FLA și tratați cu dronedaronă 400 mg de două ori pe zi ($n = 828$) sau la care s-a administrat placebo ($n = 409$), în plus față de tratamentele convenționale (incluzând anticoagulate orale, beta-blocante, inhibitori ai ECA sau ARA II, tratamente cronice cu antiplachetare, diuretice, statine, digitală și antagoniști ai canalelor de calciu). Pacienții au avut cel puțin un episod de FA/FLA documentat ECG în timpul ultimelor 3 luni și erau în ritm sinus de cel puțin o oră și au fost urmăriți timp de 12 luni. La pacienții tratați cu amiodaronă a fost efectuată o înregistrare ECG la aproximativ 4 ore după prima administrare pentru a verifica tolerabilitatea bună. Înainte de prima administrare, a fost necesară întreruperea altor medicamente antiaritmice pe o perioadă egală cu cel puțin 5 timpi de înjumătățire plasmatică.

Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 20 și 88 ani, majoritatea fiind bărbați (69%), caucazieni (97%). Cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiune arterială (56,8%) și o afecțiune structurală cardiacă (41,5%), incluzând boală arterială coronariană (21,8%).

În datele combinate din studiile EURIDIS și ADONIS, precum și din studii clinice individuale, dronedarona a prelungit în mod constant timpul până la prima recurență a FA/FIA (criteriul principal de evaluare). Comparativ cu placebo, dronedarona a redus cu 25% ($p = 0,00007$) riscul primei recurențe de FA/FIA pe durata perioadei de studiu de 12 luni. Mediana timpului de la randomizare până la prima recurență a FA/FIA în grupul tratat cu dronedaronă a fost de 116 zile, adică de 2,2 ori mai mare comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (53 zile).

Studiul DIONYSOS a comparat eficacitatea și siguranța dronedaronei (400 mg de două ori pe zi) față de amiodaronă (600 mg pe zi timp de 28 zile, apoi 200 mg pe zi) timp de peste 6 luni. Au fost randomizați în total 504 pacienți cu FA documentată, dintre care 249 au fost tratați cu dronedaronă și 255 au fost tratați cu amiodaronă. Vârsta pacienților a variat între 28 și 90 ani, iar 49% aveau vârsta peste 65 ani. Incidența criteriului principal de eficacitate definit ca prima recurență a FA sau întreruperea prematură a medicației de studiu pentru intoleranță sau lipsă de eficacitate, la 12 luni, a fost 75% în grupul tratat cu dronedaronă și 59% în grupul tratat cu amiodaronă (risc relativ = 1,59, valoare p log-rank $<0,0001$). Recurența FA a fost de 63,5% comparativ cu 42%. Recurențele FA (incluzând absența conversiei) au fost mai frecvente în grupul tratat cu dronedaronă, în timp ce întreruperea prematură a medicației de studiu pentru intoleranță a fost mai frecventă în grupul tratat cu amiodaronă. Incidența criteriului principal de siguranță, definit ca apariția evenimentelor specifice gastro-intestinale, oculare, cutanate, neurologice, pulmonare, hepatice, tiroidiene sau întreruperea prematură a medicației de studiu după orice eveniment advers, a fost mai mică cu 20% în grupul tratat cu dronedaronă, comparativ cu grupul tratat cu amiodaronă ($p = 0,129$). Această reducere a fost determinată de apariția unui număr semnificativ mai mic de evenimente neurologice și tiroidiene și o tendință pentru mai puține evenimente oculare sau cutanate, precum și mai puține întreruperi premature ale medicației de studiu, comparativ cu grupul cu amiodaronă. Mai multe evenimente adverse gastro-intestinale, în special diaree, au fost observate în grupul tratat cu dronedaronă (12,9% comparativ cu 5,1%).

Pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă în repaus sau la efort fizic minim în luna anterioară sau care au fost spitalizați pentru insuficiență cardiacă în luna anterioară

Studiul ANDROMEDA a fost efectuat la 627 pacienți cu disfuncție a ventriculului stâng, spitalizați cu insuficiență cardiacă nouă sau agravată și care au avut cel puțin un episod de scurtare a respirației la efort fizic minim sau în repaus (clasa III sau clasa IV NYHA) sau dispnee paroxistică nocturnă în luna anterioară înrolării. Vârsta pacienților a variat între 27 și 96 ani, iar 68% aveau vârsta peste 65 ani. Studiul a fost oprit prematur datorită unui dezechilibru în numărul de decese observat în grupul de tratament cu dronedaronă [$n = 25$ comparativ cu 12 (placebo), $p = 0,027$] (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienți cu fibrilație atrială permanentă:

Studiul PALLAS a fost un studiu clinic randomizat, placebo-controlat, care a evaluat beneficiului clinic al administrării de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi, suplimentar la medicația standard, la pacienții cu fibrilație atrială permanentă și cu factori de risc suplimentari (pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă aproximativ 69%, boală coronariană aproximativ 41%, antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor aproximativ 27%; FEVS $\leq 40\%$ aproximativ 20,7% și pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste, cu hipertensiune arterială și diabet zaharat aproximativ 18%). Studiul a fost întrerupt prematur după randomizarea a 3149 de pacienți (placebo = 1577; dronedaronă = 1572) din cauza unei creșteri semnificative a cazurilor de insuficiență cardiacă [placebo = 33; dronedaronă = 80; RR = 2,49 (1,66-3,74)]; accident vascular cerebral [placebo = 8; dronedaronă = 17; RR = 2,14 (0,92-4,96)] și deces de cauză cardiovasculară [placebo = 6; dronedaronă = 15; RR = 2,53 (0,98-6,53)] (vezi pct. 4.3 și 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare pe cale orală în condiții de sațietate, dronedarona este bine absorbită (cel puțin 70%). Cu toate acestea, datorită metabolizării presistemice la primul pasaj, biodisponibilitatea absolută a dronedaronei (administrată cu alimente) este de 15%. Administrarea concomitentă cu alimente crește

biodisponibilitatea dronedaronei în medie de 2-4 ori. După administrare pe cale orală în condiții de sațietate, concentrația plasmatică maximă a dronedaronei și a principalului metabolit activ circulant (metabolitul N-debutil) este atinsă în 3-6 ore. După administrare repetată a 400 mg de două ori pe zi, starea de echilibru este atinsă în 4-8 zile de tratament și media ratei de acumulare pentru dronedaronă este cuprinsă între 2,6 și 4,5. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime ale dronedaronei la starea de echilibru, C_{max} , este 84-147 ng/ml și expunerea la principalul metabolit activ N-debutil este similară cu cea la substanța activă nemodificată. Farmacocinetica dronedaronei și a metabolitului său N-debutil deviază moderat de la proporționalitatea cu doza: o creștere de 2 ori a dozei determină o creștere de aproximativ 2,5 până la de 3 ori în ceea ce privește C_{max} și a ASC.

Distribuție

In vitro, legarea dronedaronei și a metabolitului său N-debutil de proteinele plasmatice este de 99,7%, respectiv 98,5% și nu este saturabilă. Ambele componente se leagă în principal de albumină. După administrare pe cale intravenoasă (i.v.), volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) este cuprins între 1200 și 1400 l.

Metabolizare

Dronedaronă este metabolizată în proporție mare, în principal prin intermediul CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Principala cale metabolică include N-debutilarea, pentru a forma principalul metabolit activ, urmată de oxidare, dezaminare oxidativă pentru a forma metabolitul inactiv acid propanoic, urmată de oxidare, și oxidare directă. Monoaminoxidaza contribuie parțial la metabolizarea metabolitului activ al dronedaronei (vezi pct.4.5).

Metabolitul N-debutil prezintă activitate farmacodinamică, dar este de 3 până la de 10 ori mai puțin eficient comparativ cu dronedaronă. La om, acest metabolit contribuie la activitatea farmacologică a dronedaronei.

Eliminare

După administrarea pe cale orală, aproximativ 6% din doza marcată radioactiv este eliminată prin urină în principal sub formă de metaboliți (niciun compus nemodificat nu se elimină prin urină) și 84% este eliminată prin materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți. După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al dronedaronei este cuprins între 130 și 150 l/h. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică al dronedaronei este de aproximativ 25-30 ore, iar cel al metabolitului său N-debutil este de aproximativ 20-25 ore. La pacienți, dronedaronă și metabolitul său sunt complet eliminați din plasmă în decurs de 2 săptămâni după încheierea tratamentului cu 400 mg de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica dronedaronei la pacienți cu FA este similară cu cea la subiecți sănătoși. Sexul, vârsta și greutatea corporală sunt factori care influențează farmacocinetica dronedaronei. Fiecare dintre acești factori are o influență limitată asupra dronedaronei.

Sex

La femei, expunerile la dronedaronă și expunerea la metabolitul său N-debutil sunt, în medie, de 1,3 până la 1,9 ori mai mari comparativ cu bărbații.

Vârstnici

Din numărul total de subiecți incluși în studiile clinice cu dronedaronă, 73% au avut vârsta de 65 ani și peste, iar 34% au avut vârsta de 75 ani și peste. La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, expunerile la dronedaronă sunt cu 23% mai mari comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 ani.

Insuficiență hepatică

La pacienți cu insuficiență hepatică moderată, expunerea la dronedarona nelegată de proteinele plasmatică este crescută de 2 ori. Expunerea medie la metabolitul N-debutil este scăzută cu 47% (vezi pct. 4.2).

Nu a fost evaluat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii dronedaronei (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Nu a fost evaluat, într-un studiu specific, efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii dronedaronei. Nu este de așteptat ca insuficiența renală să modifice farmacocinetica dronedaronei, deoarece prin urină nu este eliminată nicio substanță nemodificată și numai aproximativ 6% din doză a fost eliminată prin urină sub formă de metaboliți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Dronedarona nu a avut efecte genotoxice într-un test efectuat *in vivo* cu micronuclei la șoarece și în patru teste *in vitro*.

În studiile de carcinogenitate cu durată de 2 ani, cea mai mare doză de dronedaronă administrată pe cale orală timp de 24 luni a fost de 70 mg/kg și zi la șobolan și 300 mg/kg și zi la șoarece.

Observațiile au fost incidența crescută a tumorilor glandei mamare la femelele de șoarece, sarcomul histiocitar la șoarece și hemangioamele la nivelul nodulilor limfatici mezenterici la șobolan, toate acestea numai la cele mai mari doze studiate (corespunzătoare unei expuneri de 5 până la de 10 ori mai mari comparativ cu cea determinată de doza terapeutică la om). Hemangioamele nu sunt modificări precanceroase și nu se transformă în hemangiosarcom malign nici la animale, nici la om. Niciuna dintre aceste observații nu a fost considerată relevantă la om.

În studiile de toxicitate cronică, a fost observată fosfolipidoză ușoară și reversibilă (acumulare de macrofage spumoase) în nodulii limfatici mezenterici, în principal la șobolan. Acest efect este considerat specific acestei specii și nu este relevant la om.

Dronedarona la doze mari are efecte marcate asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan, determinând și o frecvență crescută a pierderilor post-nidare, reducerea greutateii fetale și placentare, și malformații externe, viscerale și scheletice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hipromeloză (E464),
Amidon de porumb,
Crospovidonă (E1202),
Poloxamer 407,
Lactoză monohidrat,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Stearat de magneziu (E572).

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464),
Macrogol 6000,
Dioxid de titan (E171),
Ceară carnauba (E903).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Blistere opace din PVC/Aluminiu în cutii a câte 20, 50 și 60 comprimate filmate
- Blister opac, perforat pentru eliberarea unei unități dozate, din PVC/Aluminiu, în cutii a 100x1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/591/001 - cutie cu 20 comprimate filmate
EU/1/09/591/002 - cutie cu 50 comprimate filmate
EU/1/09/591/003 - cutie cu 60 comprimate filmate
EU/1/09/591/004 - cutie cu 100 x 1 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 noiembrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (RMP)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că profesioniștii din domeniul sănătății care intenționează să prescrie sau să elibereze MULTAQ au la dispoziție sau au acces la cea mai recentă versiune a RCP și a Ghidului medicului care prescrie MULTAQ.

Conținutul și formatul Ghidului medicului care prescrie MULTAQ, împreună cu planul de comunicare și distribuire trebuie să fie aprobate de autoritatea națională competentă din fiecare stat membru înainte de distribuire.

Următoarele riscuri:

- Insuficiență cardiacă (inclusiv administrarea la pacienții cu afecțiuni însoțite de instabilitate hemodinamică, cu insuficiență cardiacă sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în evoluție și azotemie pre-renală)
- Administrarea în fibrilația atrială permanentă, definită ca FA cu o durată ≥ 6 luni (sau cu durată necunoscută) și la care încercările de restabilire a ritmului sinusal nu mai sunt avute în vedere de către medic
- Boală pulmonară interstițială (BPI)
- Hepatotoxicitate

sunt vizate de măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului.

Materialul educațional este un Ghid al medicului prescriptor, cu scopul de a:

- Evalua pacienții înainte de inițierea tratamentului în ceea ce privește
 - Contraindicația în fibrilația atrială permanentă
 - Contraindicația în insuficiența cardiacă sau disfuncția sistolică a ventriculului stâng (DSVS) în antecedente sau în prezent
 - Prevenirea interacțiunilor medicamentoase
 - Siguranța hepatică, pulmonară și renală în cursul utilizării.
- Monitoriza pacienții pe parcursul tratamentului și de a întrerupe administrarea dronedaronei când este necesar
 - ECG
 - Simptome clinice cardiace
 - Interacțiuni medicamentoase
 - Teste hepatice, pulmonare, de coagulare și ale funcției renale
- Consilia pacienții privind utilizarea sa
 - Instruirea pacienților privind simptomele
 - Încurajarea raportării către farmacovigilență.

Ghidul medicului prescriptor trebuie să prezinte informații care să ajute medicul să evalueze dacă pacientul este eligibil pentru prescrierea de MULTAQ și dacă acesta își menține complianța la informațiile de prescriere.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MULTAQ 400 mg comprimate filmate
dronedaronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 400 mg dronedaronă (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MULTAQ 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MULTAQ 400 mg comprimate
dronedaronă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

MULTAQ 400 mg comprimate filmate dronedaronă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este MULTAQ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați MULTAQ
3. Cum să luați MULTAQ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MULTAQ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MULTAQ și pentru ce se utilizează

MULTAQ conține substanța activă numită dronedaronă. Acest medicament aparține unei clase de medicamente numite antiaritmice, care vă ajută inima să bată regulat.

MULTAQ este utilizat dacă aveți o problemă legată de ritmul bătăilor inimii (inima dumneavoastră bate neregulat - fibrilație atrială) și cu ajutorul unui tratament numit cardioversie s-a restabilit ritmul normal în care bate inima dumneavoastră.

MULTAQ previne reapariția problemei dumneavoastră legată de ritmul neregulat al bătăilor inimii. MULTAQ este utilizat numai la adulți.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare toate opțiunile disponibile de tratament, înainte de a vă prescrie MULTAQ.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați MULTAQ

Nu luați MULTAQ:

- dacă sunteți alergic la dronedaronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă aveți o problemă a nervilor de la nivelul inimii (bloc cardiac). Inima dumneavoastră poate să bată foarte rar sau vă puteți simți amețit. Dacă ați avut un stimulator cardiac implantat pentru această problemă, puteți utiliza MULTAQ,
- dacă aveți bătăi foarte rare ale inimii (mai puțin de 50 bătăi pe minut),
- dacă electrocardiograma (ECG) dumneavoastră arată o problemă la inimă numită „prelungirea intervalului QT corectat” (acest interval este mai mare de 500 milisecunde),
- dacă aveți un tip de fibrilație atrială numit fibrilație atrială (FA) permanentă. În FA permanentă, FA a fost prezentă timp îndelungat (cel puțin pe parcursul a 6 luni) și este luată decizia ca ritmul în care bate inima dumneavoastră să nu fie readus la ritmul atrial normal, cu un tratament numit cardioversie,
- dacă aveți instabilitate (scăderi) a tensiunii arteriale, care poate duce la un aport inadecvat de sânge arterial la nivelul organelor dumneavoastră,

- dacă aveți sau ați avut o problemă în care inima nu poate pompa sângele în organism așa cum ar trebui (afecțiune numită insuficiență cardiacă). Puteți avea labele picioarelor sau gambele umflate, probleme de respirație când vă așezați în poziție culcat sau dormiți sau dificultăți la respirație atunci când vă deplasați,
- în cazul în care cantitatea de sânge care pleacă din inima dumneavoastră de fiecare dată când aceasta se contractă este prea mică (afecțiune numită disfuncție a ventriculului stâng),
- dacă ați luat în trecut amiodaronă (un alt medicament antiaritmie) și ați avut probleme cu plămânii sau cu ficatul,
- dacă luați medicamente pentru infecție (incluzând infecții determinate de ciuperci sau SIDA), alergii, probleme legate de bătăile inimii, depresie, după transplant (vezi mai jos la punctul „MULTAQ împreună cu alte medicamente”). La acest punct sunt prezentate mai multe detalii despre ce medicamente nu puteți lua împreună cu MULTAQ),
- dacă aveți o problemă severă a ficatului,
- dacă aveți o problemă severă a rinichilor,
- dacă luați dabigatran (vezi mai jos la punctul „MULTAQ împreună cu alte medicamente”).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați MULTAQ.

Atenționări și precauții

Înainte să luați MULTAQ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă

- aveți o problemă care determină o concentrație mică de potasiu sau magneziu în sânge. Această problemă trebuie corectată înainte de a începe tratamentul cu MULTAQ,
- aveți vârsta peste 75 de ani,
- aveți o afecțiune în care vasele care duc sânge la nivelul mușchiului inimii se întăresc și se îngustează (boală coronariană).

În timpul tratamentului cu MULTAQ, spuneți medicului dumneavoastră dacă

- fibrilația dumneavoastră atrială devine permanentă în timpul tratamentului cu MULTAQ. Trebuie să opriți administrarea MULTAQ,
- aveți labele picioarelor sau gambele umflate, probleme de respirație când vă așezați în poziție culcat sau dormiți, dificultăți la respirație atunci când vă deplasați sau creștere în greutate (acestea sunt semne și simptome de insuficiență cardiacă),
- spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste semne și simptome care indică probleme hepatice: durere sau disconfort în zona stomacului (la nivelul abdomenului), pierdere a pozei de mâncare, greață, vărsături, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), închidere anormală la culoare a urinei, oboseală (în special asociată cu alte simptome enumerate mai sus), mâncărime,
- aveți senzație de lipsă de aer sau tuse seacă. Spuneți medicului dumneavoastră, acesta vă va verifica plămânii.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua MULTAQ.

Teste cardiace, pulmonare și analize ale sângelui

În timpul tratamentului cu MULTAQ, medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru a verifica starea dumneavoastră de sănătate și modul în care medicamentul are efect la dumneavoastră.

- Medicul dumneavoastră vă poate verifica activitatea electrică a inimii (electrocardiogramă), utilizând un aparat ECG.
- Medicul dumneavoastră va cere efectuarea unor analize de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu MULTAQ și pe parcursul tratamentului.
- Dacă luați unele medicamente pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, cum este warfarina, medicul dumneavoastră vă va cere efectuarea unei analize de sânge numită INR, pentru a controla cât de bine acționează medicamentul dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să recomande efectuarea altor analize ale sângelui. Rezultatele uneia dintre analizele de sânge care verifică funcția rinichilor (concentrațiile creatininei din sânge) pot fi modificate de către MULTAQ. Medicul dumneavoastră va ține cont

de acest lucru când va verifica concentrațiile acestei substanțe din sângele dumneavoastră și va utiliza o altă valoare „normală” de referință pentru creatinina din sânge.

- Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice plămânii.

În unele cazuri, poate fi necesar ca tratamentul cu MULTAQ să fie oprit.

Vă rugăm să spuneți oricărei alte persoane care verifică rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge că luați MULTAQ.

Copii și adolescenți

MULTAQ nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

MULTAQ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Medicul dumneavoastră poate să vă recomande utilizarea unui medicament pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, potrivit bolii de care suferiți.

MULTAQ și alte medicamente își pot influența reciproc efectele și pot determina reacții adverse grave. Medicul dumneavoastră poate modifica doza oricărui medicament pe care îl luați.

Nu trebuie să luați niciunul dintre următoarele medicamente împreună cu MULTAQ:

- alte medicamente utilizate pentru a controla bătăile neregulate sau rapide ale inimii, cum sunt flecainidă, propafenonă, chinidină, disopiramidă, dofetilidă, sotalol, amiodaronă,
- unele medicamente pentru infecții determinate de ciuperci, cum sunt ketoconazol, voriconazol, itraconazol sau posaconazol,
- unele medicamente pentru depresie, numite antidepresive triciclice,
- unele medicamente tranchilizante, numite fenotiazine,
- bepridil pentru dureri în piept determinate de boala de inimă,
- telitromicină, eritromicină sau claritromicină (antibiotice pentru infecții),
- terfenadină (un medicament pentru alergii),
- nefazodonă (un medicament pentru depresie),
- cisapridă (un medicament pentru refluxul de acid și alimente din stomac în cavitatea bucală),
- ritonavir (un medicament pentru SIDA),
- dabigatran (un medicament pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- alte medicamente pentru hipertensiune arterială, pentru dureri în piept determinate de boala de inimă sau alte probleme de inimă, cum sunt verapamil, diltiazem, nifedipină, metoprolol, propranolol sau digoxină,
- unele medicamente pentru scăderea concentrației colesterolului din sânge (cum sunt simvastatină, lovastatină, atorvastatină sau rosuvastatină),
- unele medicamente pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, cum sunt warfarina, rivaroxaban, edoxaban și apixaban,
- unele medicamente pentru epilepsie, numite fenobarbital, carbamazepină sau fenitoină,
- sirolimus, tacrolimus, everolimus și ciclosporină (utilizate după un transplant),
- preparate din plante medicinale care conțin sunătoare - pentru depresie,
- rifampicină - pentru tuberculoză.

MULTAQ împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați suc de grapefruit în timpul tratamentului cu MULTAQ. Acesta poate crește concentrațiile dronedaronei în sânge și puteți avea un risc mai mare de a face reacții adverse.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Dacă sunteți o femeie care poate avea copii, doctorul vă va face un test de sarcină înainte să începeți tratamentul cu MULTAQ.
- MULTAQ nu este recomandat dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.
- Nu luați MULTAQ dacă sunteți femeie aflată la vârsta fertilă și nu utilizați o metodă contraceptivă sigură.
- Utilizați măsuri contraceptive eficiente (contracepție) în timpul tratamentului și 7 zile după ultima doză de MULTAQ.
- Încetați să luați comprimatele și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu MULTAQ.
- Nu se cunoaște dacă MULTAQ trece în laptele matern. Trebuie să decideți împreună cu medicul dumneavoastră dacă veți lua MULTAQ sau dacă veți alăpta. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu MULTAQ și 7 zile după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

MULTAQ nu afectează, de obicei, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată de reacții adverse, cum este oboseala.

MULTAQ conține lactoză

Lactoza este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați MULTAQ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Tratamentul cu MULTAQ va fi supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea bolilor de inimă.

Dacă este nevoie să înlocuiți tratamentul cu amiodaronă (un alt medicament pentru bătăi neregulate ale inimii) cu MULTAQ, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ofere recomandări speciale, de exemplu întreruperea tratamentului cu amiodaronă înaintea schimbării. Spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați.

Cât de mult să luați

Doza uzuală este de un comprimat a 400 mg de două ori pe zi. Luați:

- un comprimat în timpul mesei de dimineață și
- un comprimat în timpul mesei de seară.

Dacă dumneavoastră credeți că medicamentul dumneavoastră este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Folosirea acestui medicament

Înghițiți comprimatul întreg, cu o cantitate suficientă de apă, în timpul mesei. Comprimatul nu poate fi divizat în doze egale.

Dacă luați mai mult MULTAQ decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului.

Dacă uitați să luați MULTAQ

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următoarea doză ca de obicei.

Dacă încetați să luați MULTAQ

Nu întrerupeți tratamentul cu acest medicament înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la acest medicament:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- o problemă în care inima dumneavoastră nu mai pompează sângele în organism așa cum ar trebui (insuficiență cardiacă congestivă). În studiile clinice, această reacție adversă a fost observată cu o frecvență similară la pacienții la care s-a administrat MULTAQ și la pacienții la care s-a administrat placebo. Semnele includ umflare a labelor picioarelor sau gambelor, probleme de respirație când vă așezați în poziție culcat sau dormiți, scurtare a respirației atunci când vă deplasați sau creștere în greutate.

Frecvente (pot apărea la 1 din 10 persoane)

- diaree, vărsături, atunci când sunt exagerate, deoarece pot determina probleme cu rinichii.
- bătăi rare ale inimii.

Mai puțin frecvente (pot apărea la 1 din 100 de persoane)

- inflamație la nivelul plămânilor (inclusiv apariția de cicatrici și îngroșări la nivelul plămânilor). Semnele includ senzație de lipsă de aer și tuse seacă.

Rare (pot apărea la 1 din 1000 de persoane)

- probleme hepatice, inclusiv insuficiență hepatică ce pune în pericol viața. Semnele includ durere sau disconfort în zona stomacului (la nivelul abdomenului), pierdere a poftei de mâncare, greață, vărsături, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), închidere anormală la culoare a urinei, oboseală (în special asociată cu alte simptome enumerate mai sus), mâncărime.
- reacții alergice, inclusiv umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente

- modificări ale rezultatelor uneia dintre analizele de sânge: concentrația creatininei din sângele dumneavoastră,
- modificări ale electrocardiogramei dumneavoastră (ECG), denumite prelungire a intervalului QTc Bazett.

Frecvente

- probleme legate de sistemul dumneavoastră digestiv, cum sunt indigestie, diaree, greață, vărsături și dureri de stomac,
- senzație de oboseală,
- probleme ale pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele sau mâncărime,
- modificarea rezultatelor analizelor de sânge utilizate pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră.

Mai puțin frecvente

- alte probleme ale pielii, cum sunt înroșire a pielii sau eczemă (înroșire, mâncărime, senzație de arsură sau formare de vezicule),
- pielea dumneavoastră devine mai sensibilă la soare,

- modificări ale gustului.

Rare

- pierdere a gustului,
- inflamație a vaselor de sânge (vasculită, inclusiv vasculită leucocitoclastică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MULTAQ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați oricare semne vizibile de deteriorare (vezi la pct. 6 „Cum arată MULTAQ și conținutul ambalajului”).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MULTAQ

- Substanța activă este dronedarona.
Fiecare comprimat filmat conține 400 mg dronedaronă (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente din nucleul comprimatului sunt hipromeloză (E464), amidon de porumb, crospovidonă (E1202), poloxamer 407, lactoză monohidrat (vezi pct. 2, paragraful „MULTAQ conține lactoză”) dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu (E572).
- Celelalte componente din filmul comprimatului sunt hipromeloză (E464), macrogol 6000, dioxid de titan (E171), ceară carnauba (E903).

Cum arată MULTAQ și conținutul ambalajului

MULTAQ este sub formă de comprimate filmate (comprimate) ovale, de culoare albă, marcate cu un semn reprezentând un val dublu pe una dintre fețe și cu „4142” pe cealaltă față.

MULTAQ comprimate filmate este furnizat în cutii cu 20, 50, 60 comprimate în blistere opace din PVC și aluminiu și 100x1 comprimate în blistere opace, perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din PVC și aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.