ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MULTAQ 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, 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 feţe şi cu codul „4142” pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

MULTAQ este indicat pentru menţinerea ritmului sinusal după o cardioversie reuşită la pacienţi adulţi cu fibrilaţie atrială (FA) paroxistică sau persistentă, stabili din punct de vedere clinic. Ca urmare a profilului său de siguranţă (vezi pct. 4.3 şi 4.4), MULTAQ trebuie prescris numai după ce au fost luate în considerare opţiunile alternative de tratament.
MULTAQ nu trebuie administrat pacienţilor cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng sau pacienţilor cu episoade curente sau anterioare de insuficienţă cardiacă.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat numai sub supravegherea unui medic specialist (vezi pct. 4.4).
Tratamentul cu dronedaronă poate fi iniţiat 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 informaţii limitate privind momentul adecvat de trecere de la tratamentul cu amiodaronă la tratamentul cu dronedaronă. Trebuie avut în vedere faptul că amiodarona poate avea o durată lungă de acţiune după întreruperea tratamentului, datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al acesteia. Dacă se ia în considerare schimbarea tratamentului, aceasta trebuie efectuată sub supravegherea unui medic specialist (vezi pct. 4.3 şi 5.1).

Doze

Doza recomandată la adulţi este de 400 mg de două ori pe zi. Aceasta trebuie administrată astfel:
- un comprimat în timpul micului dejun şi
- un comprimat în timpul cinei.

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

Dacă este omisă o doză, pacienţii trebuie să utilizeze următoarea doză la ora obişnuită şi nu trebuie să ia o doză dublă.

Grupe speciale de pacienți

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

Insuficienţă hepatică
Dronedarona este contraindicată la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă, din cauza lipsei datelor (vezi pct. 4.3 şi 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Dronedarona este contraindicată la pacienţi cu insuficienţă renală severă [clearance al creatininei (Cl_{Cr}) <30 ml/min] (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la alţi pacienţi cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.4 şi 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 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Bloc atrio-ventricular de grad doi sau trei, bloc de ramură complet, bloc distal, disfuncţie a nodului sinusal, defecte de conducere atrială sau sindrom de sinus bolnav (cu excepţia 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 şi peste (sau cu durată necunoscută) şi la care încercările de restabilire a ritmului sinusal nu mai sunt avute în vedere de către medic
- Pacienţi instabili hemodinamic
- Insuficienţă cardiacă sau disfuncţie sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în prezent
- Pacienţi cu toxicitate hepatică şi 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 şi ritonavir (vezi pct. 4.5)
- Medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt fenotiazine, cisapridă, bepridil, antidepresive triciclice, terfenadină şi anumite macrolide administrate pe cale orală (cum este eritromicina), antiaritmice din clasa I şi clasa III (vezi pct. 4.5)
- Interval QTc Bazett ≥500 milisecunde
- Insuficienţă hepatică severă
- Insuficienţă renală severă (Cl_{Cr} <30 ml/min)
- Administrare în asociere cu dabigatran

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Se recomandă monitorizarea atentă în timpul administrării dronedaronei prin evaluarea regulată a funcţiilor cardiace, hepatice şi 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 afecţiunile contraindicate, menţionate la pct. 4.3.
Este necesară monitorizarea tratamentului cu medicamente administrate concomitent, cum sunt digoxina şi medicamentele anticoagulante.

Pacienţii care dezvoltă FA permanentă în timpul tratamentului

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

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă sau disfuncţie sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în prezent

Dronedarona este contraindicată la pacienţii instabili hemodinamic, cu insuficienţă cardiacă sau disfuncţie sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în prezent (vezi pct. 4.3).
Pacienţii trebuie evaluaţi cu atenţie pentru diagnosticarea simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă. Au fost raportate spontan cazuri de insuficienţă cardiacă nou instalată sau agravată în timpul tratamentului cu dronedaronă. Pacienţii trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului dacă dezvoltă sau prezintă semne sau simptome de insuficienţă cardiacă, cum sunt creştere în greutate, edeme declive sau accentuarea dispneei. Dacă se instalează insuficienţa cardiacă, tratamentul cu dronedaronă trebuie întrerupt.
Pacienţii trebuie urmăriţi pe parcursul tratamentului pentru apariţia disfuncţiei sistolice a ventriculului stâng. Dacă se instalează disfuncţia sistolică a ventriculului stâng, tratamentul cu dronedaronă trebuie întrerupt.

Pacienţi cu boală coronariană

La pacienţii 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*), dronedarona are o recomandare de clasă IA la pacienții cu FA paroxistică/persistentă și boală coronariană.

Vârstnici

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

Femeile cu potențial fertil și sarcina

Dronedarona 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 eficace 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 insuficienţă hepatică acută care pune viaţa în pericol, la pacienţi trataţi cu dronedaronă după punerea pe piaţă a medicamentului. Testele de evaluare a funcţiei hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului cu dronedaronă, după o săptămână şi după o lună de la începerea tratamentului şi apoi repetate lunar timp de şase luni, în lunile 9 şi 12 de tratament şi, ulterior, periodic.
Dacă valorile ALT (alanin-aminotransaminazei) sunt crescute ≥3 × limita superioară a valorilor normale (LSVN), concentraţiile plasmatice ale ALT trebuie reevaluate într-un interval de 48 până la 72 ore. Dacă se confimă concentraţiile plasmatice ale ALT ≥3 × LSVN, tratamentul cu dronedaronă trebuie întrerupt. Investigarea corespunzătoare şi supravegherea atentă a pacienţilor trebuie continuate până la normalizarea valorilor ALT.
Pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze imediat medicului lor orice simptome ale unei posibile afectări hepatice (cum sunt durere abdominală nou apărută şi persistentă, anorexie, greaţă, vărsături, febră, stare generală alterată, fatigabilitate, icter, urină hipercromă sau prurit).

Abordarea terapeutică în cazul creşterii concentraţiei plasmatice a creatininei

A fost observată o creştere a concentraţiei plasmatice a creatininei (o creştere medie de 10 µmol/l) în cazul administrării a 400 mg dronedaronă de două ori pe zi la subiecţi sănătoşi şi la pacienţi. La cei mai mulţi pacienţi, această creştere apare la scurt timp după începerea tratamentului şi atinge un platou după 7 zile. Se recomandă determinarea valorilor concentraţiei plasmatice a creatininei înainte de începerea tratamentului cu dronedaronă şi la 7 zile după începerea tratamentului cu dronedaronă. Dacă se observă o creştere a creatininemiei, concentraţia plasmatică a creatininei trebuie determinată din nou după încă 7 zile. Dacă nu este observată o creştere suplimentară a creatininemiei, această valoare trebuie utilizată ca o nouă valoare iniţială de referinţă, ţinând cont că această creştere poate fi aşteptată în cursul tratamentului cu dronedaronă. Dacă creatininemia continuă să crească, trebuie avute în vedere efectuarea de investigaţii suplimentare şi întreruperea tratamentului.
O creştere a creatininemiei nu trebuie să conducă în mod obligatoriu la întreruperea tratamentului cu inhibitori ai ECA sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II).
După punerea pe piaţă, au fost raportate creşteri mai mari ale creatininemiei după începerea tratamentului cu dronedaronă. De asemenea, în unele cazuri au fost raportate creşteri ale uremiei, provocate posibil de hipoperfuzia secundară apariţiei ICC (azotemie pre-renală). În astfel de cazuri, trebuie oprită administrarea dronedaronei (vezi pct. 4.3 şi 4.4). Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale şi trebuie luate în considerare investigaţii suplimentare, după cum este necesar.

Dezechilibru electrolitic

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

Prelungirea intervalului QT

Acţiunea 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 şi 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 experienţei clinice, dronedarona are un efect proaritmic slab şi a dovedit o reducere a decesului de cauză aritmică în studiul ATHENA (vezi pct. 5.1).
Cu toate acestea, efectele proaritmice pot să apară în situaţii particulare, cum sunt utilizarea concomitentă a medicamentelor care favorizează apariţia unei aritmii şi/sau dezechilibre electrolitice (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

După punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială, inclusiv pneumonită şi fibroză pulmonară. Debutul dispneei sau al tusei neproductive poate fi corelat cu toxicitatea pulmonară, iar pacienţii trebuie atent evaluaţi clinic. Dacă toxicitatea pulmonară este confirmată, tratamentul trebuie întrerupt.

Interacţiuni (vezi pct. 4.5)

Digoxina
Administrarea dronedaronei la pacienţii trataţi cu digoxină va duce la o creştere a concentraţiei plasmatice a digoxinei şi, astfel, va precipita apariţia simptomelor şi semnelor asociate cu toxicitatea digitalică. Se recomandă supraveghere clinică, monitorizare ECG şi a parametrilor biologici, iar doza de digoxină trebuie înjumătăţită. De asemenea, este posibil un efect sinergic asupra frecvenţei cardiace şi conducerii atrio-ventriculare.

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

Antagonişti ai vitaminei K
Pacienţilor trebuie să li se administreze tratamentul anticoagulant adecvat, conform ghidurilor clinice pentru FA. International Normalised Ratio (INR) trebuie monitorizat cu atenţie după iniţierea tratamentului cu dronedaronă la pacienţii trataţi cu antagonişti 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 conţin sunătoare, nu sunt recomandaţi.

Statine
Statinele trebuie utilizate cu precauţie. Trebuie avute în vedere o doză iniţială şi doze de întreţinere mai mici pentru statine, iar pacientul trebuie supravegheat pentru semnele clinice de toxicitate musculară.

Suc de grapefruit
Pacienţii trebuie avertizaţi să evite consumul de suc de grapefruit în timpul tratamentului cu dronedaronă.

Lactoză

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Dronedarona este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Ca urmare, inhibitorii şi inductorii CYP3A4 au potenţial de a interacţiona cu dronedarona.
Dronedarona este un inhibitor moderat al CYP3A4, un inhibitor slab al CYP2D6 şi un inhibitor puternic al glicoproteinelor P (gp-P). Astfel, dronedarona are potenţialul de a interacţiona cu medicamentele substrat al glicoproteinelor P, CYP3A4 sau CYP2D6. S-a demonstrat, de asemenea, că dronedarona şi/sau metaboliţii săi inhibă proteinele de transport ale transportorului pentru anioni

organici (TAO), familiile polipeptidului transportor al anionilor organici (PTAO) şi transportorului pentru cationi organici (TCO) *in vitro*. Dronedarona nu are potenţial semnificativ de a inhiba CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 și CYP2B6.
De asemenea, poate fi anticipată o potenţială interacţiune farmacodinamică cu beta-blocante, antagonişti ai canalelor de calciu şi digitală.

Medicamente care induc torsada vârfurilor

Medicamentele care induc torsada vârfurilor, cum sunt fenotiazine, cisapridă, bepridil, antidepresive triciclice, anumite macrolide administrate pe cale orală (cum este eritromicina), terfenadină şi antiaritmice din clasa I şi clasa III sunt contraindicate datorită potenţialului 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 creştere de 17 ori mai mare a expunerii la dronedaronă. Ca urmare, utilizarea concomitentă a ketoconazolului precum şi a inhibitorilor puternici ai CYP3A4, cum sunt itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, telitromicină, claritromicină sau nefazodonă, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderaţi/slabi ai CYP3A4

Eritromicina
Eritromicina, un macrolid cu administrare pe cale orală, poate induce torsada vârfurilor şi, 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 creştere de 3,8 ori a expunerii la dronedaronă la starea de echilibru.

Antagonişti ai canalelor de calciu
Antagoniştii canalelor de calciu, diltiazem şi verapamil, sunt substraturi şi/sau inhibitori moderaţi ai CYP3A4. Mai mult decât atât, datorită proprietăţilor lor de a reduce frecvenţa cardiacă, verapamilul şi diltiazemul au potenţial de a interacţiona cu dronedarona 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) şi nifedipină (20 mg de două ori pe zi) a determinat o creştere a expunerii la dronedaronă de 1,7, 1,4, respectiv de 1,2 ori. De asemenea, expunerea la antagoniştii canalelor de calciu este crescută de către dronedaronă (400 mg de două ori pe zi) (verapamil de 1,4 ori şi nisoldipină de 1,5 ori). În studiile clinice, 13% dintre pacienţi au fost trataţi cu antagonişti ai canalelor de calciu concomitent cu dronedaronă. Nu a existat niciun risc de hipotensiune arterială, bradicardie şi insuficienţă cardiacă. În general, datorită interacţiunii farmacocinetice şi posibilei interacţiuni farmacodinamice, antagoniştii canalelor de calciu cu efect inhibitor asupra nodului sinusal şi atrio-ventricular, cum sunt verapamilul şi diltiazemul, trebuie utilizaţi cu precauţie în asociere cu dronedarona. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie început cu doze mici şi creşterea treptată a dozei trebuie efectuată numai după evaluarea ECG. La pacienţii aflaţi deja în tratament cu antagonişti ai canalelor de calciu la momentul iniţierii tratamentului cu dronedaronă, trebuie efectuată ECG şi doza de antagonist al canalelor de calciu trebuie ajustată, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Alţi inhibitori moderaţi/slabi ai CYP 3A4
De asemenea, alţi inhibitori moderaţi 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 priveşte expunerea la metabolitul său activ. Ca urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de rifampicină şi alţi inductori puternici ai CYP3A4, cum sunt fenobarbital, carbamazepină, fenitoină sau preparate din plante medicinale care conţin sunătoare, deoarece aceste medicamente scad expunerea la dronedaronă.

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

Efectul dronedaronei asupra altor medicamente

Interacţiuni 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} şi C_{max} ale dabigatranului au crescut cu 100% şi, respectiv, cu 70%. Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea concomitentă a acestor medicamente la pacienţii cu FA. Administrarea concomitentă a acestora este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Statine
Dronedarona poate creşte expunerea la statine care sunt substraturi ale CYP3A4 şi/sau ale glicoproteinelor P. Dronedarona (400 mg de două ori pe zi) a crescut expunerea la simvastatină şi 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 aceeaşi măsură ca şi pentru forma acid a simvastatinei. A existat o interacţiune slabă între dronedaronă şi atorvastatină (care a determinat o creştere medie de 1,7 ori a expunerii la atorvastatină). A existat o interacţiune slabă între dronedaronă şi statinele transportate de către OATP, cum este rosuvastatina (care a determinat o creştere medie de 1,4 ori a expunerii la rosuvastatină).
În studiile clinice, nu au existat dovezi privind probleme legate de siguranţă 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 şi, în consecinţă, utilizarea în asociere cu statine trebuie efectuată cu precauţie. Conform recomandărilor, trebuie luate în considerare o doză iniţială şi doze de întreţinere mici ale statinelor, iar pacienţii trebuie supravegheaţi pentru semnele clinice de toxicitate musculară (vezi pct. 4.4).

Antagonişti ai canalelor de calciu
Interacţiunea dronedaronei cu antagonişti ai canalelor de calciu este descrisă mai sus (vezi pct. 4.4).

Medicamente imunosupresoare
Dronedarona poate creşte concentraţia plasmatică a medicamentelor imunosupresoare (tacrolimusului, sirolimusului, everolimusului şi ciclosporinei). Se recomandă supravegherea concentraţiilor lor plasmatice şi ajustarea adecvată a dozei, în cazul administrării concomitente cu dronedaronă.

Contraceptive orale
Nu s-a observat scăderea concentraţiilor plasmatice ale etinilestradiolului şi levonorgestrelului la subiecţi sănătoşi la care se administrează dronedaronă (800 mg de două ori pe zi) concomitent cu contraceptive orale.

Interacţiuni cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4

Beta-blocante
Administrarea sotalolului trebuie oprită înainte de începerea tratamentului cu dronedaronă (vezi pct. 4.2 şi 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 potenţialul de a interacţiona 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 şi expunerea la propranolol de 1,3 ori (adică între metabolizatorii lenţi şi metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 au fost observate diferenţe 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 precauţie concomitent cu dronedarona, datorită interacţiunii farmacocinetice şi posibilei interacţiuni farmacodinamice. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie început cu doze mici şi creşterea treptată a dozei trebuie efectuată numai după evaluarea ECG. La pacienţii aflaţi deja în tratament cu beta-blocante la momentul iniţierii tratamentului cu dronedaronă, trebuie efectuată ECG şi doza de beta-blocant trebuie ajustată, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

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

Interacţiuni 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, digitala are potenţialul de a interacţiona cu dronedarona din punct de vedere farmacodinamic. Este posibil un efect sinergic asupra frecvenţei cardiace şi conducerii atrio-ventriculare. În studiile clinice, au fost observate concentraţii plasmatice crescute ale digitalei şi/sau tulburări gastro-intestinale, indicând intoxicaţie digitalică, atunci când dronedarona a fost administrată concomitent cu digitală.
Doza de digoxină trebuie redusă la aproximativ 50%, concentraţiile plasmatice ale digoxinei trebuie atent supravegheate şi se recomandă monitorizare clinică şi ECG.

Interacţiuni 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.

Interacţiuni cu warfarină şi losartan (substraturi ale CYP2C9)

Warfarină şi alţi antagonişti 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 priveşte warfarina R, cu o creştere de numai 1,07 ori a International Normalised Ratio (INR).
Cu toate acestea, au fost raportate creşteri semnificative clinic ale INR (≥5), de obicei, până într-o săptămână de la începerea tratamentului cu dronedaronă la pacienţii trataţi cu anticoagulante orale. Prin urmare, INR trebuie monitorizat cu atenţie după iniţierea tratamentului cu dronedaronă la pacienţii trataţi cu antagonişti ai vitaminei K conform recomandărilor de administrare a acestora.

Losartan şi alţi antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II)
Nu au fost observate interacţiuni între dronedaronă şi losartan şi nu este aşteptată o interacţiune între dronedaronă şi alţi ARA II.

Interacţiuni 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.

Interacţiuni cu metformin (substrat al OCT1 şi OCT2)
Nu au fost observate interacţiuni între dronedaronă şi metformin, un substrat al OCT1 şi OCT2.

Interacţiuni cu omeprazol (substrat al CYP 2C19)
Dronedarona nu afectează farmacocinetica omeprazolului, un substrat al CYP 2C19.

Interacţiuni cu clopidogrel
Dronedarona nu afectează farmacocinetica clopidogrelului şi a metabolitului său activ.

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

Suc de grapefruit (inhibitor al CYP3A4)

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femeile cu potenţial fertil şi 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 evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei 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 cunoaşte dacă dronedarona şi metaboliţii săi se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidenţiat excreţia dronedaronei şi a metaboliţilor săi în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/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 evidenţiat că dronedarona afectează fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

MULTAQ nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje poate fi afectată de reacţii adverse, cum este fatigabilitatea.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Evaluarea factorilor intrinseci, cum sunt sexul sau vârsta, asupra incidenţei oricăror reacţii adverse legate de tratament a arătat o interacţiune între sex (paciente de sex feminin) şi incidenţa oricăror reacţii adverse şi a reacţiilor adverse grave.

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

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

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Profilul de siguranţă al dozei de 400 mg dronedaronă administrată de două ori pe zi la pacienţi cu fibrilaţie atrială (FA) sau flutter atrial (FlA) se bazează pe 5 studii placebo-controlate, în care au fost randomizaţi în total 6285 pacienţi (la 3282 pacienţi s-a administrat dronedaronă 400 mg de două ori pe zi şi 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 reacţii adverse au fost identificate şi în timpul supravegherii după punerea pe piaţă.
Reacţiile adverse sunt prezentate pe clase de sisteme, aparate şi organe.
Frecvenţa este definită prin următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).
În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1: Reacţii adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente** (≥1/10)	**Frecvente** (≥1/100 şi <1/10)	**Mai puţin frecvente** (≥1/1000 şi <1/100)	**Rare** (≥1/10000 şi <1/1000)
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacţii anafilactice, inclusiv angioedem
Tulburări ale sistemului nervos			Disgeuzie	Ageuzie
Tulburări cardiace	Insuficienţă cardiacă congestivă (vezi mai jos)	Bradicardie (vezi pct. 4.3 şi 4.4)		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 şi <1/10)	Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)	Rare (≥1/10000 şi <1/1000)
Tulburări vasculare				Vasculită, inclusiv vasculită leucocitoclastică
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale			Boală pulmonară interstiţială, inclusiv pneumonită şi fibroză pulmonară (vezi mai jos)	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Vărsături Greaţă Durere abdominală Dispepsie		
Tulburări hepatobiliare		Rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice		Afectare hepatocelulară, incluzând insuficienţă hepatică acută care pune viaţa în pericol (vezi pct. 4.4)
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Erupţii cutanate tranzitorii (incluzând erupţii generalizate, maculare, maculo-papulare) Prurit	Eritem (incluzând eritem şi erupţie cutanată tranzitorie eritematoasă) Eczemă Reacţii de fotosensibilitate Dermatită alergică Dermatită	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie		
Investigaţii diagnostice	Creatininemie crescută* Interval QTc Bazett prelungit#			

* ≥10% la cinci zile după iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.4)
# >450 msec la bărbaţi, >470 msec la femei (vezi pct. 4.4)

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Insuficienţă cardiacă congestivă
În 5 studii clinice placebo-controlate, ICC a apărut în grupul tratat cu dronedaronă cu frecvenţe comparabile cu placebo (foarte frecvent, 11,2% faţă de 10,9%). Această frecvenţă trebuie luată în

considerare în contextul incidenţei crescute a ICC subiacente la pacienţii cu FA. Cazurile de ICC au fost, de asemenea, raportate după punerea pe piaţă (cu frecvenţă necunoscută) (vezi pct. 4.4).

Boală pulmonară interstiţială, inclusiv pneumonită şi fibroză pulmonară
În 5 studii clinice placebo-controlate, 0,6% dintre pacienţii din grupul tratat cu dronedaronă au avut evenimente pulmonare faţă de 0,8% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo. După punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială, inclusiv pneumonită şi fibroză pulmonară (cu frecvenţă necunoscută). Un număr de pacienţi au fost expuşi anterior la amiodaronă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat 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 cunoaşte dacă dronedarona şi/sau metaboliţii săi pot fi îndepărtaţi prin dializă (hemodializă, dializă peritoneală sau hemofiltrare).

Nu este disponibil un antidot specific. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie de susţinere a funcţiilor vitale şi îndreptat către ameliorarea simptomelor.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune

La animale, dronedarona previne fibrilaţia atrială sau restabileşte ritmul sinusal normal, în funcţie de modelul utilizat. De asemenea, previne tahicardia ventriculară şi fibrilaţia ventriculară la câteva modele animale. Cel mai probabil, aceste efecte rezultă din proprietăţile electrofiziologice care aparţin tuturor celor patru clase Vaughan-Williams. Dronedarona este un blocant multicanal care inhibă influxul de potasiu (incluzând IK(Ach), IKur, IKr, IKs) şi astfel prelungeşte potenţialul cardiac de acţiune şi perioadele refractare (clasa III). De asemenea, inhibă influxul de sodiu (clasa Ib) şi influxul de calciu (clasa IV). Dronedarona antagonizează necompetitiv stimularea adrenergică (clasa II).

Proprietăţi farmacodinamice

La modelele animale, dronedarona reduce frecvenţa cardiacă. De asemenea, prelungeşte lungimea ciclului Wenckebach şi intervalele AH, PQ, QT fără un efect marcat sau o creştere uşoară a intervalelor QTc şi fără nicio modificare a intervalelor HV şi QRS. Creşte perioada refractară efectivă (PRE) la nivelul atriului, nodului atrio-ventricular, iar PRE la nivel ventricular a fost uşor prelungită cu un grad minim de revers-frecvenţă-dependenţă.
Dronedarona scade tensiunea arterială şi contractilitatea miocardului (dP/dt max) fără nicio modificare asupra fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng şi reduce consumul miocardic de oxigen.
Dronedarona are proprietăţi vasodilatatoare la nivelul arterelor coronare (legate de activarea căii oxidului nitric) şi la nivelul arterelor periferice.

Dronedarona prezintă efecte antiadrenergice indirecte şi antagonism parţial al stimulării adrenergice. Reduce răspunsul alfa-adrenergic al tensiunii arteriale la epinefrină şi răspunsurile $beta_1$ şi $beta_2$ la isoproterenol.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Reducerea riscului de spitalizare corelată cu FA
Eficacitatea dronedaronei în reducerea riscului de spitalizare corelată cu FA a fost demonstrată la pacienţi cu FA sau istoric de FA şi factori de risc suplimentari în studiul multicentric, multinaţional, dublu-orb, randomizat şi placebo-controlat ATHENA.
Pacienţii trebuiau să prezinte cel puţin 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/FlA şi ritm sinusal, ambele documentate în ultimele 6 luni. Pacienţii trataţi cu amiodaronă în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare nu au fost incluşi. Pacienţii puteau prezenta FA/FlA sau ritm sinusal după conversie spontană sau după orice alte proceduri.

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

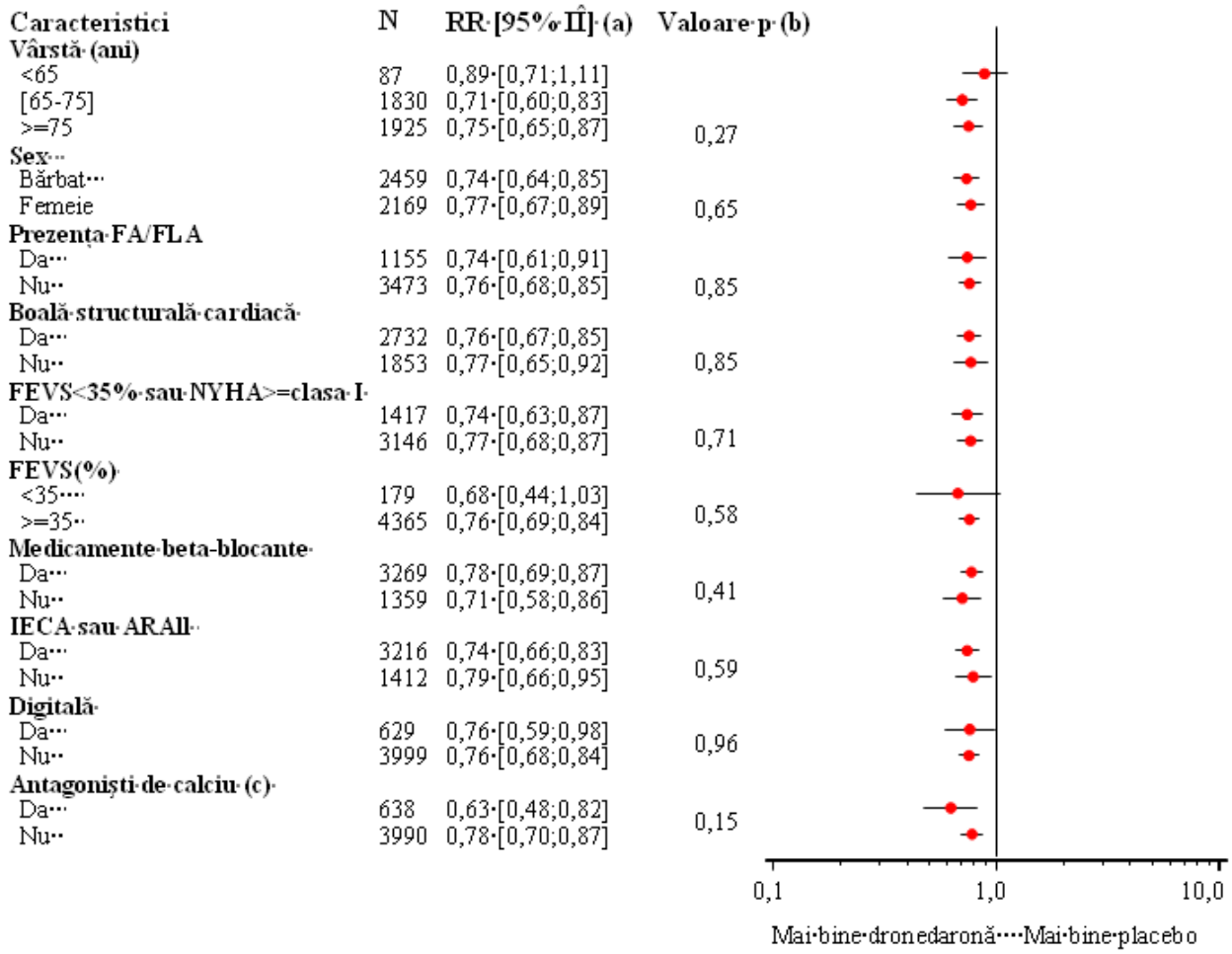
Criteriul principal de evaluare a studiului a fost timpul până la prima spitalizare de cauză cardiovasculară sau decesul de orice cauză.
Pacienţii au avut vârsta cuprinsă între 23 şi 97 ani şi 42% au avut vârsta peste 75 ani. Patruzeci şi şapte de procente (47%) dintre pacienţi au fost femei şi majoritatea au fost caucazieni (89%).

Majoritatea pacienţilor erau diagnosticaţi cu hipertensiune arterială (86%) şi o afecţiune structurală cardiacă (60%) (incluzând boală arterială coronariană: 30%; insuficienţă cardiacă congestivă (ICC): 30%; FEVS <45%: 12%).
Douăzeci şi cinci de procente (25%) dintre pacienţi prezentau FA la momentul iniţial.

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

Reducerea incidenţei spitalizării de cauză cardiovasculară sau a decesului de orice cauză a fost comparabilă în toate subgrupurile, indiferent de caracteristicile iniţiale sau de medicamentele administrate (inhibitori ai ECA sau ARA II, beta-blocante, digitală, statine, antagonişti 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 interacţiune dintre caracteristicile de la momentul iniţial şi de tratament pe baza modelului de regresie Cox
c Antagoniştii canalelor de calciu cu efect de scădere a frecvenţei cardiace limitaţi la: diltiazem, verapamil şi bepridil

Rezultate similare au fost obţinute asupra incidenţei 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) şi grupurile la care s-a administrat placebo (139/2327).

Menţinerea ritmului sinusal
În studiile EURIDIS şi ADONIS, au fost randomizaţi în ambulator în total 1237 pacienţi cu un episod anterior de FA sau FlA şi trataţi cu dronedaronă 400 mg de două ori pe zi (n = 828) sau la care s-a administrat placebo (n = 409), în plus faţă de tratamentele convenţionale (incluzând anticoagulante orale, beta-blocante, inhibitori ai ECA sau ARA II, tratamente cronice cu antiplachetare, diuretice, statine, digitală şi antagonişti ai canalelor de calciu). Pacienţii au avut cel puţin un episod de FA/FlA documentat ECG în timpul ultimelor 3 luni şi erau în ritm sinusal de cel puţin o oră şi au fost urmăriţi timp de 12 luni. La pacienţii trataţi 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 cu cel puţin 5 timpi de înjumătăţire plasmatică.
Pacienţii au avut vârsta cuprinsă între 20 şi 88 ani, majoritatea fiind bărbaţi (69%), caucazieni (97%). Cele mai frecvente comorbidităţi au fost hipertensiune arterială (56,8%) şi o afecţiune structurală cardiacă (41,5%), incluzând boală arterială coronariană (21,8%).

În datele combinate din studiile EURIDIS şi ADONIS, precum şi din studii clinice individuale, dronedarona a prelungit în mod constant timpul până la prima recurenţă a FA/FlA (criteriul principal de evaluare). Comparativ cu placebo, dronedarona a redus cu 25% (p = 0,00007) riscul primei recurenţe de FA/FlA pe durata perioadei de studiu de 12 luni. Mediana timpului de la randomizare până la prima recurenţă a FA/FlA 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 şi siguranţa dronedaronei (400 mg de două ori pe zi) faţă de amiodaronă (600 mg pe zi timp de 28 zile, apoi 200 mg pe zi) timp de peste 6 luni. Au fost randomizaţi în total 504 pacienţi cu FA documentată, dintre care 249 au fost trataţi cu dronedaronă şi 255 au fost trataţi cu amiodaronă. Vârsta pacienţilor a variat între 28 şi 90 ani, iar 49% aveau vârsta peste 65 ani. Incidenţa criteriului principal de eficacitate definit ca prima recurenţă a FA sau întreruperea prematură a medicaţiei de studiu pentru intoleranţă sau lipsă de eficacitate, la 12 luni, a fost 75% în grupul tratat cu dronedaronă şi 59% în grupul tratat cu amiodaronă (risc relativ = 1,59, valoare p log-rank <0,0001). Recurenţa FA a fost de 63,5% comparativ cu 42%. Recurenţele FA (incluzând absenţa conversiei) au fost mai frecvente în grupul tratat cu dronedaronă, în timp ce întreruperea prematură a medicaţiei de studiu pentru intoleranţă a fost mai frecventă în grupul tratat cu amiodaronă. Incidenţa criteriului principal de siguranţă, definit ca apariţia evenimentelor specifice gastro-intestinale, oculare, cutanate, neurologice, pulmonare, hepatice, tiroidiene sau întreruperea prematură a medicaţiei 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 apariţia unui număr semnificativ mai mic de evenimente neurologice şi tiroidiene şi o tendinţă pentru mai puţine evenimente oculare sau cutanate, precum şi mai puţine întreruperi premature ale medicaţiei 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%).

Pacienţi cu simptome de insuficienţă cardiacă în repaus sau la efort fizic minim în luna anterioară sau care au fost spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă în luna anterioară
Studiul ANDROMEDA a fost efectuat la 627 pacienţi cu disfuncţie a ventriculului stâng, spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă nouă sau agravată şi care au avut cel puţin un episod de scurtare a respiraţiei la efort fizic minim sau în repaus (clasa III sau clasa IV NYHA) sau dispnee paroxistică nocturnă în luna anterioară înrolării. Vârsta pacienţilor a variat între 27 şi 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 şi 4.4).

Pacienţi cu fibrilaţie 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 medicaţia standard, la pacienţii cu fibrilaţie atrială permanentă şi cu factori de risc suplimentari (pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă aproximativ 69%, boală coronariană aproximativ 41%, antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor aproximativ 27%; FEVS ≤40% aproximativ 20,7% şi pacienţi cu vârsta de 75 de ani şi peste, cu hipertensiune arterială şi diabet zaharat aproximativ 18%). Studiul a fost întrerupt prematur după randomizarea a 3149 de pacienţi (placebo = 1577; dronedaronă = 1572) din cauza unei creşteri semnificative a cazurilor de insuficienţă 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)] şi deces de cauză cardiovasculară [placebo = 6; dronedaronă = 15; RR = 2,53 (0,98-6,53)] (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

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

biodisponibilitatea dronedaronei în medie de 2-4 ori. După administrare pe cale orală în condiţii de saţietate, concentraţia plasmatică maximă a dronedaronei şi 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 şi media ratei de acumulare pentru dronedaronă este cuprinsă între 2,6 şi 4,5. Valoarea medie a concentraţiilor plasmatice maxime ale dronedaronei la starea de echilibru, C_{max}, este 84-147 ng/ml şi expunerea la principalul metabolit activ N-debutil este similară cu cea la substanţa activă nemodificată. Farmacocinetica dronedaronei şi a metabolitului său N-debutil deviază moderat de la proporţionalitatea cu doza: o creştere de 2 ori a dozei determină o creştere de aproximativ 2,5 până la de 3 ori în ceea ce priveşte C_{max} şi a ASC.

Distribuţie

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

Metabolizare

Dronedarona este metabolizată în proporţie 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, şi oxidare directă. Monoaminooxidaza contribuie parţial 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 puţin eficace comparativ cu dronedarona. 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 metaboliţi (niciun compus nemodificat nu se elimină prin urină) şi 84% este eliminată prin materiile facale, în principal sub formă de metaboliţi. După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al dronedaronei este cuprins între 130 şi 150 l/h. Timpul terminal de înjumătăţire plasmatică al dronedaronei este de aproximativ 25-30 ore, iar cel al metabolitului său N-debutil este de aproximativ 20-25 ore. La pacienţi, dronedarona şi metabolitul său sunt complet eliminaţi din plasmă în decurs de 2 săptămâni după încheierea tratamentului cu 400 mg de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienţi

Farmacocinetica dronedaronei la pacienţi cu FA este similară cu cea la subiecţi sănătoşi. Sexul, vârsta şi greutatea corporală sunt factori care influenţează farmacocinetica dronedaronei. Fiecare dintre aceşti factori are o influenţă limitată asupra dronedaronei.

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

Vârstnici
Din numărul total de subiecţi incluşi în studiile clinice cu dronedaronă, 73% au avut vârsta de 65 ani şi peste, iar 34% au avut vârsta de 75 ani şi peste. La pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste, expunerile la dronedaronă sunt cu 23% mai mari comparativ cu pacienţii cu vârsta sub 65 ani.

Insuficienţă hepatică
La pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată, expunerea la dronedarona nelegată de proteinele plasmatice este crescută de 2 ori. Expunerea medie la metabolitul N-debutil este scăzută cu 47% (vezi pct. 4.2).
Nu a fost evaluat efectul insuficienţei hepatice severe asupra farmacocineticii dronedaronei (vezi pct. 4.3).

Insuficienţă renală
Nu a fost evaluat, într-un studiu specific, efectul insuficienţei renale asupra farmacocineticii dronedaronei. Nu este de aşteptat ca insuficienţa renală să modifice farmacocinetica dronedaronei, deoarece prin urină nu este eliminată nicio substanţă nemodificată şi numai aproximatix 6% din doză a fost eliminată prin urină sub formă de metaboliţi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Dronedarona nu a avut efecte genotoxice într-un test efectuat *in vivo* cu micronuclei la şoarece şi în patru teste *in vitro*.
În studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani, cea mai mare doză de dronedaronă administrată pe cale orală timp de 24 luni a fost de 70 mg/kg şi zi la şobolan şi 300 mg/kg şi zi la şoarece. Observaţiile au fost incidenţa crescută a tumorilor glandei mamare la femelele de şoarece, sarcomul histiocitar la şoarece şi hemangioamele la nivelul nodulilor limfatici mezenterici la şobolan, 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 şi nu se transformă în hemangiosarcom malign nici la animale, nici la om. Niciuna dintre aceste observaţii nu a fost considerată relevantă la om.

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

Dronedarona la doze mari are efecte marcate asupra dezvoltării embrio-fetale la şobolan, determinând şi o frecvenţă crescută a pierderilor post-nidare, reducerea greutăţii fetale şi placentare, şi malformaţii externe, viscerale şi scheletice.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS-uri)**

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

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (RMP)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să se asigure că profesioniştii din domeniul sănătăţii care intenţionează să prescrie sau să elibereze MULTAQ au la dispoziţie sau au acces la cea mai recentă versiune a RCP şi a Ghidului medicului care prescrie MULTAQ.
Conţinutul şi formatul Ghidului medicului care prescrie MULTAQ, împreună cu planul de comunicare şi distribuire trebuie să fie agreate de autoritatea naţională competentă din fiecare stat membru înainte de distribuire.

Următoarele riscuri:
- Insuficienţă cardiacă (inclusiv administrarea la pacienţii cu afecţiuni însoţite de instabilitate hemodinamică, cu insuficienţă cardiacă sau disfuncţie sistolică a ventriculului stâng în antecedente sau în evoluţie şi azotemie pre-renală)
- Administrarea în fibrilaţia atrială permanentă, definită ca FA cu o durată ≥6 luni (sau cu durată necunoscută) şi la care încercările de restabilire a ritmului sinusal nu mai sunt avute în vedere de către medic
- Boală pulmonară interstiţială (BPI)
- Hepatotoxicitate

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

Materialul educaţional este un Ghid al medicului prescriptor, cu scopul de a:
- Evalua pacienţii înainte de iniţierea tratamentului în ceea ce priveşte
  - Contraindicaţia în fibrilaţia atrială permanentă
  - Contraindicaţia în insuficienţa cardiacă sau disfuncţia sistolică a ventriculului stâng (DSVS) în antecedente sau în prezent
  - Prevenirea interacţiunilor medicamentoase
  - Siguranţa hepatică, pulmonară şi renală în cursul utilizării.
- Monitoriza pacienţii pe parcursul tratamentului şi de a întrerupe administrarea dronedaronei când este necesar
  - ECG
  - Simptome clinice cardiace
  - Interacţiuni medicamentoase
  - Teste hepatice, pulmonare, de coagulare şi ale funcţiei renale
- Consilia pacienţii privind utilizarea sa
  - Instruirea pacienţilor privind simptomele
  - Încurajarea raportării către farmacovigilenţă.

Ghidul medicului prescriptor trebuie să prezinte informaţii care să ajute medicul să evalueze dacă pacientul este eligibil pentru prescrierea de MULTAQ şi dacă acesta îşi menţine complianţa la informaţiile de prescriere.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MULTAQ 400 mg comprimate filmate
dronedaronă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine, de asemenea: lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franţa

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 FABRICAŢIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MULTAQ 400 mg comprimate
dronedaronă

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru pacient

MULTAQ 400 mg comprimate filmate
dronedaronă

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este MULTAQ şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi MULTAQ
3. Cum să luaţi MULTAQ
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează MULTAQ
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este MULTAQ şi pentru ce se utilizează

MULTAQ conţine substanţa activă numită dronedaronă. Acest medicament aparţine unei clase de medicamente numite antiaritmice, care vă ajută inima să bată regulat.

MULTAQ este utilizat dacă aveţi o problemă legată de ritmul bătăilor inimii (inima dumneavoastră bate neregulat - fibrilaţie atrială) şi fie spontan, fie cu ajutorul unui tratament numit cardioversie s-a restabilit ritmul normal în care bate inima dumneavoastră.
MULTAQ previne reapariţia problemei dumneavoastră legată de ritmul neregulat al bătăilor inimii.
MULTAQ este utilizat numai la adulți.

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

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi MULTAQ

Nu luaţi MULTAQ:

- dacă sunteţi alergic la dronedaronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă aveţi o problemă a nervilor de la nivelul inimii (bloc cardiac). Inima dumneavoastră poate să bată foarte rar sau vă puteţi simţi ameţit. Dacă aţi avut un stimulator cardiac implantat pentru această problemă, puteţi utiliza MULTAQ,
- dacă aveţi bătăi foarte rare ale inimii (mai puţin 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 aveţi un tip de fibrilaţie atrială numit fibrilaţie atrială (FA) permanentă. În FA permanentă, FA a fost prezentă timp îndelungat (cel puţin pe parcursul a 6 luni) şi 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 aveţi sau aţi avut o problemă în care inima nu poate pompa sângele în organism aşa cum ar trebui (afecţiune numită insuficienţă cardiacă). Puteţi avea labele picioarelor sau gambele umflate, probleme de respiraţie când vă aşezaţi în poziţie culcat sau dormiţi sau dificultăți la respiraţie atunci când vă deplasaţi,
- în cazul în care cantitatea de sânge care pleacă din inima dumneavoastră de fiecare dată când aceasta se contractă este prea mică (afecţiune numită disfuncţie a ventriculului stâng),
- dacă aţi luat în trecut amiodaronă (un alt medicament antiaritmic) şi aţi avut probleme cu plămânii sau cu ficatul,
- dacă luaţi medicamente pentru infecţie (incluzând infecţii 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 puteţi lua împreună cu MULTAQ),
- dacă aveţi o problemă severă a ficatului,
- dacă aveţi o problemă severă a rinichilor,
- dacă luaţi dabigatran (vezi mai jos la punctul „MULTAQ împreună cu alte medicamente").

Dacă oricare dintre situaţiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luaţi MULTAQ.

Atenţionări şi precauţii
Înainte să luaţi MULTAQ, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă
- aveţi o problemă care determină o concentraţie mică de potasiu sau magneziu în sânge. Această problemă trebuie corectată înainte de a începe tratamentul cu MULTAQ,
- aveţi vârsta peste 75 de ani,
- aveţi o afecţiune în care vasele care duc sânge la nivelul muşchiului inimii se întăresc şi se îngustează (boală coronariană).

În timpul tratamentului cu MULTAQ, spuneţi medicului dumneavoastră dacă
- fibrilaţia dumneavoastră atrială devine permanentă în timpul tratamentului cu MULTAQ. Trebuie să opriţi administrarea MULTAQ,
- aveţi labele picioarelor sau gambele umflate, probleme de respiraţie când vă aşezaţi în poziţie culcat sau dormiţi, dificultăți la respiraţie atunci când vă deplasaţi sau creştere în greutate (acestea sunt semne şi simptome de insuficienţă cardiacă),
- spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă manifestaţi oricare dintre aceste semne şi simptome care indică probleme hepatice: durere sau disconfort în zona stomacului (la nivelul abdomenului), pierdere a poftei de mâncare, greaţă, 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,
- aveţi senzaţie de lipsă de aer sau tuse seacă. Spuneţi medicului dumneavoastră, acesta vă va verifica plămânii.

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

Teste cardiace, pulmonare şi analize ale sângelui
În timpul tratamentului cu MULTAQ, medicul dumneavoastră vă poate efectua teste pentru a verifica starea dumneavoastră de sănătate şi 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 funcţia ficatului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu MULTAQ şi pe parcursul tratamentului.
- Dacă luaţi 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 acţionează medicamentul dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să recomande efectuarea altor analize ale sângelui. Rezultatele uneia dintre analizele de sânge care verifică funcţia rinichilor (concentraţiile creatininei din sânge) pot fi modificate de către MULTAQ. Medicul dumneavoastră va ţine cont

de acest lucru când va verifica concentraţiile acestei substanţe din sângele dumneavoastră şi va utiliza o altă valoare „normală” de referinţă 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 spuneţi oricărei alte persoane care verifică rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge că luaţi MULTAQ.

Copii şi adolescenţi
MULTAQ nu este recomandat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

MULTAQ împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.
Medicul dumneavoastră poate să vă recomande utilizarea unui medicament pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, potrivit bolii de care suferiţi.

MULTAQ şi alte medicamente îşi pot influenţa reciproc efectele şi pot determina reacţii adverse grave. Medicul dumneavoastră poate modifica doza oricărui medicament pe care îl luaţi.

Nu trebuie să luaţi 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 infecţii 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 infecţii),
- terfenadină (un medicament pentru alergii),
- nefazodonă (un medicament pentru depresie),
- cisapridă (un medicament pentru refluxul de acid şi alimente din stomac în cavitatea bucală),
- ritonavir (un medicament pentru SIDA),
- dabigatran (un medicament pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge).

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi 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 concentraţiei 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 şi ciclosporină (utilizate după un transplant),
- preparate din plante medicinale care conţin sunătoare - pentru depresie,
- rifampicină - pentru tuberculoză.

MULTAQ împreună cu alimente şi băuturi
Nu consumaţi suc de grapefruit în timpul tratamentului cu MULTAQ. Acesta poate creşte concentraţiile dronedaronei în sânge şi puteţi avea un risc mai mare de a face reacţii adverse.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-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 sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă.
- Nu luaţi MULTAQ dacă sunteţi femeie aflată la vârsta fertilă şi nu utilizaţi o metodă contraceptivă sigură.
- Utilizați măsuri contraceptive eficace (contracepție) în timpul tratamentului și 7 zile după ultima doză de MULTAQ.
- Încetaţi să luaţi comprimatele şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneţi 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 şi 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 reacţii adverse, cum este oboseala.

MULTAQ conţine lactoză
Lactoza este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luaţi MULTAQ

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.
Tratamentul cu MULTAQ va fi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratarea bolilor de inimă.

Dacă este nevoie să înlocuiţi 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 luaţi
Doza uzuală este de un comprimat a 400 mg de două ori pe zi. Luaţi:
- un comprimat în timpul mesei de dimineaţă şi
- un comprimat în timpul mesei de seară.

Dacă dumneavoastră credeţi că medicamentul dumneavoastră este prea puternic sau prea slab, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

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

Dacă luaţi mai mult MULTAQ decât trebuie
Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeţi la departamentul de urgenţă al celui mai apropiat spital. Luaţi cu dumneavoastră cutia medicamentului.

Dacă uitaţi să luaţi MULTAQ
Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luaţi următoarea doză ca de obicei.

Dacă încetaţi să luaţi MULTAQ
Nu întrerupeţi tratamentul cu acest medicament înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Următoarele reacţii adverse au fost raportate la acest medicament:

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave – este posibil să aveţi nevoie de tratament medical de urgenţă
Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- o problemă în care inima dumneavoastră nu mai pompează sângele în organism aşa cum ar trebui (insuficienţă cardiacă congestivă). În studiile clinice, această reacţie adversă a fost observată cu o frecvenţă similară la pacienţii la care s-a administrat MULTAQ şi la pacienţii la care s-a administrat placebo. Semnele includ umflare a labelor picioarelor sau gambelor, probleme de respiraţie când vă aşezaţi în poziţie culcat sau dormiţi, scurtare a respiraţiei atunci când vă deplasaţi sau creştere 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 puţin frecvente (pot apărea la 1 din 100 de persoane)

- inflamaţie la nivelul plămânilor (inclusiv apariţia de cicatrici şi îngroşări la nivelul plămânilor). Semnele includ senzaţie de lipsă de aer şi tuse seacă.

Rare (pot apărea la 1 din 1000 de persoane)

- probleme hepatice, inclusiv insuficienţă hepatică ce pune în pericol viaţa. Semnele includ durere sau disconfort în zona stomacului (la nivelul abdomenului), pierdere a poftei de mâncare, greaţă, 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.
- reacţii alergice, inclusiv umflare a feţei, buzelor, gurii, limbii sau gâtului.

Alte reacţii adverse includ:
Foarte frecvente

- modificări ale rezultatelor uneia dintre analizele de sânge: concentraţia 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, greaţă, vărsături şi dureri de stomac,
- senzaţie de oboseală,
- probleme ale pielii, cum sunt erupţii trecătoare pe piele sau mâncărime,
- modificarea rezultatelor analizelor de sânge utilizate pentru a verifica funcţia ficatului dumneavoastră.

Mai puţin frecvente

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

- modificări ale gustului.

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

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează MULTAQ

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister şi pe cutie după „EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi oricare semne vizibile de deteriorare (vezi la pct. 6 „Cum arată MULTAQ şi conţinutul ambalajului").

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

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine MULTAQ
- Substanţa activă este dronedarona.
  Fiecare comprimat filmat conţine 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 şi conţinutul ambalajului
MULTAQ este sub formă de comprimate filmate (comprimate) ovale, de culoare albă, marcate cu un semn reprezentând un val dublu pe una dintre feţe şi cu „4142" pe cealaltă faţă.

MULTAQ comprimate filmate este furnizat în cutii cu 20, 50, 60 comprimate în blistere opace din PVC şi aluminiu şi 100x1 comprimate în blistere opace, perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate, din PVC şi aluminiu.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franţa

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

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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 AEBE
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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Símí: +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 informaţii
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.