

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Multaq 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 400 mg dronedarónu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje aj 41,65 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele tablety podlhovastého tvaru, na jednej strane je vyrytá dvojitá vlna a na druhej strane "4142".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Multaq je indikovaný na udržanie sínusového rytmu po úspešnej kardioverzii u dospelých, klinicky stabilných pacientov s paroxyzmálnou alebo perzistujúcou atriálnou fibriláciou (AF). Pre svoj bezpečnostný profil (pozri časti 4.3 a 4.4) sa má Multaq predpisovať len po zvážení alternatívnych možností liečby.

Multaq sa nesmie dávať pacientom, ktorí majú prekonané alebo aktuálne prítomné epizódy srdcového zlyhania alebo systolickú dysfunkciu ľavej komory.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a monitorovať pod dohľadom lekára špecialistu (pozri časť 4.4).

Liečbu dronedarónom je možné začať u ambulantných pacientov.

Predtým, ako sa začne liečba dronedarónom, musí sa ukončiť liečba antiarytmikami skupiny I alebo III (ako sú flekainid, propafenón, chinidín, dizopyramid, dofetilid, sotalol, amiodarón).

O optimálnom čase, kedy zmeniť pacientovi liečbu z amiodarónu na dronedarón, sú len obmedzené informácie. Je potrebné vziať do úvahy skutočnosť, že amiodarón môže mať po ukončení liečby pre svoj dlhý polčas dlhé trvanie účinku. Ak sa počíta s takouto zmenou liečby, musí prebiehať pod dohľadom lekára špecialistu (pozri časti 4.3 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých je 400 mg dvakrát denne. Má sa užiť ako:

- jedna tableta pri raňajšom jedle a
- jedna tableta pri večernom jedle.

S dronedarónom sa nesmie piť grapefruitová šťava (pozri časť 4.5).

Ak pacient vynechá dávku, nasledujúcu dávku musí užiť tak, ako bola naplánovaná a nesmie užiť dvojnásobnú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť u starších pacientov, ktorí nemajú iné kardiovaskulárne ochorenia a mladších pacientov je porovnateľná. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov, sa majú pravidelne monitorovať klinické prejavy srdcového zlyhania a EKG, ak sú prítomné komorbidity (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1). Hoci vo farmakokinetickej štúdii robenej so staršími jedincami bola u starších žien zvýšená plazmatická expozícia, upravovanie dávky sa nepovažuje za potrebné (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Dronedarón je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene pre chýbajúce údaje (pozri časť 4.3 a 4.4). U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa úprava dávok nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Dronedarón je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) < 30 ml/min (pozri časť 4.3). U ostatných pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávok nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Multaqui u detí vo veku do 18 rokov ešte nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Odporúča sa prehltnúť celú tabletu počas jedla a zapiť vodou. Tableta sa nemôže rozdeliť na rovnaké dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Atrioventrikulárna blokáda druhého alebo tretieho stupňa, úplná ramienková blokáda, distálny blok, dysfunkcia sínusového uzla, poruchy atriálneho vedenia, alebo syndróm chorého sínusového uzla (okrem prípadov, keď sa používa kardiostimulátor)
- Bradykardia < 50 úderov za minútu
- Permanentná AF s trvaním AF ≥ 6 mesiacov (alebo ak je trvanie AF neznáme) a lekár už nemá v úmysle sa pokúsiť o obnovenie sínusového rytmu
- Pacienti v nestabilnom hemodynamickom stave
- Pacienti, ktorí majú prekonané alebo aktuálne prítomné srdcové zlyhanie alebo systolickú dysfunkciu ľavej komory
- Pacienti s pečňovou alebo pľúcnou toxicitou súvisiacou s predchádzajúcim užívaním amiodarónu
- Súbežné podávanie so silnými inhibítormi cytochrómu P 450 (CYP) 3A4 ako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycín, klaritromycín, nefazodón a ritonavir (pozri časť 4.5)
- Lieky indukujúce *torsades de pointes* ako sú fenotiazíny, cisaprid, bepridil, tricyklické antidepresíva, terfenadín a niektoré perorálne makrolidy (ako je erytromycín), antiarytmiká skupiny I a III (pozri časť 4.5)
- QTc interval podľa Bazettovho vzorca ≥ 500 milisekúnd
- Závažná porucha funkcie pečene
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Súbežné podávanie s dabigatránom

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas liečby dronedarónom sa odporúča dôkladné monitorovanie s pravidelným vyhodnocovaním funkcie srdca, pečene a pľúc (pozri nižšie). Ak sa opäť objaví AF, je potrebné zvážiť ukončenie liečby dronedarónom.

Ak sa u pacienta vyskytne akékoľvek ochorenie, ktoré by viedlo k niektorej z kontraindikácií uvedených v časti 4.3, liečba dronedarónom sa musí ukončiť. Je nutné monitorovať súbežné podávanie liekov ako sú digoxín a antikoagulanciá.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby rozvinie permanentná AF

Klinická štúdia u pacientov s permanentnou AF (AF trvala najmenej 6 mesiacov) a kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi bola predčasne zastavená pre zvýšený výskyt kardiovaskulárných úmrtí, mozgových príhod a srdcového zlyhania u pacientov dostávajúcich dronedarón (pozri časť 5.1). Odporúča sa pravidelne robiť EKG, najmenej každých 6 mesiacov. Ak sa u pacientov liečených dronedarónom vyskytne permanentná AF, liečba dronedarónom sa musí ukončiť.

Pacienti, ktorí majú v anamnéze alebo aktuálne prítomné srdcové zlyhanie alebo systolickú dysfunkciu ľavej komory

Dronedarón je kontraindikovaný u pacientov v nestabilnom hemodynamickom stave, u pacientov, ktorí majú v anamnéze alebo aktuálne prítomné srdcové zlyhanie alebo systolickú dysfunkciu ľavej komory (pozri časť 4.3).

Pacientov je potrebné dôkladne sledovať, či nemajú príznaky kongestívneho srdcového zlyhania. Počas liečby dronedarónom boli spontánne hlásené udalosti nového alebo zhoršeného srdcového zlyhania. Pacientov treba poučiť, aby sa poradili s lekárom v prípade, že sa u nich rozvinú alebo ak pocítia prejavy alebo príznaky srdcového zlyhania, ako napríklad prírastok hmotnosti, ortostatický edém alebo zvýšené dýšanie. Ak sa vyskytne srdcové zlyhanie liečbu dronedarónom je nutné ukončiť. Pacientov treba vyšetrovať, či sa u nich počas liečby neobjaví systolická dysfunkcia ľavej komory. Ak sa objaví systolická dysfunkcia ľavej komory, liečba dronedarónom sa musí ukončiť.

Pacienti s ischemickou chorobou srdca

U pacientov s ischemickou chorobou srdca sa majú pravidelne monitorovať klinické prejavy srdcového zlyhania a EKG, aby sa odhalili skoré prejavy srdcového zlyhania.. Podľa ESC a ACC/AHA/HRS odporúčaní patrí dronedarón do skupiny IA u pacientov s paroxyzmálnou/perzistujúcou AF a ischemickou chorobou srdca.

Starší pacienti

U starších pacientov vo veku ≥ 75 rokov s viacerými komorbiditami sa majú pravidelne monitorovať klinické prejavy srdcového zlyhania a EKG (pozri časti 4.2 a 5.1).

Poškodenie pečene

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady hepatocelulárneho poškodenia pečene vrátane život ohrozujúceho zlyhávania pečene u pacientov užívajúcich dronedarón. Pred začatím liečby dronedarónom, potom po jednom týždni po začatí liečby a po jednom mesiaci po začatí liečby sa majú urobiť pečenné testy, ktoré treba opakovať každý mesiac počas 6 mesiacov, potom v 9. a 12. mesiaci a ďalej periodicky.

Ak je hladina ALT zvýšená na ≥ 3 -násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN), stanovenie hladiny je potrebné zopakovať v priebehu 48 až 72 hodín. Ak sa potvrdí, že hladina ALT je ≥ 3 -násobok ULN, liečba dronedarónom sa má ukončiť. Primerané vyšetrenia a dôkladné pozorovanie pacientov má pokračovať až dovtedy, kým hladina ALT nie je v referenčných hodnotách.

Pacienti majú okamžite nahlásiť svojmu lekárovi akékoľvek príznaky možného poškodenia pečene (ako pretrvávajúca novovzniknutá bolesť brucha, anorexia, nevoľnosť, vracanie, horúčka, malátnosť, únava, žltáčka, tmavý moč alebo svrbenie).

Liečba pri zvýšenej plazmatickej hladine kreatinínu

Pri dávke 400 mg dronedarónu dvakrát denne bolo u zdravých subjektov a u pacientov pozorované zvýšenie plazmatického kreatinínu (priemerný nárast 10 $\mu\text{mol/l}$). U väčšiny pacientov sa toto zvýšenie objavuje skoro po začatí liečby a rovnovážny stav sa dosahuje po 7 dňoch. Odporúča sa merať hodnoty plazmatického kreatinínu pred začatím liečby a na siedmy deň po začatí liečby dronedarónom. Ak sa zistí vzostup kreatinémie, sérový kreatinín sa musí opäť zmerať po ďalších siedmich dňoch. Ak sa nezistí ďalšie zvýšenie kreatinémie, táto hodnota sa musí použiť ako nový referenčný východiskový bod berúc do úvahy, že pri dronedaróne to možno očakávať. Ak zvyšovanie sérového kreatinínu ďalej pokračuje, treba zvážiť ďalšie vyšetrenia a ukončenie liečby. Vzostup kreatinémie nemusí nevyhnutne viesť k ukončeniu liečby ACE-inhibítormi alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II (ARBs).

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali prípady s väčším nárastom kreatinínu po začatí liečby dronedarónom. V niektorých prípadoch bolo hlásené zvýšenie dusíka močoviny v krvi možno kvôli hypoperfúzii, z ktorej sa sekundárne vyvinie kongestívne zlyhanie srdca CHF (pre-renálna azotémia). V takých prípadoch sa má liečba dronedarónom ukončiť (pozri časti 4.3 a 4.4). Odporúča sa periodické monitorovanie funkcie obličiek a v prípade potreby zvážiť ďalšie vyšetrenia.

Nerovnováha elektrolytov

Keďže u pacientov s hypokaliémiou môžu byť antiarytmiká neúčinné alebo arytmogénne, akýkoľvek deficit draslíka alebo horčíka sa musí pred začatím liečby dronedarónom a počas nej upraviť.

Predĺženie QT

Farmakologický účinok dronedarónu môže vyvolať stredne veľké predĺženie QTc podľa Bazettovho vzorca (približne 10 milisekúnd) v súvislosti s predĺženou repolarizáciou. Tieto zmeny súvisia s terapeutickým účinkom dronedarónu a nevyjadrujú toxicitu. Počas liečby sa odporúča sledovanie vrátane sledovania EKG (elektrokardiogram). Ak je QTc interval podľa Bazettovho vzorca ≥ 500 milisekúnd, liečbu dronedarónom je potrebné ukončiť (pozri časť 4.3).

Na základe klinickej skúsenosti má dronedarón nízky proarytmický účinok a preukázal pokles arytmickej smrti v štúdií ATHENA (pozri časť 5.1).

V špeciálnych situáciách, ako je napríklad súčasné používanie liekov podporujúcich arytmiu a/alebo poruchy elektrolytov (pozri časti 4.4 a 4.5) sa však proarytmické účinky môžu vyskytnúť.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy. Nástup dyspnoe alebo neproduktívneho kašľa môže byť spojený s pľúcnou toxicitou a pacientov je potrebné dôkladne klinicky vyšetriť. Ak sa pľúcna toxicita potvrdí, liečba sa musí ukončiť.

Interakcie (pozri časť 4.5)

Digoxín

Podávanie dronedarónu pacientom užívajúcim digoxín spôsobuje zvýšenie plazmatickej koncentrácie digoxínu a teda zvýrazní príznaky a prejavy spojené s toxicitou digoxínu. Odporúča sa klinické sledovanie, EKG a biologické sledovanie a dávka digoxínu sa musí znížiť na polovicu. Taktiež je možný synergický účinok na tepovú frekvenciu srdca a atrioventrikulárne vedenie.

Betablokátory a antagonisty kalcia

Súbežné podávanie betablokátorov alebo antagonistov kalcia s depresívnym účinkom na sinusový a atrioventrikulárny uzol je potrebné robiť s opatnosťou. Liečba týmito liekmi sa má začínať s nízkymi dávkami a titrácia na vyššie dávky sa musí robiť len po vyhodnotení EKG. U pacientov, ktorí v čase začatia liečby dronedarónom už užívajú antagonisty kalcia alebo betablokátory, sa musí urobiť EKG a v prípade potreby dávku upraviť.

Antagonisty vitamínu K

Pacientov je potrebné liečiť vhodnou antikoagulačnou liečbou v súlade s klinickými AF odporúčaniami. Po začatí liečby dronedarónom u pacientov užívajúcich antagonisty vitamínu K v súlade s ich SPC je nutné dôkladne sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR).

Silné induktory CYP3A4

Silné induktory CYP3A4 ako je rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný sa neodporúčajú.

Statíny

Pri statínoch je potrebná opatnosť. Musí sa zväžiť nižšia úvodná dávka a udržiavacie dávky statínov a musia sa monitorovať klinické prejavy muskulárnej toxicity.

Grapefruitová šťava

Pacienti musia byť upozornení na to, aby počas liečby dronedarónom nekonzumovali nápoje obsahujúce grapefruitovú šťavu.

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Dronedarón sa primárne metabolizuje CYP 3A4 (pozri časť 5.2). Preto majú inhibítory a induktory CYP 3A4 potenciál interakcií s dronedarónom. Dronedarón je stredne silný inhibítor CYP 3A4, mierny inhibítor CYP 2D6 a silný inhibítor P-glykoproteínov (P-gp). Z toho dôvodu má dronedarón potenciál interakcií s liekmi, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínov, CYP 3A4 alebo CYP 2D6. Preukázalo sa, že dronedarón a/alebo jeho metabolity inhibujú aj transport proteínov skupín organického aniónového transportéru (OAT), organického anión transportujúceho polypeptidu (OATP) a organického kationového transportéru (OCT) *in vitro*. Dronedarón nemá významný potenciál inhibície CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 a CYP 2B6. Potenciálne farmakodynamické interakcie možno tiež očakávať s betablokátormi, antagonistami kalcia a digitálisom.

Lieky indukujúce torsades de pointes

Lieky indukujúce *torsades de pointes* ako napríklad fenotiazíny, cisaprid, bepridil, tricyklické antidepresíva, niektoré perorálne makrolidy (ako je erytromycín), terfenadín a antiarytmiká skupiny I a III, sú kontraindikované pre potenciálne riziko proarytmie (pozri časť 4.3). U pacientov, ktorí v čase začatia liečby dronedarónom už užívajú betablokátory, sa musí urobiť EKG, a ak je to potrebné, dávka betablokátora sa má upraviť (pozri časť 4.4). Odporúča sa klinické sledovanie, EKG a biologické sledovanie, a dávka digoxínu sa musí znížiť na polovicu (pozri časť 4.4).

Účinnok iných liekov na dronedarón

Silné inhibítory CYP 3A4

Opakované dávky 200 mg ketokonazolu denne mali za následok 17-násobný vzostup expozície dronedarónu. Preto je súčasné užívanie ketokonazolu ako aj ďalších silných inhibítorov CYP 3A4, ako je itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol, ritonavir, telitromycín, klaritromycín alebo nefazodón, kontraindikované (pozri časť 4.3).

Stredne silné/slabé inhibítory CYP 3A4

Erytromycín

Erytromycín ako perorálny makrolid môže indukovať *torsades de pointes*, a preto je kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Opakované dávky erytromycínu (500 mg trikrát denne počas 10 dní) mali za následok zvýšenie expozície dronedarónom v rovnovážnom stave o 3,8-násobok.

Antagonisty kalcia

Antagonisty kalcia, diltiazem a verapamil, sú substráty a/alebo stredne silné inhibítory CYP 3A4.

Okrem toho verapamil a diltiazem majú pre svoju schopnosť znižovať tepovú frekvenciu srdca potenciál interakcie s dronedarónom z farmakodynamického hľadiska.

Opakované dávky diltiazemu (240 mg dvakrát denne) mali za následok vzostup expozície dronedarónu o 1,7-násobok, verapamilu (240 mg jedenkrát denne) o 1,4-násobok a nifedipínu (20 mg dvakrát denne) 1,2-násobok. Expozícia antagonistov kalcia bola taktiež zvýšená dronedarónom (400 mg dvakrát denne) (verapamil o 1,4-násobok a nifedipín o 1,5-násobok). V klinických štúdiách dostávalo 13 % pacientov liečbu antagonistami kalcia súčasne s dronedarónom. Nezaznamenalo sa žiadne zvýšené riziko hypotenzie, bradykardie ani srdcového zlyhania.

Celkovo vzhľadom na farmakokinetické interakcie a možné farmakodynamické interakcie sa majú antagonisty kalcia s depresívnym účinkom na sínusový a atrioventrikulárny uzol, ako je napríklad verapamil a diltiazem v spojení s dronedarónom užívať s opatrnosťou. Liečba týmito liekmi sa musí začať s nízkou dávkou a titráciu dávky je potrebné robiť až po vyhodnotení EKG. U pacientov, ktorí v čase začatia liečby dronedarónom sa už liečia antagonistami kalcia, sa musí urobiť EKG a v prípade potreby upraviť ich dávka. (pozri časť 4.4).

Ďalšie stredne silné/slabé inhibítory CYP 3A4

Je pravdepodobné, že iné stredne silné inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu dronedarónu.

Induktory CYP 3A4

Rifampicín (600 mg jedenkrát denne) znižoval expozíciu dronedarónu o 80 % pričom expozícia jeho aktívneho metabolitu sa významne nemenila. Súčasné podávanie rifampicínu a ďalších silných induktorov CYP 3A4, ako je napríklad fenobarbital, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný sa neodporúča, keďže znižujú expozíciu dronedarónu.

Inhibítory MAO

V štúdií *in vitro* MAO prispievali k metabolizmu aktívneho metabolitu dronedarónu. Klinická relevancia tohto pozorovania nie je známa (pozri časti 4.4 a 5.2).

Účinnok dronedarónu na iné lieky

Interakcia s liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP 3A4

Dabigatrán

Keď sa podával dabigatrán etexilát 150 mg jedenkrát denne súbežne s dronedarónom 400 mg dvakrát denne, zvýšila sa u dabigatránu AUC₀₋₂₄ o 100 % a C_{max} o 70 %, v uvedenom poradí. K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom podávaní týchto liekov pacientom s AF. Ich súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Statíny

Dronedarón môže zvýšiť expozíciu statínov, ktoré sú substrátmi CYP 3A4 a/alebo P-glykoproteínov. Dronedarón (400 mg dvakrát denne) zvyšuje expozíciu simvastatínu o 4-násobok a kyseliny simvastatínovej o 2-násobok. Predpokladá sa, že dronedarón môže taktiež zvyšovať expozíciu lovastatínu v rovnakom rozsahu ako u kyseliny simvastatínovej. Slabá interakcia bola medzi dronedarónom a atorvastatínom (mala za následok v priemere 1,7-násobné zvýšenie expozície atorvastatínom). Slabá interakcia bola medzi dronedarónom a statínmi transportovanými OATP, ako je rosuvastatín (mala za následok v priemere 1,4-násobné zvýšenie expozície rosuvastatínom). V klinických štúdiách, kde bol dronedarón podávaný súčasne so statínmi metabolizujúcimi sa CYP 3A4, neboli preukázané žiadne problémy súvisiace s bezpečnosťou. Napriek tomu sa zaznamenali spontánne hlásenia prípadov rabdomyolýzy pri podávaní dronedarónu v kombinácii so statínom (najmä simvastatínom). Pri súbežnom užívaní dronedarónu so statínmi je preto potrebná opatrnosť. Najnižšia úvodná dávka a udržiavacie dávky statínov sa majú zväziť podľa odporúčaní uvedených v informácii o konkrétnom statíne a pacienti majú byť monitorovaní pre klinické príznaky muskulárnej toxicity (pozri časť 4.4).

Antagonisty kalcia

Pôsobenie dronedarónu na antagonistov kalcia je uvedené vyššie (pozri časť 4.4).

Imunosupresíva

Dronedarón môže zvýšiť plazmatické koncentrácie imunosupresív (takrolimus, sirolimus, everolimus a cyklosporín). V prípade súčasnej liečby spolu s dronedarónom sa odporúča monitorovanie ich plazmatických koncentrácií a vhodná úprava dávok.

Perorálne kontraceptíva

U zdravých jedincov, ktorí užívali dronedarón (800 mg dvakrát denne) súčasne s perorálnymi kontraceptívami, sa nepozoroval žiadny pokles etinylestradiolu a levonorgestrelu.

Interakcia s liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP 2D6

Betablokátory

Pred začatím liečby dronedarónom sa musí ukončiť podávanie sotalolu (pozri časti 4.2 a 4.3). Betablokátory, ktoré sa metabolizujú CYP 2D6, môžu mať expozíciu zvýšenú vplyvom dronedarónu. Okrem toho majú betablokátory potenciál interakcie s dronedarónom aj z farmakodynamického hľadiska. Dronedarón 800 mg denne zvyšoval expozíciu metoprololu o 1,6-násobok a propranololu o 1,3-násobok (t.j. oveľa menej ako je 6-násobný rozdiel pozorovaný medzi slabými a silnými metabolizérmi CYP 2D6). V klinických štúdiách, kde sa dronedarón podával v kombinácii s betablokátormi, sa častejšie pozorovala bradykardia.

Pri súčasnom užívaní betablokátorov s dronedarónom je potrebná opatrnosť kvôli farmakokinetickým interakciám a možným farmakodynamickým interakciám. Liečba týmito liekmi sa musí začať s nízkou dávkou a titráciu dávky je potrebné robiť až po vyhodnotení EKG. U pacientov, ktorí v čase začatia liečby dronedarónom už užívajú betablokátory, sa musí urobiť EKG a v prípade potreby sa musí ich dávka upraviť (pozri časť 4.4).

Antidepresíva

Keďže je dronedarón slabý inhibítor CYP 2D6 u ľudí, predpokladá sa, že jeho pôsobenie na antidepresíva metabolizované prostredníctvom CYP 2D6 je obmedzené.

Interakcia s P-gp substrátom

Digoxín

Dronedarón (400 mg dvakrát denne) zvyšoval expozíciu digoxínu o 2,5-násobok inhibíciou transportéru P-gp. Digitális má potenciál interakcie s dronedarónom aj z farmakodynamického hľadiska. Je možný synergický účinok na tepovú frekvenciu srdca a atrioventrikulárne vedenie. V klinických štúdiách, kde bol dronedarón súčasne podávaný s digitálisom, bola pozorovaná zvýšená hladina digitálistu a/alebo gastrointestinálne poruchy indikujúce digitálistovú toxicitu. Dávka digoxínu sa musí zredukovať približne o 50%, sérová hladina digoxínu sa musí dôkladne monitorovať a odporúča sa klinické sledovanie a monitorovanie EKG.

Interakcia s liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP 3A4 a P-gp

Rivaroxabán

Dronedarón pravdepodobne zvyšuje expozíciu rivaroxabánu (CYP 3A4 a P-gp substrát) a súbežné užívanie tak môže zvýšiť riziko krvácania. Súbežné užívanie rivaroxabánu a dronedarónu sa neodporúča.

Apixabán

Dronedarón môže zvýšiť expozíciu apixabánu (CYP 3A4 a P-gp substrát). Pri súbežnom užívaní s látkami, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP 3A4 a P-gp, ako je dronedarón, sa úprava dávky apixabánu nevyžaduje.

Edoxabán

V štúdiách *in vivo* sa pri podávaní s dronedarónom zvýšila expozícia edoxabánu (CYP 3A4 a P-gp substrát). Dávka edoxabánu sa má znížiť v súlade s odporúčaniami schválenými pre edoxabán.

Interakcia s warfarínom a losartanom (substráty CYP 2C9)

Warfarín a iné antagonisty vitamínu K

Dronedarón (600 mg dvakrát denne) zvyšoval S-warfarín o 1,2-násobok bez zmeny u R-warfarínu a iba s 1,07-násobným nárastom International Normalised Ratio (INR). Avšak u pacientov užívajúcich perorálne antikoagulanciá bolo hlásené klinicky významné zvýšenie INR (≥ 5) obvykle v priebehu 1 týždňa po začatí liečby dronedarónom. Preto je nutné po začatí liečby dronedarónom u pacientov užívajúcich antagonisty vitamínu K podľa ich označenia dôkladne sledovať INR.

Losartan a iné antagonisty receptora pre angiotenzín II (ARBs)

Medzi dronedarónom a losartanom sa nepozorovali žiadne interakcie a interakcie medzi dronedarónom a inými ARBs sa neočakávajú.

Interakcia s teofylínom (substrát CYP 1A2)

Dronedarón 400 mg dvakrát denne nezvyšuje rovnovážny stav expozície teofylínu.

Interakcia s metformínom (substráty OCT1 a OCT2)

Medzi dronedarónom a metformínom (substráty OCT1 a OCT2) sa nepozorovala žiadna interakcia.

Interakcia s omeprazolom (substrát CYP 2C19)

Dronedarón nemá vplyv na farmakokinetiku omeprazolu, substrát CYP 2C19.

Interakcia s klopidogrelom

Dronedarón nemá vplyv na farmakokinetiku klopidogrelu a jeho aktívny metabolit.

Ďalšie informácie

Pantoprazol (40 mg jedenkrát denne), liek zvyšujúci žalúdočné pH bez akéhokoľvek účinku na cytochróm P450, nemal na farmakokinetiku dronedarónu významný vplyv.

Grapefruitová šťava (inhibitor CYP 3A4)

Opakované dávky 300 ml grapefruitovej šťavy trikrát denne mali za následok trojnásobné zvýšenie expozície dronedarónu. Preto pacienti musia byť upozorení, aby počas liečby dronedarónom vylúčili konzumáciu nápojov obsahujúcich grapefruitovú šťavu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku a gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití dronedarónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Multaq sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či dronedarón a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali vylučovanie dronedarónu a jeho metabolitov do mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Je potrebné prijať rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Multaqom, pričom treba zvažovať prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo, že by dronedarón zhoršoval fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Multaq nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môžu však ovplyvniť nežiaduce reakcie ako napríklad únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vyhodnotenie vplyvu prirodzených faktorov ako je pohlavie alebo vek na výskyt akýchkoľvek nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou preukázalo vplyv pohlavia (pacienti ženského pohlavia) na výskyt všetkých nežiaducich účinkov a na závažné nežiaduce účinky.

V klinických štúdiách sa zaznamenalo predčasné ukončenie liečby kvôli nežiaducim účinkom v 11,8 % u pacientov liečených dronedarónom a v 7,7 % v skupine s placebom. Najčastejším dôvodom pre ukončenie liečby dronedarónom boli gastrointestinálne poruchy (3,2 % pacientov oproti 1,8 % v skupine s placebom).

Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri dronedaróne v dávke 400 mg dvakrát denne v 5 štúdiách, boli hnačka (9 %), nevoľnosť (5 %) a vracanie (2 %), únava a asténia (7 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Bezpečnostný profil dronedarónu 400 mg dvakrát denne u pacientov s atriálnou fibriláciou (AF) alebo atriálnym flutterom (AFL) vychádza z 5 placebom kontrolovaných štúdií, v ktorých bolo randomizovaných celkovo 6 285 pacientov (3 282 pacientov dostávalo 400 mg dronedarónu dvakrát denne a 2 875 dostávalo placebo).

Priemerná expozícia v rámci štúdií bola 13 mesiacov. V štúdiu ATHENA bol maximálny follow-up 30 mesiacov. Niektoré nežiaduce reakcie sa zistili taktiež v rámci sledovania lieku po uvedení na trh. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému.

Definícia frekvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánového systému	Veľmi časté ($\square 1/10$)	Časté ($\square 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\square 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\square 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Poruchy imunitného systému				Anafylaktické reakcie vrátane angioedému
Poruchy nervového systému			Dysgeúzia	Ageúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kongestívne zlyhávanie srdca (pozri nižšie)	Bradykardia (pozri časti 4.3 a 4.4)		
Poruchy ciev				Vaskulitída vrátane leukocytoklastickej vaskulitídy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Intersticiálne ochorenie pľúc vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy (pozri nižšie)	

Trieda orgánového systému	Veľmi časté (□1/10)	Časté (□1/100 až <1/10)	Menej časté (□1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (□1/10 000 až <1/1 000)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka Vracanie Nevôľnosť Bolesti brucha Dyspepsia		
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormality pečeňových testov		Hepatoceleulárne poškodenie pečene vrátane život ohrozujúceho akútneho zlyhávania pečene (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka (vrátane generalizovanej, makulárnej, makulopapulárnej) Pruritus	Erytém (vrátane erytému a erytematóznej vyrážky) Ekzém Fotosenzitívna reakcia Alergická dermatitída Dermatitída	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava Asténia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi* Predĺženie QTc intervalu podľa Bazettovho vzorca #			

* ≥10% päť dní po začatí liečby (pozri časť 4.4)

>450 milisekúnd u mužov, >470 milisekúnd u žien (pozri časť 4.4)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kongestívne zlyhanie srdca

V 5 placebom kontrolovaných štúdiách sa vyskytlo kongestívne zlyhanie srdca (CHF) v skupine s dronedarónom v pomere, ktorý je porovnateľný s placebom (veľmi často, 11,2% oproti 10,9%). Tento pomer je treba brať do úvahy v kontexte základného zvýšeného výskytu CHF u pacientov s AF. Prípady CHF sa zaznamenali aj po uvedení lieku na trh (neznáma frekvencia) (pozri časť 4.4).

Intersticiálne ochorenie pľúc vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy

V 5 placebom kontrolovaných štúdiách malo pľúcne udalosti 0,6% pacientov v skupine s dronedarónom oproti 0,8% pacientov dostávajúcich placebo. Po uvedení na trh boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc vrátane pneumonitídy a pľúcnej fibrózy (frekvencia výskytu neznáma). Nejaký počet pacientov bol predtým vystavený účinku amiodarónu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sledujte srdcový rytmus pacienta a krvný tlak. Liečba má byť podporná a založená na príznakoch.

Nie je známe, či je možné dronedarón a/alebo jeho metabolity odstrániť z tela dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou alebo hemofiltráciou).

K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum. Pri predávkovaní je potrebná podporná liečba a liečba na zmiernenie príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, antiarytmiká skupina III, ATC kód: C01BD07

Mechanizmus účinku

U zvierat dronedarón zabraňuje atriálnej fibrilácii alebo obnovuje normálny sínusový rytmus v závislosti od použitého modelu. V niekoľkých zvieracích modeloch zabraňuje taktiež ventrikulárnej tachykardii a ventrikulárnej fibrilácii. Tieto účinky najpravdepodobnejšie vyplývajú z jeho elektrofyziológických vlastností patriacich do všetkých štyroch skupín podľa klasifikácie Vaughan-Williamsa. Dronedarón je multikanálový blokátor inhibujúci káliové kanály (vrátane IK(Ach), IKur, IKr, IKs) a teda predlžujúci akčný potenciál srdca a refraktérne periódy (skupina III). Taktiež inhibuje nátriové kanály (skupina Ib) a kalciové kanály (skupina IV). Nekompetitívne antagonizuje adrenergné účinky (skupina II).

Farmakodynamické účinky

U zvieracích modeloch dronedarón znižuje tepovú frekvenciu srdca. Predlžuje dĺžku Wenckebachovho cyklu a AH-, PQ-, QT- interval; má nevýznamný účinok alebo slabo predlžuje QTc-interval so žiadnou zmenou v HV- a QRS-intervale. Predlžuje efektívne refraktérne periódy (ERP) predsieni, atrioventrikulárneho uzla a komorové ERP boli mierne predĺžené s minimálnym stupňom reverznej frekvenčnej závislosti.

Dronedarón znižuje artériový krvný tlak a kontraktilitu myokardu (dP/dt max), pričom sa nemení ejekčná frakcia ľavej komory a znižuje spotrebu kyslíka myokardom.

Dronedarón má vazodilatačné vlastnosti v koronárnych artériách (súvisiacu s aktiváciou dráhy oxidu dusnatého) a v periférnych artériách.

Dronedarón preukazuje nepriame antiadrenergné účinky a parciálny antagonizmus voči adrenergnej stimulácii. Znižuje alfa-adrenergnú odpoveď krvného tlaku na adrenalin a beta1 a beta2 odpovede na izoproterenol.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Redukcia rizika hospitalizácií súvisiacich s AF

Účinnosť dronedarónu pri redukcii rizika hospitalizácie súvisiacej s AF bola preukázaná u pacientov s AF alebo s anamnézou AF a prídavnými rizikovými faktormi v multicentrickej, multinárodnej, dvojito zaslepanej, randomizovanej a placebom kontrolovanej štúdií ATHENA.

Pacienti mali aspoň jeden rizikový faktor (vrátane veku, hypertenzie, diabetu, prekonanej mozgovocievnej príhody, priemeru ľavej predsene ≥ 50 mm alebo LVEF $< 0,40$) spolu s AF/AFL a sínusovým rytmom, pričom obidva boli zaznamenané v priebehu posledných 6 mesiacov. Pacienti, ktorí dostávali amiodarón v priebehu 4 týždňov pred randomizáciou, neboli zaradení. Pacienti mohli mať AF/AFL alebo sínusový rytmus po spontánnej konverzii alebo po liečbe.

Štyritisícšesťstodvadsaťosem (4628) pacientov bolo randomizovaných a liečených maximálne do 30 mesiacov (medián sledovania: 22 mesiacov) buď dronedarónom 400 mg dvakrát denne (2301 pacientov) alebo placebom (2327 pacientov) ako prídavok ku konvenčnej liečbe vrátane betablokátorov (71 %), ACE inhibítorov alebo antagonistov receptora angiotenzín II ARBs (69 %) digitálistu (14 %), antagonistov kalcia (14 %), statínov (39 %), perorálnych antikoagulancií (60 %), dlhodobej protidoštičkovej liečby (6 %) a/alebo diuretik (54 %).

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bol čas do prvej hospitalizácie z kardiovaskulárnych dôvodov alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

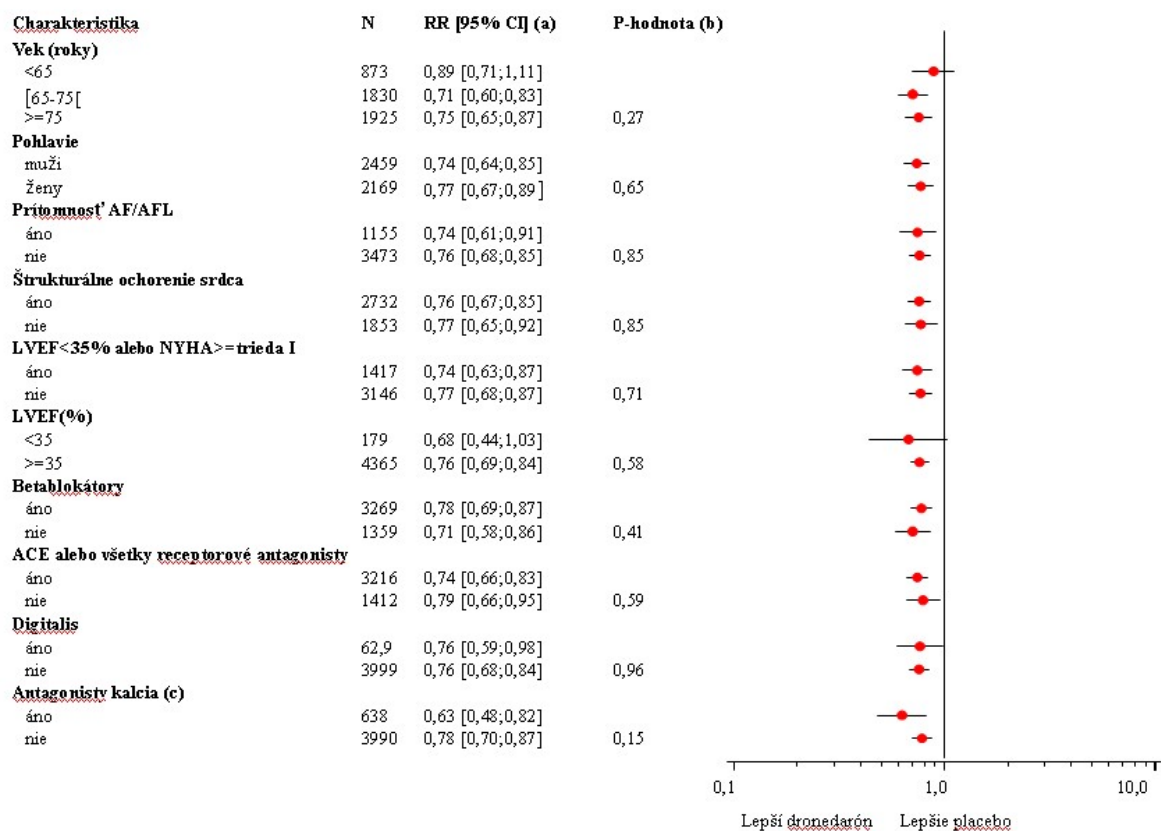
Vek pacientov bol od 23 do 97 rokov a 42 % pacientov bolo vo veku nad 75 rokov. Štyridsaťsedem percent (47 %) bolo ženského pohlavia a väčšina bola bielej rasy (89 %).

Väčšina pacientov mala hypertenziu (86 %) a štrukturálne zmeny srdca (60 %) (vrátane ischemickej choroby srdca: 30 %; kongestívneho srdcového zlyhania (CHF): 30 %; LVEF < 45 %: 12 %). Dvadsaťpäť percent (25 %) pacientov malo na začiatku štúdie AF.

Dronedarón znižoval výskyt kardiovaskulárnej hospitalizácie alebo smrti z akejkoľvek príčiny o 24,2 % v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$).

Redukcia kardiovaskulárnej hospitalizácie alebo smrti z akejkoľvek príčiny bola konzistentná vo všetkých podskupinách bez ohľadu na základnú charakteristiku alebo medikáciu (ACE inhibítory alebo antagonisty receptora angiotenzín II (ARBs); betablokátory, digitálistu, statíny, antagonisty kalcia, diuretiká) (pozri obrázok 1).

Obrázok 1 – Relatívne riziko (dronedarón 400 mg dvakrát denne oproti placebo) prvá kardiovaskulárna hospitalizácia alebo smrť z akejkoľvek príčiny.



a stanovené z modelu Cox regresie modelu

b P-hodnota interakcie medzi bazálnymi charakteristikami a liečbou založenou na modele Cox regresie

c antagonisy kalcia s účinkami znižujúcimi tepovú frekvenciu srdca obmedzené na diltiazem, verapamil a bepridil

Podobné výsledky sa získali pri výskyte kardiovaskulárnej hospitalizácie so znížením rizika o 25,5 % ($p < 0,0001$).

Počas trvania štúdie bol počet smrteľných príčin v skupine s dronedarónom (116/2 301) porovnateľný so skupinou s placebom (139/2 327).

Udržiavanie sínusového rytmu

V štúdiách EURIDIS a ADONIS bolo randomizovaných celkovo 1237 ambulantných pacientov s predošlou epizódou AF alebo AFL, liečených buď dronedarónom 400 mg dvakrát denne ($n = 828$) alebo placebom ($n = 409$) popri konvenčnej liečbe (vrátane perorálnych antikoagulancií, betablokátorov, ACE inhibítorov alebo antagonistov receptora angiotenzín II (ARBs), dlhodobej protidoštičkovej liečby, diuretík, statínov, digitálistu a antagonistov kalcia). Pacienti mali aspoň raz epizódu AF/AFL zdokumentovanú na EKG v priebehu posledných 3 mesiacov a mali sínusový rytmus najmenej jednu hodinu, čas sledovania bol 12 mesiacov. U pacientov užívajúcich amiodarón sa robilo EKG približne 4 hodiny po prvom podaní na overenie dobrej tolerability. Iné antiarytmiká sa museli vysadiť najmenej na dobu zodpovedajúcu 5 plazmatickým polčasom pred prvým podaním. Vekový rozsah pacientov bol od 20 do 88 rokov s prevahou pacientov bielej rasy (97 %) a mužského pohlavia (69 %). Najčastejšie komorbidity boli hypertenzia (56,8 %) a štrukturálne zmeny srdca (41,5 %) vrátane ischemickej choroby srdca (21,8 %).

Podľa údajov získaných zo štúdií EURIDIS a ADONIS ako aj z jednotlivých skúšaní dronedarón konzistentne oddialil čas do prvého opätovného výskytu AF/AFL (primárny koncový ukazovateľ). Dronedarón znižoval riziko prvého opätovného výskytu AF/AFL počas 12 mesačného sledovaného časového obdobia o 25 % v porovnaní s placebom ($p = 0,00007$). Priemerný čas od randomizácie do prvého opätovného výskytu AF/AFL v skupine s dronedarónom bol 116 dní, t.j. 2,2-násobok v porovnaní so skupinou s placebom (53 dní).

Štúdia DIONYSOS porovnávala účinnosť a bezpečnosť dronedarónu (400 mg dvakrát denne) oproti amiodarónu (600 mg denne počas 28 dní, potom 200 mg denne) po dobu 6 mesiacov. Celkovo bolo randomizovaných 504 pacientov so zdokumentovanou AF, 249 dostávalo dronedarón a 255 dostávalo amiodarón. Vek pacientov sa pohyboval v rozmedzí od 28 do 90 rokov, 49 % bolo starších ako 65 rokov. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa pre účinnosť definovaného ako prvý opätovný výskyt AF alebo predčasné ukončenie užívania skúšaného lieku pre intoleranciu alebo nedostatočnú účinnosť za 12 mesiacov bol 75 % v skupine s dronedarónom a 59 % v skupine s amiodarónom (hazard ratio=1,59, log-rank p -hodnota $< 0,0001$). Opätovný výskyt AF bol 63,5 % v skupine s dronedarónom oproti 42 % v skupine s amiodarónom. Opätovný výskyt AF (vrátane absencie konverzie) bol častejší v skupine s dronedarónom, kým predčasné ukončenie užívania skúšaného lieku pre intoleranciu bol častejší v skupine s amiodarónom. Výskyt hlavného koncového ukazovateľa pre bezpečnosť definovaného ako výskyt tyroidných, pečenej, pľúcnych, neurologických, kožných, zrakových alebo gastrointestinálnych udalostí alebo predčasné ukončenie užívania skúšaného lieku po akejkoľvek nežiaducej udalosti bol nižší o 20 % v skupine s dronedarónom v porovnaní so skupinou s amiodarónom ($p=0,129$). Toto zníženie bolo spôsobené tým, že sa vyskytlo signifikantne menej tyroidných a neurologických udalostí s tendenciou k menšiemu výskytu kožných a očných udalostí a menším počtom predčasne ukončeného užívania skúšaného lieku v porovnaní so skupinou s amiodarónom.

Viac gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, najmä hnačky, sa pozorovalo v skupine s dronedarónom (12,9 % oproti 5,1 %).

Pacienti s príznakmi srdcového zlyhania v pokoji alebo pri minimálnej námahe v priebehu predchádzajúceho mesiaca alebo pacienti hospitalizovaní z dôvodu srdcového zlyhania počas predchádzajúceho mesiaca

V štúdií ANDROMEDA bolo 627 pacientov s dysfunkciou ľavej komory, hospitalizovaných pre nové alebo zhoršené srdcové zlyhanie, ktorí mali najmenej jednu epizódu sťaženého dýchania pri minimálnej námahe alebo v pokoji (podľa klasifikácie NYHA skupina III alebo IV) alebo paroxyzmálnu nočnú dýchavicu v priebehu jedného mesiaca pred hospitalizáciou. Vek pacientov sa pohyboval v rozmedzí od 27 do 96 rokov, 68 % bolo starších ako 65 rokov. Štúdia bola predčasne

ukončená pre zistenú nerovnováhu úmrtí v skupine s dronedarónom [n = 25 oproti 12 (placebo), p = 0,027] (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s permanentnou atriálnou fibriláciou

Randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia PALLAS skúmala klinický prínos dronedarónu v dávke 400 mg dvakrát denne pridanej k štandardnej liečbe u pacientov s permanentnou atriálnou fibriláciou a ďalšími rizikovými faktormi (pacienti s kongestívnym zlyhaním srdca ~ 69 %, ischemickou chorobou srdca ~ 41 %, predchádzajúcou mozgovou príhodou alebo TIA ~ 27 %; LVEF ≤ 40 % ~ 20,7 % a pacienti ≥ 75 rokov s hypertenziou a diabetom ~ 18 %). Štúdia bola predčasne ukončená po randomizácii 3 149 pacientov (placebo=1577; dronedarón=1572) pre významný nárast srdcových zlyhaní (placebo=33; dronedarón=80; HR=2,49 (1,66-3,74)); mozgových príhod [placebo=8; dronedarón=17; HR= 2,14 (0,92-4,96)] a úmrtí z kardiovaskulárnych príčin [placebo=6; dronedarón=15; HR= 2,53 (0,98-6,53)] (pozri časti 4.3 a 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom užití v stave nasýtenia sa dronedarón dobre vstrebáva (najmenej 70 %). Avšak absolútna biologická dostupnosť dronedarónu z dôvodu presystémového prvého priechodu pečeňou ("first pass metabolism") je 15 % (ak sa podáva s jedlom). Pri súčasnej konzumácii jedla sa zvyšuje biologická dostupnosť dronedarónu v priemere o 2 až 4-násobok. Po perorálnom podaní v stave nasýtenia sa dosahuje maximálna plazmatická koncentrácia dronedarónu a hlavného cirkulujúceho aktívneho metabolitu (N-debutylu) v priebehu 3 až 6 hodín. Po opakovanom podaní 400 mg dvakrát denne sa dosahuje rovnovážny stav v priebehu 4 až 8 dní liečby a priemerný pomer akumulácie pre dronedarón sa pohybuje v rozsahu od 2,6 do 4,5. Priemerná koncentrácia dronedarónu v rovnovážnom stave C_{max} je 84-147 ng/ml a expozícia hlavného metabolitu N-debutylu je podobná ako u materskej zľúčeniny. Farmakokinetika dronedarónu a jeho hlavného metabolitu N-debutylu sa mierne odchyľuje od dávkovej proporcionality: 2-násobné zvýšenie dávky sa prejaví v približne 2,5- až 3,0-násobnom zvýšení C_{max} a AUC.

Distribúcia

Viazanie dronedarónu a jeho hlavného metabolitu N-debutylu na proteíny v plazme *in vitro* je 99,7 % v prípade dronedarónu a 98,5 % v prípade N-debutylu a nie je nasýtitelné. Obidve zľúčeniny sa viažu najmä na albumín. Po intravenóznom (IV) podaní sa distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) pohybuje v rozsahu 1200 až 1400 l.

Biotransformácia

Dronedarón sa extenzívne metabolizuje, najmä CYP 3A4 (pozri časť 4.5). Hlavnú metabolickú dráhu predstavuje N-debutylácia, čím vzniká hlavný cirkulujúci aktívny metabolit, potom dochádza k oxidácii, oxidačnej deaminácii s tvorbou neaktívneho metabolitu kyseliny propiónovej, nasleduje oxidácia a priama oxidácia. Monoaminoxidázy čiastočne prispievajú k metabolizmu aktívneho metabolitu dronedarónu (pozri časť 4.5).

Metabolit N-debutyl vykazuje farmakodynamickú aktivitu, ale je 3 až 10-krát menej účinný ako dronedarón. Tento metabolit prispieva k farmakologickej aktivite dronedarónu u ľudí.

Eliminácia

Po perorálnom podaní sa približne 6 % označenej dávky vylučuje močom najmä vo forme metabolitov (nezmenená materská zlúčenina v moči nebola) a 84 % sa vylučuje stolicou najmä vo forme metabolitov. Po intravenóznom podaní sa klírens dronedarónu v plazme pohybuje v rozsahu od 130 do 150 l/h. Terminálny polčas eliminácie dronedarónu je približne 25-30 hodín a jeho metabolitu N-debutylu približne 20-25 hodín. U pacientov sa dronedarón a jeho metabolity úplne vylučujú z plazmy v priebehu 2 týždňov po ukončení liečby dávkami 400 mg dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika dronedarónu u pacientov s AF je konzistentná ako u zdravých jedincov. Faktory ovplyvňujúce farmakokinetiku dronedarónu sú pohlavie, vek a hmotnosť. Každý z týchto faktorov má na dronedarón obmedzený vplyv.

Pohlavie

U žien je expozícia dronedarónu a jeho metabolitu N-debutylu v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia v priemere 1,3 až 1,9-násobne vyššia.

Starší pacienti

Z celkového počtu jedincov v klinických štúdiách s dronedarónom bolo 73 % vo veku 65 rokov a viac a 34 % bolo vo veku 75 rokov a viac. U pacientov vo veku 65 rokov a viac bola expozícia dronedarónu v porovnaní s pacientmi vo veku do 65 rokov o 23 % vyššia.

Porucha funkcia pečene

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je expozícia voľného dronedarónu zvýšená o 2-násobok. Priemerná expozícia metabolitu N-debutylu je znížená o 47 % (pozri časť 4.2). Účinok závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku sa nevyhodnocoval (pozri časť 4.3).

Porucha funkcia obličiek

Účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dronedarónu sa v špecifickej štúdií neskúmal. Neočakáva sa, že by porucha funkcie obličiek menila farmakokinetiku dronedarónu, pretože močom sa dronedarón v nezmenenej forme nevylučuje a vo forme metabolitov sa vylúčilo močom iba približne 6 % dávky (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe výsledkov mikronukleárneho testu na myšiach *in vivo* a štyroch testov *in vitro* dronedarón nemá žiadne genotoxické účinky.

V dvojročných štúdiách perorálnej karcinogenity najvyššia dávka dronedarónu podávaného 24 mesiacov bola 70 mg/kg/deň u potkanov a 300 mg/kg/deň u myší.

Pozoroval sa zvýšený výskyt tumorov prsnej žľazy u samíc myší, histiocytové sarkómy u myší a hemangiómy v mezenterických lymfatických uzlinách u potkanov, všetko len pri najvyššej skúmanej dávke (zodpovedá expozícii o 5 až 10-krát vyššej ako je expozícia terapeutickú dávku u ľudí). Hemangiómy nie sú prekanceróznymi zmenami a netransformujú sa na malígne hemangiokarcinómy ani u zvierat ani u človeka. Žiadne z uvedených pozorovaní sa nepovažuje za relevantné pre ľudí.

V štúdiách chronickej toxicity sa pozorovala mierna a reverzibilná fosfolipidóza (akumulácia penových makrofágov) v mezenterických lymfatických uzlinách hlavne u potkanov. Tento účinok sa považuje za druho špecifický a pre ľudí nerelevantný.

Dronedarón vo vysokých dávkach má u potkanov výrazné účinky na embryo-fetálny vývoj ako napríklad zvýšené postimplantačné straty, zníženie hmotnosti plodu a placenty a externé, viscerálne a kostrové malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza (E464)
kukuričný škrob
kros повідón (E1202)
poloxamér 407
monohydrát laktózy,
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearan horečnatý (E572)

Obalová vrstva tablety

hypromelóza (E464)
makrogol 6000
oxid titaničitý (E171)
karnaubský vosk (E903)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- Nepriehľadné PVC/Al blistre v balení po 20, 50 a 60 filmom obalených tabliet.
- Nepriehľadné PVC/Al perforované blistre s jednotlivými dávkami v baleniach po 100 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/591/001 – škatuľky obsahujúce 20 filmom obalených tabliet
EU/1/09/591/002 - škatuľky obsahujúce 50 filmom obalených tabliet
EU/1/09/591/003 - škatuľky obsahujúce 60 filmom obalených tabliet
EU/1/09/591/004 – škatuľky obsahujúce 100 x 1 filmom obalená tableta

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby odborníci v zdravotnej starostlivosti oprávnení predpisovať alebo vydávať Multaq mali k dispozícii alebo mali prístup k najaktuálnejšej verzii SPC a príručke pre lekára.

Obsah a formát príručky pre lekára spolu s plánom komunikácie a distribúcie musí byť pred distribuovaním odsúhlasený národnou kompetentnou autoritou v každom členskom štáte.

Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík sa zaoberajú

nasledujúcimi rizikami:

- Srdcové zlyhanie (vrátane použitia u pacientov s nestabilným hemodynamickým stavom s anamnézou alebo aktuálne prítomným srdcovým zlyhaním alebo systolickou dysfunkciou ľavej komory a pre-renálnou azotémiou)
- Použitie u permanentnej atriálnej fibrilácie s trvaním AF \geq 6 mesiacov (alebo je trvanie neznáme) a lekár už nemá v úmysle pokúsiť sa o obnovenie sínusového rytmu
- Pulmonálno- intersticiálne pľúcne ochorenie (ILD)
- Hepatotoxicita

Edukáčnym materiálom je príručka pre lekára určená na:

- Vyšetrenie pacientov pred začatím liečby
 - Kontraindikácia je permanentná atriálna fibrilácia
 - Kontraindikácia je anamnéza alebo aktuálne prítomné srdcové zlyhanie alebo systolická dysfunkcia ľavej komory (LVSD)
 - Prevencia liekových interakcií
 - Pečeňová, pľúcna a obličková bezpečnosť použitia
- Monitorovanie pacientov počas liečby a ukončenia liečby dronedarónom ak je to potrebné
 - EKG
 - Srdcové klinické symptómy
 - Lieková interakcia
 - Pečeňové, pľúcne, koagulačné a renálne funkčné testy
- Poučenie pacientov o použití tohto lieku
 - Vzdelávať pacientov o symptómoch
 - Povzbudzovať farmakovigilančné hlásenie

Príručka pre lekára musí obsahovať informáciu, ktorá pomôže lekárovi posúdiť, či je pacient spôsobilý na liečbu Multaqom a či pacient spĺňa kritériá podľa informácií pre predpisovanie (SPC).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Multaq 400 mg filmom obalené tablety
dronedarón

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 400 mg dronedarónu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje: laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100x1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/591/001 20 filmom obalených tabliet
EU/1/09/591/002 50 filmom obalených tabliet
EU/1/09/591/003 60 filmom obalených tabliet
EU/1/09/591/004 100x1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže
Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Multaq 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Multaq 400 mg tablety
dronedarón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže
Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Multaq 400 mg filmom obalené tablety dronedarón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Multaq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Multaq
3. Ako užívať Multaq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Multaq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Multaq a na čo sa používa

Multaq obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva dronedarón. Patrí do skupiny liekov nazývajúcich sa antiarytmiká, ktoré pomáhajú regulovať tep srdca.

Multaq sa používa vtedy, ak máte problémy so srdcovým rytmom (srdce vám bije nepravidelne - fibrilácia predsieni srdca) a spontánne alebo liečbou, ktorá sa nazýva kardioverzia, ktorou vám menili srdcový rytmus na normálny.

Multaq predchádza opakovaniu vašich problémov s nepravidelným srdcovým rytmom. Multaq sa používa len u dospelých.

Predtým, ako vám lekár predpíše Multaq, zváži všetky dostupné možnosti liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Multaq

Neužívajte Multaq

- ak ste alergický na dronedarón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte problémy so srdcovými nervami (srdcová blokáda). Srdce vám môže biť veľmi pomaly alebo môžete cítiť závraty. Ak máte z tohto dôvodu kardiostimulátor, môžete užívať Multaq,
- ak máte veľmi pomalý tep srdca (menej ako 50 úderov za minútu),
- ak máte podľa záznamu EKG (elektrokardiogram) problém, ktorý sa nazýva “predĺžený upravený QT interval” (tento interval je väčší ako 500 milisekúnd),
- ak máte ten typ fibrilácie predsieni (atriálnej fibrilácie), ktorá sa nazýva permanentná atriálna fibrilácia (AF). V prípade permanentnej AF je AF prítomná dlhodobo (najmenej 6 mesiacov) a rozhodlo sa nemeniť srdcový rytmus na atriálny normálny rytmus pomocou liečby, ktorá sa nazýva kardioverzia,
- ak máte nestabilný krvný tlak (poklesy), čo môže viesť k nedostatočnému prietoku arteriálnej krvi do orgánov,

- ak máte alebo ste mali problém s tým, že vaše srdce nedokáže pumpovať krv do tela tak, ako by malo (stav, ktorý sa nazýva srdcové zlyhanie). Môžete mať opuchnuté členky alebo celé nohy, ťažkosti s dýchaním, keď ležíte alebo keď spíte, alebo sa vám ťažko dýcha, keď sa pohybujete,
- ak je percento krvi, ktorá opúšťa srdce pri každom jeho zmrštení, príliš nízke (stav, ktorý sa nazýva dysfunkcia ľavej komory),
- ak ste predtým užívali amiodarón (iné antiarytmikum) a mali ste problémy s pľúcami alebo s pečeňou,
- ak užívate lieky proti infekcii (vrátane hubových infekcií alebo AIDS), lieky proti alergii, lieky pri problémoch s tepom srdca, lieky proti depresii, po transplantácii (pozri časť nižšie pod názvom „Iné lieky a Multaq“). Nájdete tam podrobnejšie informácie o tom, ktoré lieky nemôžete užívať súčasne s Multaqom),
- ak máte závažné problémy s pečeňou,
- ak máte závažné problémy s obličkami,
- ak užívate dabigatrán (pozri časť nižšie pod názvom „Iné lieky a Multaq“).

Ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného vzťahuje na vás, neužívajte Multaq.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Multaq, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte

- poruchu, ktorá vám spôsobuje nízku hladinu draslíka alebo horčíka v krvi. Táto porucha sa pred liečbou Multaqom musí upraviť,
- viac ako 75 rokov,
- ochorenie, pri ktorom cieva zásobujúca krvou srdcový sval tvrdne a zužuje sa (ischemická choroba srdca).

Počas užívania lieku Multaq povedzte svojmu lekárovi, ak máte

- atriálnu fibriláciu, ktorá sa zmení počas užívania Multaqu na trvalú formu. Vtedy musíte prestať užívať Multaq,
- opuchnuté členky alebo celé nohy, ťažkosti s dýchaním keď ležíte alebo keď spíte, ťažko sa vám dýcha, keď sa pohybujete alebo keď vám stúpila hmotnosť (sú to prejavy a príznaky srdcového zlyhávania),
- okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto znakov a príznakov problémov s pečeňou: bolesť alebo nepríjemný pocit v oblasti žalúdka (brucha), strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie, zožltnutie kože a očných bielok (žltacka), neobvykle tmavý moč, únava (najmä v spojení s ďalšími príznakmi, ktoré sú uvedené vyššie), svrbenie,
- dýchavičnosť alebo neproduktívny kašeľ. Oznámte to lekárovi, lekár vám skontroluje pľúca.

Ak sa niečo z toho vzťahuje na vás (alebo nie ste si istý), povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako užíjete Multaq.

Srdcové, pľúcne a krvné testy

Počas užívania Multaqu vám môže lekár robiť testy na kontrolu vášho zdravotného stavu a aby skontroloval, ako vám liek účinkuje.

- Lekár vám môže vyšetřovať elektroaktivitu srdca pomocou prístroja EKG (elektrokardiogram).
- Lekár vás objedná na krvné testy, aby skontroloval funkciu pečene predtým, ako začnete užívať Multaq a počas liečby.
- Ak užívate niektoré lieky proti zrážaniu krvi, napríklad warfarín, lekár vás objedná na krvný test, ktorý sa nazýva INR kvôli kontrole správnosti účinku lieku.
- Lekár vám môže robiť taktiež ďalšie krvné testy. Výsledky jedného z krvných testov na kontrolu funkcie obličiek (hladina kreatinínu v krvi) môže byť vplyvom Multaqu zmenená. Lekár to bude brať do úvahy pri kontrole krvných testov a bude používať pri porovnávaní inú hodnotu kreatinínu v krvi ako je „normálna hladina“.
- Lekár vám môže skontrolovať pľúca.

V niektorých prípadoch môže byť potrebné liečbu Multaqom ukončiť.

Povedzte, prosím, aj komukoľvek inému, kto vám bude kontrolovať krv, že užívate Multaq.

Deti a dospelí

Multaq sa neodporúča deťom a dospelým vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Multaq

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám môže odporučiť, či máte užívať liek proti tvorbe krvných zrazenín v závislosti na svojom stave.

Multaq a niektoré iné lieky môžu na seba navzájom pôsobiť a zapríčiniť závažné vedľajšie účinky. Váš lekár vám môže zmeniť dávku niektorého z liekov, ktoré užívate.

Súčasne s Multaqom nesmiete užívať žiadny z nasledovných liekov:

- iné lieky na kontrolu nepravidelného alebo rýchleho tepu srdca ako je flekainid, propafenón, chinidín, dizopyramid, dofetilid, sotalol, amiodarón,
- niektoré lieky proti hubovým infekciám ako je ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol alebo posakonazol,
- niektoré lieky proti depresii, ktoré sa nazývajú tricyklické antidepresíva,
- niektoré trankvilizéry (lieky na upokojenie) nazývané fenotiazíny,
- bepridil proti bolesti na hrudníku spôsobenej ochorením srdca,
- telitromycín, erytromycín alebo klaritromycín (antibiotiká proti infekciám),
- terfenadín (na liečbu alergií),
- nefazodón (na liečbu depresie),
- cisaprid (na liečbu spätného toku obsahu žalúdka (jedla a kyseliny) do úst),
- ritonavir (na liečbu infekcie AIDS),
- dabigatrán (na prevenciu tvorby krvných zrazenín).

Ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, musíte to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, proti bolesti na hrudníku spôsobenej ochorením srdca alebo v súvislosti s inými srdcovými ťažkosťami ako sú verapamil, diltiazem, nifedipín, metoprolol, propranolol alebo digoxín,
- niektoré lieky na zníženie cholesterolu v krvi (ako sú simvastatín, lovastatín, atorvastatín, alebo rosuvastatín),
- niektoré lieky zabráňujúce tvorbe krvných zrazenín ako napríklad warfarín, rivaroxabán, edoxabán a apixabán,
- niektoré lieky proti epilepsii, ktoré sa nazývajú fenobarbital, karbamazepín alebo fenytoín,
- sirolimus, takrolimus, everolimus a cyklosporín (používajú sa po transplantácii),
- ľubovník bodkovaný – rastlinný liek proti depresii,
- rifampicín – na liečbu tuberkulózy.

Multaq a jedlo a nápoje

V období, keď užívate Multaq, nepite grapefruitovú šťavu. Môže zvýšiť hladinu dronedarónu v krvi a zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Multaq sa neodporúča, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.
- Neužívajte Multaq, ak ste žena v plodnom veku a nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu.
- Prestaňte užívať tablety a ihneď povedzte lekárovi, ak počas užívania Multaqu otehotniete.
- Nie je známe či Multaq prechádza do materského mlieka. Vy a váš lekár musíte rozhodnúť či budete užívať Multaq alebo dojčiť. Nesmiete robiť oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Multaq zvyčajne nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje však môžu ovplyvniť vedľajšie účinky ako napríklad únava.

Multaq obsahuje laktózu

Laktóza je druh cukru. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Multaq

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečbu Multaqom bude mať pod dohľadom lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou srdcových ochorení.

Ak je u vás potrebná zmena liečby z amiodarónu (iný liek na nepravidelný srdcový rytmus) na Multaq, lekár vám môže poskytnúť osobitné odporúčania, napríklad ukončenie užívania amiodarónu pred takouto zmenou.. Povedzte svojmu lekárovi o všetkých liekoch, ktoré užívate.

Koľko lieku užiť

Obvyklá dávka je jedna tableta 400 mg dvakrát denne. Užite:

- jednu tabletu počas raňajšieho jedla a
- jednu tabletu počas večerného jedla.

Ak si myslíte, že liek je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ako liek užiť

Tabletu prehltnite celú a zapite vodou počas jedla. Tabletu nie je možné rozdeliť na rovnaké dávky.

Ak užijete viac Multaqa, ako máte

Okamžite choďte k lekárovi alebo na najbližšiu pohotovosť alebo do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Multaq

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Užite ďalšiu dávku tak, ako máte normálne naplánovanú.

Ak prestanete užívať Multaq

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa o tom najskôr neporadili s lekárom alebo s lekárnikom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Pri tomto lieku boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - možno potrebujete rýchlu lekársku pomoc:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Stav, kedy vaše srdce nepumpuje dostatočne krv do tela tak, ako má (kongestívne zlyhávajúce srdce). V klinických štúdiách sa tento vedľajší účinok pozoroval v rovnakej miere u pacientov užívajúcich Multaq ako u pacientov dostávajúcich placebo. K prejavom patrí opuch na

chodidlách alebo opuch dolných končatín, ťažkosti s dýchaním, keď ležíte alebo spíte, dýchavičnosť pri pohybe alebo nárast hmotnosti.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Hnačka, vracanie, ktoré ak je nadmerné, môže spôsobiť problémy s obličkami.
- Pomalý tep srdca.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Zápal pľúc (vrátane zjazvenia a zhrubnutia pľúc). K prejavom patrí dýchavičnosť alebo neproduktívny kašeľ.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Problémy s pečeňou vrátane život ohrozujúceho zlyhania pečene. K prejavom patrí bolesť alebo nepohoda v oblasti brucha, strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie, zožltnutie kože alebo očných bielok (žltacka), neobvykle tmavý moč, únava (najmä v spojení s ďalšími vyššie uvedenými príznakmi), svrbenie.
- Alergické reakcie vrátane opuchu tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla.

K ďalším vedľajším účinkom patria:

Veľmi časté

- zmeny vo výsledkoch jedného krvného testu: hladina kreatinínu v krvi,
- zmeny na EKG (elektrokardiogram) nazývané predĺžený QTc Bazett.

Časté

- problémy s tráviacim systémom ako sú tráviace ťažkosti, hnačka, nevoľnosť, vracanie a bolesť žalúdka,
- pocit únavy,
- kožné problémy ako vyrážka a svrbenie,
- zmena vo výsledkoch krvných testov, ktoré sa používajú na kontrolu funkcie pečene.

Menej časté

- iné kožné problémy ako je sčervenenie kože alebo ekzém (sčervenenie, svrbenie, pálenie alebo pľuzgiere),
- zvýšenie citlivosti pokožky na slnko,
- zmena vo vnímaní chuti jedla.

Zriedkavé

- strata chuti,
- zápal krvných ciev (vaskulitída vrátane leukocytoklastickej vaskulitídy).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Multaq

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek viditeľné znaky poškodenia (pozri v časti 6 „Ako vyzerá Multaq a obsah balenia“).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Multaq obsahuje

- Liečivo je dronedarón.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg dronedarónu (ako hydrochlorid).
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú hypromelóza (E464), kukuričný škrob, krospovidón (E1202), poloxamér 407, monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Multaq obsahuje laktózu“), koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý (E572).
- Ďalšie zložky v obalovej vrstve tablety sú hypromelóza (E464), makrogol 6000, oxid titaničitý (E171), karnaubský vosk (E903).

Ako vyzerá Multaq a obsah balenia

Multaq je biela oválna filmom obalená tableta (tableta) s označením dvojitej vlny na jednej strane a „4142“ na druhej strane.

Multaq filmom obalené tablety sa dodávajú na trh v baleniach po 20, 50, 60 tabliet v nepriehľadných PVC a hliníkových blistroch a v baleniach 100x1 tableta v nepriehľadných PVC a hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

SwiXX Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.
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

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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.