

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MULTAQ 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 400 mg dronedarona (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 41,65 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Bele tablete podolgovate oblike z vrezano oznako dvojnega vala na eni strani in kodo "4142" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MULTAQ je indicirano za vzdrževanje sinusnega ritma po uspešni kardioverziji pri odraslih, klinično stabilnih bolnikih s paroksizmalno ali perzistentno atrijsko fibrilacijo (AF). Zaradi njegovega profila varnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4), se lahko zdravilo MULTAQ predpiše šele potem, ko so bile pretehtane vse druge možnosti zdravljenja.

Zdravila MULTAQ ne smejo dobiti bolniki s sistolično disfunkcijo levega prekata; prav tako ga ne smejo dobiti bolniki, ki imajo trenutno srčno popuščanje ali so ga imeli kdaj v preteklosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se sme uvesti in spremljati le pod nadzorom specialista (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z dronedaronom je mogoče uvesti ambulantno.

Pred začetkom zdravljenja z dronedaronom je treba prenehati uporabljati antiaritmike iz I. in III. skupine (npr. flekainid, propafenon, kinidin, dizopiramid, dofetilid, sotalol, amiodaron).

Informacij o najprimernejšem času za prehod z amiodarona na dronedaron je malo. Upoštevati je treba, da lahko amiodaron zaradi svojega dolgega razpolovnega časa deluje še zelo dolgo po prenehanju uporabe. Če je predviden prehod, ga je treba opraviti pod nadzorom specialista (glejte poglavji 4.3 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je 400 mg dvakrat na dan. Vzeti ga je treba kot eno tableto z jutranjim obrokom in eno tableto z večernim obrokom.

Hkrati z dronedaronom se ne sme uživati grenivkinega soka (glejte poglavje 4.5).

Če bolnik izpusti odmerek, mora vzeti naslednji odmerek ob redno predvidenem času in odmerka ne sme podvojiti.

Posebne populacije

Starejši

Učinkovitost in varnost sta bili primerljivi pri starejših bolnikih brez drugih kardiovaskularnih boleznih in pri mlajših bolnikih. Bolnike, stare 75 let ali več, ki imajo sočasno še druge bolezni (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1) je potrebno redno spremljati glede kliničnih znakov srčnega popuščanja in jim redno kontrolirati EKG. Farmakokinetična študija pri zdravih preiskovancih je sicer pokazala večjo izpostavljenost pri starejših ženskah, vendar prilagoditve odmerka niso potrebne (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Dronedaron je zaradi pomanjkanja podatkov kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Dronedaron je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavje 4.3). Drugim bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MULTAQ nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 18 let. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tableto je priporočljivo zaužiti celo z nekaj vode in med jedjo. Tablete ni mogoče razdeliti na enake odmerke.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, popolni kračni blok, distalni blok, disfunkcija sinusnega vozla, atrijske prevodne motnje, ali bolezen sinusnega vozla (razen če ima bolnik delujoč srčni spodbujevalnik).
- Bradikardija < 50 utripov na minuto.
- Permanentna (trajna) AF ki traja 6 mesecev ali dlje (ali njeno trajanje ni znano) in zdravnik ne predvideva več poskusov za obnovitev sinusnega ritma.
- Bolniki z nestabilnimi hemodinamskimi stanji.
- Srčno popuščanje ali sistolična disfunkcija levega prekata trenutno ali v anamnezi.
- Bolniki s toksičnimi učinki na jetra ali pljuča, povezanimi s predhodno uporabo amiodarona.
- Sočasna uporaba z močnimi zaviralci citokroma P 450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom, pozakonazolom, telitromicinom, klaritromicinom, nefazodonom ali ritonavirjem (glejte poglavje 4.5).
- Zdravila, ki inducirajo *torsades de pointes*, npr. fenotiazini, cisaprid, bepridil, triciklični antidepresivi, terfenadin in nekateri peroralni makrolidi (kot eritromicin), antiaritmiki iz I. in III. skupine (glejte poglavje 4.5).
- Interval QTc po Bazettu ≥ 500 milisekund.
- Huda okvara jeter.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Sočasno jemanje z dabigatranom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med uporabo dronedarona so priporočljive natančne kontrole z rednim spremljanjem delovanja srca, jeter in pljuč (glejte spodaj). Če se AF znova pojavi, je treba razmisliti o prenehanju uporabe dronedarona. Zdravljenje z dronedaronom je treba v teku zdravljenja ustaviti, če se bolniku pojavi kakšno stanje, ki bi povzročilo kontraindikacijo, kot je navedeno v poglavju 4.3. Potrebne so kontrole sočasno uporabljenih zdravil, npr. digoksina in antikoagulantov.

Bolniki, ki se jim med zdravljenjem pojavi permanentna AF

Klinično študijo pri bolnikih s permanentno AF (trajanje AF vsaj 6 mesecev) in kardiovaskularnimi dejavniki tveganja so predčasno končali zaradi presežka kardiovaskularnih smrti, možganskih kapi in srčnega popuščanja, med bolniki, ki so prejeli dronedaron (glejte poglavje 5.1). Priporočljive so redne kontrole EKG vsaj enkrat na 6 mesecev. Če se bolnikom, ki prejemajo dronedaron, pojavi permanentna AF, je treba zdravljenje z dronedaronom ukiniti.

Bolniki s srčnim popuščanjem ali sistolično disfunkcijo levega prekata trenutno ali v anamnezi

Dronedaron je kontraindiciran pri bolnikih v nestabilnem hemodinamskem stanju, s srčnim popuščanjem ali sistolično disfunkcijo levega prekata trenutno ali v anamnezi (glejte poglavje 4.3). Bolnike je treba natančno oceniti glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Spontano so bili prijavljeni primeri novonastalega srčnega popuščanja ali poslabšanja srčnega popuščanja med zdravljenjem z dronedaronom. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se jim pojavijo znaki ali simptomi srčnega popuščanja, npr. če opazijo povečanje telesne mase, hipostatske edeme ali izrazitejšo težko dihanje. Če se pojavi srčno popuščanje, je treba zdravljenje z dronedaronom ukiniti. Bolnike je treba kontrolirati glede nastanka sistolične disfunkcije levega prekata med zdravljenjem. Če se pojavi sistolična disfunkcija levega prekata, je treba zdravljenje z dronedaronom ukiniti.

Bolniki z boleznijo koronarnih arterij

Bolnike z boleznijo koronarnih arterij je treba redno spremljati glede kliničnih znakov srčnega popuščanja in jim redno kontrolirati EKG, da bi odkrili zgodnje znake srčnega popuščanja. V smernicah ESC in ACC/AHA/HRS ima dronedaron pri bolnikih s paroksizmalno/perzistentno AF in boleznijo koronarnih arterij priporočilo skupine IA.

Starejši

Bolnike, stare 75 let ali več, ki imajo sočasno še druge bolezni je potrebno redno spremljati glede kliničnih znakov srčnega popuščanja in jim redno kontrolirati EKG (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Poškodba jeter

V obdobju trženja je bila pri bolnikih, ki so prejeli dronedaron, opisana hepatocelularna poškodba jeter, vključno s smrtno nevarno akutno odpovedjo jeter. Teste jetne funkcije je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z dronedaronom, en teden in en mesec po začetku zdravljenja, in jih šest mesecev ponavljati vsak mesec, nato 9. in 12. mesec in periodično v nadaljevanju.

Če je ALT (alanin-aminotransferaza) zvišana na ≥ 3 -kratno zgornjo normalno mejo (ZNM), je treba meritev ALT ponoviti v 48 do 72 urah. Če je raven ALT potrjeno $\geq 3 \times$ ZMN, je treba zdravljenje z dronedaronom končati. Ustrezne preiskave in natančno opazovanje bolnikov je treba nadaljevati, dokler se ALT ne normalizira.

Bolniki morajo svojega zdravnika nemudoma obvestiti o vsakem možnem simptomu okvare jeter (npr. trajajočih novonastalih bolečinah v trebuhu, anoreksiji, navzei, bruhanju, zvišani telesni temperaturi, splošnem slabem počutju, zlatenici, temnem urinu ali srbenju).

Ravnanje v primeru zvišanega kreatinina v plazmi

Pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih so med uporabo 400 mg dronedarona dvakrat na dan opazili porast kreatinina v plazmi (povprečen porast 10 $\mu\text{mol/l}$). Pri večini bolnikov se ta porast pojavi zgodaj po začetku zdravljenja in doseže plato po 7 dneh. Kreatinin v plazmi je priporočljivo izmeriti pred uvedbo dronedarona in 7 dni po njegovi uvedbi. Če kreatininemija poraste, je treba kreatinin v serumu ponovno izmeriti po nadaljnjih 7 dneh. Če ni nadaljnjega porasta kreatininemije, je treba to ugotovljeno vrednost uporabiti kot novo referenčno izhodišče in upoštevati, da je to med uporabo dronedarona pričakovano. Če kreatinin v serumu še naprej narašča, pridejo v poštev dodatne preiskave in prenehanje zdravljenja. Porast kreatininemije ni nujno razlog za prenehanje zdravljenja z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II.

Med obdobjem trženja so bili opisani večji porasti kreatinina po uvedbi dronedarona. V nekaterih primerih je bila zabeležena tudi porast koncentracije sečnine v serumu, morda zaradi hipoperfuzije, ki je posledica pojava kongestivnega srčnega popuščanja (prerenalna azotemija). V takšnih primerih je treba zdravljenje z dronedaronom prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Priporočljivo je redno spremljati delovanje ledvic in razmisliti o dodatnih preiskavah, kot so potrebne.

Neravnovesje elektrolitov

Antiarritična zdravila so lahko pri bolnikih s hipokaliemijo neučinkovita ali celo aritmogena. Zato je treba pred uvedbo dronedarona in med zdravljenjem z njim korigirati morebitno pomanjkanje kalija ali magnezija.

Podaljšanje QT

Farmakološko delovanje dronedarona lahko povzroči zmerno podaljšanje QTc po Bazettu (za približno 10 milisekund), kar je povezano s podaljšano repolarizacijo. Te spremembe so povezane s terapevtskim učinkom dronedarona in niso izraz toksičnosti. Med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje, vključno z EKG (elektrokardiogramom). Če je interval QTc po Bazettu ≥ 500 milisekund, je treba prenehati uporabljati dronedaron (glejte poglavje 4.3).

Na podlagi kliničnih izkušenj ima dronedaron majhen proaritmičen učinek in je v študiji ATHENA pokazal zmanjšanje smrti zaradi motenj srčnega ritma (glejte poglavje 5.1).

Vendar se lahko proaritmični učinki pojavijo v posebnih okoliščinah, npr. med sočasno uporabo z zdravili, ki povečujejo nagnjenost k motnjam srčnega ritma in/ali elektrolitskim motnjam (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Med obdobjem trženja so bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč, vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo. Pojav dispneje ali neproduktivnega kašlja je lahko povezan s toksičnimi učinki na pljuča, zato je treba bolnike natančno klinično oceniti. Če je pljučna toksičnost potrjena, je treba zdravljenje ukiniti.

Medsebojna delovanja (glejte poglavje 4.5)

Digoksin

Uporaba dronedarona pri bolnikih, ki dobivajo digoksin, povzroči povečanje koncentracije digoksina v plazmi in tako sproži simptome in znake toksičnosti digoksina. Priporočljivo je klinično, elektrokardiografsko in biološko nadziranje; odmerek digoksina je treba prepoloviti. Možen je tudi sinergističen učinek na srčno frekvenco in atrioventrikularno prevajanje.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in kalcijevi antagonisti

Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ali kalcijevih antagonistov z zaviralnim delovanjem na sinusni in atrioventrikularni vozal. Ta zdravila je treba uvesti v majhnem odmerku, njihov odmerek pa povečati šele po ovrednotenju EKG. Bolnikom, ki v času uvedbe dronedarona že dobivajo kalcijeve antagoniste ali zaviralce beta, je treba posneti EKG in jim odmerek prilagoditi, če je treba.

Antagonisti vitamina K

Bolniki morajo prejemati ustrezno antikoagulantno zaščito po kliničnih smernicah za AF. Po uvedbi dronedarona je treba bolnikom, ki prejemajo antagoniste vitamina K, natančno kontrolirati INR (internacionalno normalizirano razmerje), v skladu z navodili za posamezen antagonist.

Močni induktorji CYP3A4

Močni induktorji CYP3A4, npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka, niso priporočljivi.

Statini

Statine je treba uporabljati previdno. V poštev pridejo manjši začetni odmerki in manjši vzdrževalni odmerki statinov, bolnike pa je treba kontrolirati glede kliničnih znakov toksičnih učinkov na mišice.

Grenivkin sok

Bolnike je treba opozoriti, naj se med jemanjem dronedarona izogibajo napitkom z grenivkinim sokom.

Laktoza

Zdravilo vsebuje laktozo. Zato ga ne smejo jemati bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, oblika popolnoma zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija laktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dronedaron se presnovi predvsem s CYP 3A4 (glejte poglavje 5.2). Zaradi tega lahko zaviralci in induktorji CYP 3A4 medsebojno delujejo z dronedaronom. Dronedaron zmerno zavira CYP 3A4, blago zavira CYP 2D6 in močno zavira P-glikoproteine (P-gp). Zato lahko dronedaron medsebojno deluje z zdravili, ki so substrati P-glikoproteinov, CYP 3A4 ali CYP 2D6. Ugotovljeno je tudi, da dronedaron in/ali njegovi presnovki *in vitro* zavirajo transportne beljakovine družin transporterja organskih anionov (OAT), transportnega polipeptida organskih anionov (OATP) in transporterja organskih kationov (OCT). Dronedaron nima pomembnega potenciala za zaviranje CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 in CYP 2B6.

Močno farmakodinamično medsebojno delovanje je mogoče pričakovati tudi z zaviralci beta, kalcijevimi antagonisti in digitalisom.

Zdravila, ki inducirajo torsades de pointes

Zaradi možnega tveganja proaritmičnih učinkov so kontraindicirana zdravila, ki inducirajo *torsades de pointes*, npr. fenotiazini, cisaprid, bepridil, triciklični antidepresivi, nekateri peroralni makrolidi (kot eritromicin), terfenadin in antiaritmiki iz I. in III. skupine (glejte poglavje 4.3).

Bolnikom, ki v času uvedbe dronedarona že prejemajo zaviralce beta, je treba posneti EKG in jim po potrebi prilagoditi odmerek zaviralca beta (glejte poglavje 4.4).

Priporočljivi so kliničen nadzor, nadzor EKG in biološki nadzor, odmerek digoksina pa je treba prepoloviti (glejte poglavje 4.4).

Vpliv drugih zdravil na dronedaron

Močni zaviralci CYP 3A4

Ponavljajoči se odmerki 200 mg ketokonazola na dan so povzročili 17-kratno povečanje izpostavljenosti dronedaronu. Zato je sočasna uporaba ketokonazola in drugih močnih zaviralcev CYP 3A4, npr. itrakonazola, vorikonazola, pozakonazola, ritonavirja, telitromicina, klaritromicina in nefazodona, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni/šibki zaviralci CYP 3A4:

Eritromicin

Eritromicin, peroralen makrolid, lahko povzroči *torsades de pointes* in je zato kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Ponavljajoči se odmerki eritromicina (500 mg trikrat na dan 10 dni) so povzročili 3,8-kratno povečanje izpostavljenosti dronedaronu v stanju dinamičnega ravnovesja.

Kalcijevi antagonisti

Kalcijeva antagonista diltiazem in verapamil sta substrata in/ali zmerna zaviralca CYP 3A4. Poleg tega lahko verapamil in diltiazem z dronedaronom medsebojno delujeta s farmakodinamičnega stališča, ker upočasnita srčno frekvenco.

Ponavljajoči se odmerki diltiazema (240 mg dvakrat na dan), verapamila (240 mg enkrat na dan) in nifedipina (20 mg dvakrat na dan) so povzročili povečanje izpostavljenosti dronedaronu (diltiazem za 1,7-krat, verapamil za 1,4-krat in nifedipin za 1,2-krat). Dronedaron (400 mg dvakrat na dan) poveča tudi izpostavljenost kalcijevim antagonistom (izpostavljenost verapamilu za 1,4-krat in nisoldipinu za 1,5-krat). V kliničnih študijah je 13 % bolnikov hkrati z dronedaronom dobivalo kalcijeve antagoniste. Tveganje hipotenzije, bradikardije in srčnega popuščanja se ni povečalo.

Na splošno je treba kalcijeve antagoniste z depresorskim delovanjem na sinusni in atrioventrikularni vozle (npr. verapamil in diltiazem) zaradi farmakokinetičnih in možnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj uporabljati previdno, kadar so uporabljeni obenem z dronedaronom. Ta zdravila je treba uvesti v majhnem odmerku, njihov odmerek pa povečati šele po ovrednotenju EKG. Bolnikom, ki v času uvedbe dronedarona že dobivajo kalcijeve antagoniste, je treba posneti EKG in jim odmerek kalcijevega antagonista prilagoditi, če je treba (glejte poglavje 4.4).

Drugi zmerni/šibki zaviralci CYP 3A4

Verjetnost večje izpostavljenosti dronedaronu obstaja tudi pri drugih zmernih zaviralcih CYP 3A4.

Induktorji CYP 3A4

Rifampicin (600 mg enkrat na dan) je zmanjšal izpostavljenost dronedaronu za 80 %, ni pa bistveno spremenil izpostavljenosti njegovemu aktivnemu presnovku. Zato ni priporočljiva sočasna uporaba rifampicina in drugih močnih induktorjev CYP 3A4, kakršni so npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka, ker zmanjšajo izpostavljenost dronedaronu.

Zaviralci MAO

V študiji *in vitro* je MAO pripomogla k presnovi aktivnega presnovka dronedarona. Klinični pomen tega opažanja ni znan (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Vpliv dronedarona na druga zdravila

Medsebojna delovanja z zdravili, ki se presnovijo s CYP 3A4

Dabigatran

Ob sočasnem jemanju dabigatran eteksilata 150 mg enkrat dnevno in dronedarona 400 mg dvakrat dnevno se je AUC dabigatrana povečala za 100% in C_{max} za 70%. Klinični podatki o sočasnem jemanju teh zdravil pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo niso na voljo. Sočasno jemanje omenjenih zdravil je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Statini

Dronedaron lahko poveča izpostavljenost statinom, ki so substrati CYP 3A4 in/ali substrati P-gp. Dronedaron (dvakrat na dan) je povečal izpostavljenost simvastatinu za 4-krat in simvastatinski kislini za 2-krat. Predvidoma bi lahko dronedaron povečal izpostavljenost lovastatinu v enakem razponu kot izpostavljenost simvastatinski kislini. Obstajalo je šibko medsebojno delovanje med dronedaronom in atorvastatinom (ki je povzročilo povprečno 1,7-kratno povečanje izpostavljenosti atorvastatinu). Obstajalo je šibko medsebojno delovanje med dronedaronom in statini, ki jih transportira OATP, npr. rosuvastatinom (ki je povzročilo povprečno 1,4-kratno povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu).

V kliničnih preskušanjih niso ugotovili težav z varnostjo, če je bil dronedaron uporabljen sočasno s statini, ki se presnovijo s CYP 3A4. Vendar so v primeru jemanja dronedarona v kombinaciji s statini (predvsem s simvastatinom) poročali o spontano poročanih primerih rhabdomiolize, zato je pri sočasnem jemanju statinov potrebna previdnost. V poštev pridejo manjši začetni odmerek in manjši vzdrževalni odmerki statinov v skladu z veljavnimi priporočili za posamezen statin, bolnike pa je treba kontrolirati glede kliničnih znakov toksičnih učinkov na mišice (glejte poglavje 4.4).

Kalcijevi antagonisti

Medsebojna delovanja dronedarona s kalcijevimi antagonisti so opisana zgoraj (glejte poglavje 4.4).

Imunosupresivi

Dronedaron lahko poveča koncentracijo imunosupresivov (takrolimusa, sirolimusa, everolimusa in ciklosporina) v plazmi. V primeru sočasne uporabe z dronedaronom je priporočljivo kontrolirati njuno koncentracijo v plazmi in ustrezno prilagoditi odmerek.

Peroralni kontraceptivi

Pri zdravih preiskovankah, ki so dobivale dronedaron (800 mg dvakrat na dan) sočasno s peroralnimi kontraceptivi, niso opazili znižanja etinilestradiola in levonorgestrela.

Medsebojna delovanja z zdravili, ki se presnovijo s CYP 2D6

Zaviralci beta

Pred uvedbo dronedarona je treba končati zdravljenje s sotalolom (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Dronedaron lahko poveča izpostavljenost zaviralcem beta, ki se presnavljajo s CYP 2D6. Poleg tega lahko zaviralci beta z dronedaronom medsebojno delujejo s farmakodinamičnega stališča. Dronedaron v odmerku 800 mg na dan je povečal izpostavljenost metoprololu za 1,6-krat in izpostavljenost propranololu za 1,3-krat (tj. veliko pod 6-kratno razliko, ugotovljeno med slabimi in močnimi metabolizatorji s CYP 2D6). V kliničnih študijah je bila bradikardija pogostejša, če je bil dronedaron uporabljen v kombinaciji z zaviralci beta. Zaradi farmakokinetičnih in možnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj je treba zaviralce beta uporabljati previdno, kadar so uporabljeni istočasno z dronedaronom. Ta zdravila je treba uvesti v majhnem odmerku, njihov odmerek pa povečati šele po ovrednotenju EKG. Bolnikom, ki v času uvedbe dronedarona že dobivajo zaviralce beta, je treba posneti EKG in jim odmerek zaviralca beta prilagoditi, če je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Antidepresivi

Dronedaron pri človeku šibko zavira CYP 2D6, zato ima predvidoma malo medsebojnih delovanj z antidepresivnimi zdravili, ki se presnovijo s CYP 2D6.

Medsebojno delovanje s substratom P-gp

Digoksin

Dronedaron (400 mg dvakrat na dan) je z zavrtjem transporterja P-gp povečal izpostavljenost digoksinu za 2,5-krat. Poleg tega lahko digitalis z dronedaronom medsebojno deluje s farmakodinamičnega stališča. Možen je sinergističen učinek na srčno frekvenco in atrioventrikularno prevajanje. V kliničnih študijah so v primerih sočasne uporabe dronedarona in digitalisa opazili večjo koncentracijo digitalisa in/ali prebavne motnje, ki nakazujejo toksičnost digitalisa. Odmerek digoksina je treba zmanjšati za približno 50 %, natančno je treba kontrolirati koncentracijo digoksina v serumu in priporočljivo je klinično in elektrokardiografsko spremljanje.

Medsebojno delovanje z zdravili, ki se presnavljajo s CYP 3A4 in P-gp

Rivaroksaban

Dronedaron verjetno poveča izpostavljenost rivaroksabanu (ki je substrat CYP3A4 in P-gp), zato lahko njuna sočasna uporaba poveča tveganje za krvavitve. Sočasna uporaba rivaroksabana in dronedarona ni priporočljiva.

Apiksaban

Dronedaron lahko poveča izpostavljenost apiksabanu (ki je substrat CYP3A4 in P-gp). Vendar odmerka apiksabana ni treba prilagoditi, če je uporabljen sočasno z zdravili, kakršen je dronedaron, ki niso močni zaviralci tako CYP3A4 kot P-gp.

Edoksaban

V študijah in vivo se je izpostavljenost edoksabanu (ki je substrat CYP3A4 in P-gp) ob hkratni uporabi dronedarona povečala. Odmerek edoksabana je treba zmanjšati v skladu s priporočili o označevanju edoksabana.

Medsebojno delovanje z varfarinom in losartanom (substratoma CYP 2C9)

Varfarin in drugi antagonisti vitamina K

Dronedaron (600 mg dvakrat na dan) je zvišal S-varfarin za 1,2-krat, ni spremenil R-varfarina in je povečal internacionalno normalizirano razmerje (INR) le za 1,07.

Pri bolnikih, ki jemljejo oralne antikoagulate so poročali o klinično significantnem zvišanju internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) (≥ 5), običajno v 1 tednu po začetku jemanja dronedarona. Zato je pri bolnikih, ki v skladu z navodili jemljejo antagoniste vitamina K in začno jemati dronedaron, potrebno skrbno spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR).

Losartan in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II (Angiotensin II Receptor Antagonists AIIRA)

Medsebojnih delovanj med dronedaronom in losartanom niso opazili in medsebojnih delovanj med dronedaronom in drugimi antagonisti receptorjev angiotenzina II ni pričakovati.

Medsebojno delovanje s teofilinom (substratom CYP 1A2)

Dronedaron 400 mg dvakrat na dan ne poveča izpostavljenosti teofilinu v stanju dinamičnega ravnovesja.

Medsebojno delovanje z metforminom (substrat OCT1 in OCT2)

Medsebojnega delovanja med dronedaronom in metforminom, substratoma OCT1 in OCT2, niso opazili.

Medsebojno delovanje z omeprazolom (substrat CYP 2C19)

Dronedaron ne vpliva na farmakokinetiko omeprazola, substrata CYP 2C19.

Medsebojno delovanje s klopidogrelom

Dronedaron ne vpliva na farmakokinetiko klopidogrela in njegovega aktivnega presnovka.

Druge informacije

Pantoprazol (40 mg enkrat na dan), zdravilo, ki poveča želodčni pH brez vpliva na citokrom P450, ni bistveno vplival na farmakokinetiko dronedarona.

Grenivkin sok (zaviralec CYP 3A4)

Ponavljajoči se odmerki 300 ml grenivkega soka trikrat na dan so povzročili 3-kratno povečanje izpostavljenosti dronedaronu. Zato je treba bolnike opozoriti, naj med jemanjem dronedarona ne pijejo napitkov z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in nosečnost

O uporabi dronedarona pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Zdravila MULTAQ ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri tistih ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se dronedaron in njegovi presnovki pri človeku izločajo v materinem mleku.

Farmakodinamski in toksikološki podatki, pridobljeni pri živalih, kažejo, da se dronedaron in njegovi presnovki izločajo v materinem mleku. Tveganja za novorojence/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/prenehanje zdravljenja z zdravilom MULTAQ, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

V študijah na živalih dronedaron ni vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo MULTAQ nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar lahko na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji vplivajo neželeni učinki, kot je utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Ocena vpliva intrinzičnih dejavnikov (npr. spola in starosti) na incidenco neželenih učinkov zaradi zdravljenja je pokazala interakcijo za spol (bolnice), kar zadeva incidenco vseh neželenih učinkov in resnih neželenih učinkov.

V kliničnih študijah je bilo med bolniki, zdravljenimi z dronedaronom 11,8 % predčasnih prekinitev zaradi neželenih učinkov in 7,7 % med tistimi, ki so dobivali placebo. Najpogostejši razlog za prenehanje zdravljenja z dronedaronom so bile prebavne motnje (3,2 % bolnikov v primerjavi z 1,8 % v skupini s placebo).

Najpogostejši neželeni učinki med uporabo 400 mg dronedarona dvakrat na dan v teh 5 študijah so bili driska (9%), navzea (5%) in bruhanje (2%), utrujenost in astenija (7%).

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Ugotovitve o varnostnih značilnostih dronedarona 400 mg dvakrat na dan pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) ali atrijsko undulacijo (AU) temeljijo na 5 s placebo kontroliranih študijah. V teh študijah je bilo randomiziranih skupaj 6285 bolnikov (3282 jih je dobivalo dronedaron 400 mg dvakrat na dan in 2875 placebo). Povprečna izpostavljenost v študijah je bila 13 mesecev. V študiji ATHENA je bilo najdaljše obdobje spremljanja 30 mesecev. Nekaj neželenih učinkov so opazili tudi med nadzorom v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih.

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < $1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do < $1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do < $1/1.000$)
Bolezni imunskega sistema				Anafilaktične reakcije, vključno z angioedemom
Bolezni živčevja			dizgevizija	agevizija
Srčne bolezni	Zastojno srčno popuščanje (glejte spodaj)	Bradikardija (glejte poglavji 4.3 in 4.4)		
Žilne bolezni				Vaskulitis, vključno z

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
				levkocitoklastičnim vaskulitisom
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Intersticijska bolezen pljuč, vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo (glejte spodaj)	
Bolezni prebavil		driska bruhanje navzea bolečine v trebuhu dispepsija		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalnosti testov jetrne funkcije		hepatocelularna okvara jeter, vključno s smrtno nevarno akutno odpovedjo jeter (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji (vključno z generaliziranim, makularnim, makulo- papularnim) srbenje	eritemi (vključno z eritemom in eritematoznim izpuščajem) ekcem fotosenzibilnostna reakcija alergijski dermatitis dermatitis	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost astenija		
Preiskave	zvišan kreatinin v krvi* podaljšan QTc po Bazettu #			

* ≥ 10 % pet dni po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4)
> 450 msec pri moških oz. > 470 msec pri ženskah (glejte poglavje 4.4)

Opis izbranih neželenih učinkov

Kongestivno srčno popuščanje

V 5 s placebom kontroliranih študijah se je zastojno srčno popuščanje v skupini z dronedaronom pojavilo podobno pogosto kot v skupini s placebom (zelo pogosto, 11,2 % v primerjavi z 10,9 %). To pogostnost je treba ocenjevati v okviru osnovno povečane incidence kongestivnega srčnega popuščanja pri bolnikih z AF. Primeri kongestivnega srčnega popuščanja so bili opisani tudi med postmarketinškim obdobjem (pogostnost neznana) (glejte poglavje 4.4).

Intersticijske bolezni pljuč, vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo

V 5 s placebom kontroliranih študijah so se pljučni dogodki pojavili pri 0,6 % bolnikov v skupini z dronedaronom in pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč, vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo (pogostnost neznana). Številni bolniki so bili predhodno izpostavljeni amiodaronu (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja bolniku kontrolirajte srčni ritem in krvni tlak. Zdravljenje mora biti podporno in simptomatsko.

Ni znano, ali se dronedaron in/ali njegovi presnovki lahko odstranijo z dializo (hemodializo, peritonealno dializo ali hemofiltracijo).

Specifičnega antidota ni. V primeru prevelikega odmerjanja mora biti zdravljenje podporno in usmerjeno v olajšanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, antiaritmik skupine III. Oznaka ATC: C01BD07

Mehanizem delovanja

Pri živalih dronedaron prepreči atrijsko fibrilacijo ali obnovi normalen sinusni ritem, odvisno od uporabljenega modela. V več živalskih modelih prepreči tudi ventrikularno tahikardijo in ventrikularno fibrilacijo. Ti učinki so najverjetneje posledica njegovih elektrofizioloških lastnosti, ki pripadajo vsem štirim skupinam po Vaughan-Williamsu. Dronedaron je blokator več kanalov in zavira tokove kalija (vključno z IK(Ach), IKur, IKr, IKs), s čimer podaljša srčni akcijski potencial in refraktarno periodo (III. skupina). Zavira tudi tok natrija (skupina Ib) in kalcija (skupina IV). Nekompetitivno antagonizira adrenergične učinke (III. skupina).

Farmakodinamične lastnosti

V živalskih modelih dronedaron zmanjša srčno frekvenco. Podaljša dolžino Wenckebachovega ciklusa in intervale AH, PQ in QT, brez izrazitega učinka ali z le rahlim podaljšanjem intervala QTc ter brez spremembe intervalov HV in QRS. Podaljša učinkovite refraktarne periode (ERP) preddvorov, atrioventrikularnega vozla in rahlo podaljša ERP prekatov z minimalno stopnjo reverzne frekvenčne odvisnosti.

Dronedaron zniža arterijski krvni tlak in krčljivost miokarda (dp/dt max) brez sprememb iztisnega deleža levega prekata ter zmanjša porabo kisika v miokardu.

Dronedaron deluje vazodilatacijsko na koronarne arterije (povezano z aktivacijo poti dušikovega oksida) in na periferne arterije.

Dronedaron posredno deluje antiadrenergično in delno antagonizira adrenergično stimulacijo. Zmanjša alfa-adrenergični odziv krvnega tlaka na adrenalin in odziv beta1 in beta2 na izoproterenol.

Klinična učinkovitost in varnost

Zmanjšanje tveganja za hospitalizacijo zaradi AF

Multicentrična, mednarodna, dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana študija ATHENA je dokazala učinkovitost dronedaron za zmanjšanje tveganja hospitalizaciji, povezanih z AF, pri bolnikih z AF ali anamnezo AF in dodatnimi dejavniki tveganja.

Bolniki so morali imeti vsaj en dejavnik tveganja (vključno s starostjo, hipertenzijo, sladkorno boleznijo, predhodnim cerebrovaskularnim inzulatom, premerom levega preddvora ≥ 50 mm ali LVEF $< 0,40$) ter AF/AU in sinusni ritem, oboje dokumentirano v zadnjih 6 mesecih. Bolniki, ki so v 4 tednih pred randomizacijo dobili amiodaron, niso bili vključeni. Bolniki so lahko imeli AF/AU ali sinusni ritem po spontani konverziji ali po kakršnemkoli ukrepu.

Randomiziranih je bilo 4628 bolnikov, ki so bili zdravljeni do največ 30 mesecev (mediano spremljanje: 22 mesecev) bodisi z dronedaronom 400 mg dvakrat na dan (2301 bolnik) ali placebom (2327 bolnikov), in sicer poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce beta (71 %), zaviralce ACE ali antagoniste receptorjev angiotenzina II (69 %), digitalis (14 %), kalcijeve antagoniste (14 %), statine (39 %), peroralne antikoagulanse (60 %), kronično antiagregacijsko zdravljenje (6 %) in/ali diuretike (54 %).

Primarna končna točka študije je bil čas do prve hospitalizacije zaradi kardiovaskularnih vzrokov ali do smrti zaradi kateregakoli vzroka.

Bolniki so bili stari od 23 do 97 let in 42 % je bilo starejših od 75 let. Sedeminštirideset odstotkov (47 %) je bilo žensk in večina je bilo belk (89 %).

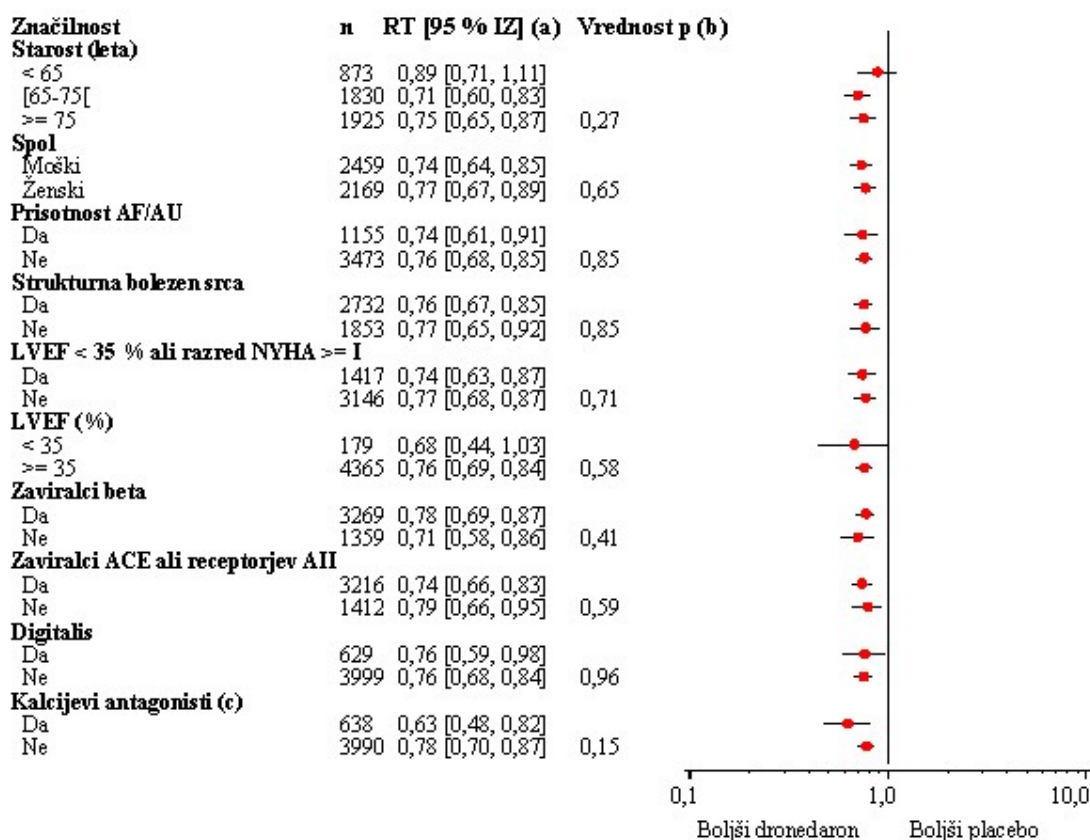
Večina je imela hipertenzijo (86 %) in strukturno bolezen srca (60 %) (vključno s koronarno boleznijo [30 %], kongestivnim srčnim popuščanjem [30 %], LVEF < 45 % [12 %]).

Petindvajset odstotkov (25 %) jih je izhodiščno imelo AF.

Dronedaron je v primerjavi s placebom zmanjšal incidenco kardiovaskularnih hospitalizacij ali smrti zaradi kateregakoli vzroka za 24,2 % ($p < 0,0001$).

Zmanjšanje kardiovaskularnih hospitalizacij ali smrti zaradi kateregakoli vzroka je bilo konsistentno v vseh podskupinah, ne glede na izhodiščne značilnosti ali zdravila (zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II, zaviralci beta, digitalis, statini, kalcijevi antagonisti, diuretiki) (glejte sliko 1).

Slika 1 – Ocene relativnega tveganja (dronedaron 400 mg dvakrat na dan v primerjavi s placebom) – prva kardiovaskularna hospitalizacija ali smrt zaradi kateregakoli vzroka.



a Določeno iz Coxovega regresijskega modela

b Vrednost p za interakcijo med izhodiščnimi značilnostmi in zdravljenjem na podlagi Coxovega regresijskega modela

c Kalcijevi antagonisti, ki znižujejo srčno frekvenco, omejeni na diltiazem, verapamil in bepridil

Podobni so bili rezultati glede incidence kardiovaskularnih hospitalizacij z zmanjšanjem tveganja za 25,5 % ($p < 0,0001$).

Število smrti zaradi kateregakoli vzroka je bilo med potekom študije v skupini z dronedaronom (116/2301) primerljivo tistemu v skupini s placebom (139/2327).

Vzdrževanje sinusnega ritma

V študijah EURIDIS in ADONIS so v ambulantnem okolju randomizirali skupno 1237 bolnikov s predhodno epizodo AF ali AU. Bolniki so dobivali bodisi dronedaron 400 mg dvakrat na dan ($n = 828$) ali placebo ($n = 409$) poleg konvencionalnih zdravil (vključno s peroralnimi antikoagulansi, zaviralci beta, zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II, kronično uporabo antiagregacijskih sredstev, diuretiki, statini, digitalisom in kalcijevimi antagonisti). Bolniki so imeli v zadnjih 3 mesecih vsaj eno z EKG dokumentirano epizodo AF/AU, so bili v sinusnem ritmu vsaj eno uro ter so jih spremljali 12 mesecev. Pri bolnikih, ki so jemali amiodaron, je bilo treba posneti EKG približno 4 ure po prvi uporabi za preverjenje dobrega prenašanja. Druge antiaritmike je bilo treba opustiti vsaj 5 plazemskih razpolovnih časov pred prvo uporabo.

Bolniki so bili stari od 20 do 88 let; večina je bila belcev (97 %) in moških (69 %). Najpogostejša komorbidna stanja so bila hipertenzija (56,8 %) in strukturne bolezni srca (41,5 %), vključno s koronarno boleznijo (21,8 %).

Tako po kumulativnih podatkih preskušanj EURIDIS in ADONIS kot v obeh posameznih preskušanjih je dronedaron dosledno podaljšal čas do prve ponovitve AF/AU (primarna končna točka). Dronedaron je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za prvo ponovitev AF/AU med 12-mesečnim obdobjem študije za

25 % ($p = 0,00007$). Mediani čas od randomizacije od prve ponovitve AF/AU je bil v skupini z dronedaronom 116 dni, tj. 2,2-krat daljši kot v skupini s placebom (53 dni).

Študija DIONYSOS je primerjala učinkovitost in varnost dronedarona (400 mg dvakrat na dan) z učinkovitostjo in varnostjo amiodarona (600 mg na dan 28 dni, potem po 200 mg na dan) v obdobju 6 mesecev. Skupaj so bili randomizirani 504 bolniki z dokumentirano AF: 249 jih je dobilo dronedaron in 255 amiodaron. Bolniki so bili stari od 28 do 90 let; 49 % jih je bilo starih 65 let ali več. Primarna končna točka učinkovitosti je bila opredeljena kot prva ponovitev AF ali predčasno prenehanje uporabe raziskovanega zdravila zaradi neprenašanja ali pomanjkanja učinkovitosti. Po 12 mesecih je bila incidenca te primarne končne točke v skupini z dronedaronom 75 % in v skupini z amiodaronom 59 % (razmerje ogroženosti = 1,59, vrednost p za log-rang < 0,0001). Ponovitev AF je bilo 63,5 % v primerjavi z 42 %. Ponovitve AF (vključno odsotnost konverzij) so bile v skupini z dronedaronom pogostejše, predčasno prenehanje uporabe raziskovanega zdravila zaradi neprenašanja pa je bilo pogostejše v skupini z amiodaronom. Glavna končna točka varnosti je bila opredeljena kot pojav specifičnih učinkov na ščitnici, jetrih, pljučih, živčevju, koži, očeh ali prebavilih ali predčasno prenehanje uporabe raziskovanega zdravila po neželenem učinku. Incidenca te glavne končne točke varnosti je bila v skupini z dronedaronom za 20 % manjša kot v skupini z amiodaronom ($p = 0,129$). To zmanjšanje je šlo na račun bistveno manjšega pojavljanja ščitničnih in nevroloških učinkov, trenda k manjšemu pojavljanju kožnih in očesnih učinkov ter manjšega števila predčasnega prenehanja uporabe raziskovanega zdravila v primerjavi s skupino, ki je uporabljala amiodaron. V skupini, ki je dobivala dronedaron, so opazili več neželenih učinkov na prebavilih, zlasti driske (12,9 % v primerjavi s 5,1 %).

Bolniki s simptomi srčnega popuščanja v mirovanju ali med minimalnim naporom v preteklem mesecu, ali ki so bili hospitalizirani zaradi srčnega popuščanja v preteklem mesecu

Študija ANDROMEDA je bila izvedena pri 627 bolnikih z disfunkcijo levega prekata, hospitaliziranih zaradi novonastalega srčnega popuščanja ali poslabšanja srčnega popuščanja, ki so imeli vsaj en pojav kratke sape med minimalno obremenitvijo ali v mirovanju (NYHA razred III ali IV) ali paroksizmalno nočno dispnejo v enem mesecu pred sprejemom. Bolniki so bili stari od 27 do 96 let; 68 % jih je bilo starih 65 let ali več.

Študija je bila predčasno končana zaradi opaženega neravnovesja med smrtmi v skupini z dronedaronom [$n = 25$ v primerjavi z 12 (placebo), $p = 0,027$] (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki s permanentno atrijsko fibrilacijo:

Študija PALLAS je bila randomizirana, s placebom kontrolirana študija, ki je preučevala klinično korist dronedarona 400 mg dvakrat na dan poleg standardnega zdravljenja pri bolnikih s permanentno (kronično) atrijsko fibrilacijo in dodatnimi dejavniki tveganja (bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem ~69 %, koronarno boleznijo srca ~41 %, predhodno možgansko kapjo ali TIA ~27 %, iztisni delež levega prekata [LVEF] ≤ 40 % ~20,7 % in bolnikih, starih 75 let ali več s hipertenzijo in sladkorno boleznijo ~18 %). Študija se je končala predčasno, po randomizaciji 3.149 bolnikov (placebo = 1.577, dronedaron = 1.572), zaradi pomembnega porasta srčnega popuščanja [placebo = 33, dronedaron = 80, razmerje ogroženosti [ROg] = 2,49 (1,66-3,74)], možganske kapi [placebo = 8, dronedaron = 17, ROg = 2,14 (0,92-4,96)] in kardiovaskularnih smrti [placebo = 6, dronedaron = 15, ROg = 2,53 (0,98-6,53)] (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi na poln želodec se dronedaron dobro absorbira (vsaj 70 %). Toda zaradi predsistemske presnove prvega prehoda je absolutna biološka uporabnost dronedarona (danega s hrano) 15 %. Sočasno uživanje hrane zmanjša biološko uporabnost dronedarona za povprečno 2- do 4-krat. Po peroralni uporabi na poln želodec sta največja koncentracija dronedarona in njegovega glavnega aktivnega presnovka v obtoku (N-debutilnega presnovka) doseženi v 3 do 6 urah. Po ponavljajoči se uporabi 400 mg dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 do 8 dneh zdravljenja; povprečno razmerje kopičenja je za dronedaron od 2,6 do 4,5. Povprečni C_{max} dronedarona v stanju dinamičnega ravnovesja je od 84 do 147 ng/ml in izpostavljenost glavnemu N-debutilnemu presnovku je podobna izpostavljenosti matični spojini. Farmakokinetika dronedarona in njegovega N-debutilnega presnovka se obe zmerno odmikata od sorazmernosti odmerku: 2-kratno povečanje odmerka povzroči približno 2,5- do 3,0-kratno povečanje C_{max} in AUC.

Porazdelitev

In vitro je vezava dronedarona na beljakovine v plazmi 99,7 %, vezava njegovega N-debutilnega presnovka pa 98,5 %; vezava ni saturabilna. Obe spojini se vežeta predvsem na albumin. Po intravenski uporabi je porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) od 1200 do 1400 l.

Biotransformacija

Dronedaron se izdatno presnovi, predvsem s CYP 3A4 (glejte poglavje 4.5). Glavne presnovne poti so N-debutilacija, s katero nastane glavni aktivni presnovek v obtoku in ji sledi oksidacija, oksidativna deaminacija, s katero nastane neaktivni presnovek propanojska kislina in ji sledi oksidacija, ter neposredna oksidacija. Monoaminooksidaze delno prispevajo k presnovi aktivnega presnovka dronedarona (glejte poglavje 4.5).

N-debutilni presnovek je farmakodinamično aktiven, vendar od 3- do 10-krat manj močan kot dronedaron. Ta presnovek pripomore k farmakološkemu delovanju dronedarona pri človeku.

Izločanje

Po peroralni uporabi se približno 6 % označenega odmerka izloči v urinu, predvsem v obliki presnovkov (nespremenjena spojina se v urinu ne izloči), 84 % pa se ga izloči v blatu, predvsem v obliki presnovkov. Po intravenski uporabi je plazemski očistek dronedarona od 130 do 150 l/h. Terminalni eliminacijski razpolovni čas dronedarona je približno 25 do 30 ur, eliminacijski razpolovni čas N-debutilnega presnovka pa približno 20 do 25 ur. Pri bolnikih se dronedaron in njegovi presnovki popolnoma odstranijo iz plazme v 2 tednih po koncu zdravljenja s 400 mg dvakrat na dan.

Posebne populacije

Farmakokinetika dronedarona se pri bolnikih z AF sklada s tisto pri zdravih preiskovancih. Spol, starost in telesna masa so dejavniki, ki vplivajo na farmakokinetiko dronedarona. Vsak od teh dejavnikov ima omejen vpliv na dronedaron.

Spol

Pri bolnicah je bila izpostavljenost dronedaronu in njegovemu N-debutilnemu presnovku povprečno od 1,3- do 1,9-krat večja kot pri bolnikih.

Starejši

V kliničnih študijah dronedarona je bilo 73 % vseh preiskovancev starih 65 let in več, 34 % pa 75 let in več. Pri bolnikih, starih 65 let in več, je bila izpostavljenost dronedaronu 23 % večja kot pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Okvara jeter

Pri osebah z zmerno okvaro jeter se izpostavljenost nevezanemu dronedaronu poveča za 2-krat. Povprečna izpostavljenost N-debutilnemu presnovku se poveča za 47 % (glejte poglavje 4.2).

Vpliv hude okvare jeter na farmakokinetiko dronedarona ni ocenjen (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko dronedarona ni bil ocenjen v specifični študiji. Ni pričakovati, da bi okvara ledvic spremenila farmakokinetiko dronedarona, ker se v urinu ni izločilo nič nespremenjene snovi, v obliki presnovkov pa se je v njem izločilo samo približno 6 % odmerka (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi mikrojedrnega testa *in vivo* pri miših ter štirih testov *in vitro* dronedaron nima genotoksičnih učinkov.

V 2-letnih študijah kancerogenosti je bil največji odmerek dronedarona, uporabljan 24 mesecev, 70 mg/kg/dan pri podganah in 300 mg/kg/dan pri miših.

Opažena je bila večja incidenca tumorjev mamarnih žlez pri mišjih samicah, histiocitnih sarkomov pri miših in hemangiomov na ravni mezenteričnih bezgavk pri podganah, vse samo pri največjem preizkušanjem odmerku (ki ustreza od 5- do 10-krat tolikšni izpostavljenosti, kot je dosežena s terapevtskimi odmerki pri človeku). Hemangiomi niso predrakave spremembe in se ne pri živalih ne pri človeku ne spremenijo v maligne hemangiosarkome. Nobeno od teh opažanj ni bilo ocenjeno kot pomembno za človeka.

V študijah kronične toksičnosti so opazili rahlo in reverzibilno fosfolipidozo (kopičenje mehurčastih makrofagov) v mezenteričnih bezgavkah, predvsem pri podganah. Ta učinek velja za specifičnega za to živalsko vrsto in ni pomemben za človeka.

Dronedaron je v velikih odmerkih izrazil vpliv na embrio-fetalni razvoj pri podganah in je povzročil npr. večje postimplantacijske izgube, zmanjšano maso plodov in placente ter zunanje, visceralne in skeletne malformacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza (E464)
koruzni škrob
krospovidon (E1202)
poloksamer 407
laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- neprozorni pretisni omoti iz PVC/aluminija v pakiranjih po 20, 50 in 60 filmsko obloženih tablet.
- neprozorni pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/aluminija v pakiranju po 100 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- EU/1/09/591/001 - škatla z 20 filmsko obloženimi tabletami
- EU/1/09/591/002 - škatla z 50 filmsko obloženimi tabletami
- EU/1/09/591/003 - škatla z 60 filmsko obloženimi tabletami
- EU/1/09/591/004 - škatla s 100 x 1 filmsko obloženo tableto

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 26. november 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati ali izdajati zdravilo MULTAQ, prejeli ali imeli dostop do najnovejše različice povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in vodnika za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo MULTAQ.

O vsebini in obliki vodnika za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo MULTAQ, ter o načrtu obveščanja in razdeljevanja, se je treba dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom v posamezni državi članici pred razdeljevanjem.

Naslednja tveganja:

- Srčno popuščanje (tudi uporaba pri bolnikih z nestabilnimi hemodinamskimi motnjami, anamnezo ali trenutno prisotnim srčnim popuščanjem ali sistolično disfunkcijo levega prekata, prerenalno azotemijo)
- Uporaba pri permanentni atrijski fibrilaciji (opredeljeni kot AF, ki traja ≥ 6 mesecev, ali njeno trajanje ni znano), pri kateri zdravnik ne predvideva več poskusov za obnovitev sinusnega ritma
- Pljučno – intersticijska bolezen pljuč
- Hepatotoksičnost

so predmet dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj.

Izobraževalno gradivo predstavlja vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo za:

- Presejanje bolnikov pred začetkom zdravljenja
 - Kontraindikacija v primeru permanentne atrijske fibrilacije
 - Kontraindikacija v primeru anamneze ali trenutnega srčnega popuščanja ali sistolične disfunkcije levega prekata
 - Preprečevanje medsebojnega delovanja zdravil
 - Jetrna, pljučna in ledvična varnost uporabe.
- Spremljanje bolnikov med zdravljenjem in prekinitev uporabe dronedarona, kadar je to potrebno
 - EKG
 - Klinični srčni simptomi
 - Medsebojno delovanje zdravil
 - Preverjanje delovanja jeter, pljuč, ledvic in koagulacije
- Svetovanje bolnikom o uporabi zdravila
 - Izobraževanje bolnikov o simptomih
 - Spodbujanje farmakovigilančnega poročanja

Vodnik za zdravnike, ki predpisujejo to zdravilo mora vsebovati informacije, ki zdravniku pomagajo ugotoviti, ali je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom MULTAQ in ali so upoštevane zahteve v skladu z informacijami o zdravilu.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

MULTAQ 400 mg filmsko obložene tablete
dronedaron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 400 mg dronedarona (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

20 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/591/001 20 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/591/002 50 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/591/003 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/591/004 100 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

MULTAQ 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

MULTAQ 400 mg tablete
dronedaron

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

MULTAQ 400 mg filmsko obložene tablete dronedaron

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MULTAQ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MULTAQ
3. Kako jemati zdravilo MULTAQ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MULTAQ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MULTAQ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MULTAQ vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano dronedaron. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antiaritmiki in pomagajo uravnati bitje srca.

Zdravilo MULTAQ se uporablja, če imate moteno bitje srca (srce vam bije neredno – atrijska fibrilacija) in je zdravljenje, ki ga imenujemo kardioverzija, vaš srčni utrip spontano ali v toku zdravljenja znova vrnilo v normalen ritem.

Zdravilo MULTAQ prepreči ponovitev težav z nerednim bitjem srca. Zdravilo MULTAQ se uporablja le pri odraslih.

Zdravnik bo razmislil o vseh možnostih zdravljenja, preden vam bo predpisal zdravilo MULTAQ.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MULTAQ

Ne uporabljajte zdravila MULTAQ

- če ste alergični na dronedaron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate težave z živci v srcu (srčni blok). V tem primeru vam lahko srce bije zelo počasi ali ste omotični. Če so vam zaradi te težave vstavili srčni spodbujevalnik, lahko uporabljate zdravilo MULTAQ.
- če imate zelo počasen srčni utrip (manj kot 50 udarcev na minuto).
- če vaš EKG (elektrokardiogram) pokaže srčno motnjo, ki jo imenujemo "podaljšan korigirani interval QT" (interval, daljši od 500 milisekund).
- če imate obliko atrijske fibrilacije, ki jo imenujemo permanentna (trajna) atrijska fibrilacija (AF). Pri permanentni (trajni) AF je AF prisotna že dolgo (vsaj 6 mesecev) in odločeno je bilo, da vašega srčnega ritma ne bodo znova vračali v normalen preddvorni ritem z zdravljenjem, ki ga imenujemo kardioverzija.
- če imate nestabilen krvni tlak (padce krvnega tlaka), ki lahko povzroči nezadosten pretok arterijske krvi v organe.

- če imate ali ste imeli težavo, pri kateri srce ne more po telesu črpati krvi tako dobro, kot bi moralo (to stanje imenujemo srčno popuščanje). Imate lahko otekla stopala ali noge, težko dihanje v leže ali med spanjem, kratko sapo med gibanjem.
- če je delež krvi, ki ga srce iztisne pri vsakem skrčenju, premajhen (to stanje imenujemo moteno delovanje (disfunkcija) levega prekata).
- če ste kdaj prej jemali amiodaron (še eno zdravilo proti aritmiji) in ste imeli težave s pljuči ali jetri.
- če jemljete zdravila za okužbe (vključno z glivičnimi okužbami ali aidsom), alergije, težave z bitjem srca, depresijo ali po presaditvi (glejte spodaj, poglavje "Druga zdravila in zdravilo MULTAQ". Tam boste našli več podrobnosti o tem, katerih zdravil ne smete jemati hkrati z zdravilom MULTAQ).
- če imate kakšno hudo težavo z jetri.
- če imate kakšno hudo težavo z ledvicami.
- če jemljete dabigatran (glejte poglavje spodaj "Druga zdravila in zdravilo MULTAQ").

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila MULTAQ.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila MULTAQ se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom

- če imate kakšno težavo, zaradi katere imate v krvi majhno koncentracijo kalija ali magnezija. To težavo morate odpraviti, preden začnete zdravljenje z zdravilom MULTAQ.
- če ste starejši od 75 let,
- če imate bolezen, pri kateri žile, ki dovajajo kri v srčno mišico, otrdijo in se zožijo (bolezen koronarnih arterij).

Med jemanjem zdravila MULTAQ, morate zdravniku povedati

- če postane atrijska fibrilacija med jemanjem zdravila MULTAQ permanentna (trajna). Zdravilo MULTAQ morate prenehati jemati,
- če imate otekla stopala ali noge, težko dihanje v leže ali med spanjem, kratko sapo med gibanjem ali povečanje telesne mase (to so znaki in simptomi srčnega popuščanja).
- Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih znakov in simptomov težav z jetri: bolečine ali nelagodje v trebuhu, izguba apetita, slabost v želodcu, slabost, bruhanje, porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica), nenavadno temen urin, utrujenost (zlasti v povezavi z drugimi zgoraj naštetimi simptomi), srbenje.
- če imate kratko sapo ali kašelj brez izmečka (neproduktiven kašelj). To morate povedati zdravniku, ki bo preveril vaša pljuča.

Če to velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo MULTAQ.

Preiskave srca, pljuč in krvi

Med jemanjem zdravila MULTAQ vam bo zdravnik morda opravil preiskave, s katerimi bo preveril vaše zdravstveno stanje in kako vam zdravilo deluje.

- Zdravnik vam lahko kontrolira električno delovanje srca z napravo za EKG (elektrokardiografijo).
- Zdravnik bo naročil preiskave krvi za spremljanje delovanja jeter preden začnete prejemati zdravilo MULTAQ in med zdravljenjem.
- Če jemljete kakšna zdravila proti nastajanju krvnih strdkov, na primer varfarin, vam bo zdravnik naročil preiskavo krvi, imenovano INR, da bo preveril, kako dobro deluje zdravilo.
- Zdravnik bo morda naročil tudi druge preiskave krvi. Zdravilo MULTAQ lahko spremeni izvide ene od preiskav krvi, s katero se preverja delovanje ledvic (koncentracija kreatinina v krvi). Zdravnik bo pri kontroli krvi to upošteval in bo uporabil drugo referenčno "normalno" vrednost za kreatinin v krvi.
- Zdravnik vam bo morda pregledal pljuča.

V nekaterih primerih je lahko potrebno prenehanje zdravljenja z zdravilom MULTAQ.

Vsakomur, ki vam kontrolira kri, morate povedati, da jemljete zdravilo MULTAQ.

Otroci in mladostniki

Zdravilo MULTAQ ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo MULTAQ

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam lahko glede na vaše stanje svetuje uporabo zdravila proti nastajanju krvnih strdkov.

Zdravilo MULTAQ in nekatera druga zdravila lahko medsebojno vplivajo in povzročijo resne neželene učinke. Zdravnik vam lahko spremeni odmerekateregakoli drugega zdravila, ki ga jemljete.

Hkrati z zdravilom MULTAQ ne smete jemati:

- drugih zdravil, ki se uporabljajo za obvladovanje hitrega bitja srca, npr. flekainida, propafenona, kinidina, dizopiramida, dofetilida, sotalola ali amiodarona,
- nekaterih zdravil za glivične okužbe, npr. ketokonazola, vorikonozola, itrakonazola ali pozakonazola,
- nekaterih zdravil za depresijo, imenovanih triciklični antidepresivi,
- nekaterih pomirjeval, imenovanih fenotiazini,
- bepridila za bolečine v prsih, ki jih povzroča koronarna bolezen,
- telitromicina, eritromicina ali klaritromicina (antibiotika za okužbe),
- terfenadina (zdraviloza alergije),
- nefazodona (zdravilo za depresijo),
- cisaprida (zdravilo za vračanje hrane in kisline (refluks) iz želodca v usta),
- ritonavirja (zdravilo za aids),
- dabigatrana (zdravilo za preprečevanje nastanka krvnih strdkov).

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- druga zdravila proti visokemu krvnemu tlaku, bolečinam v prsih, ki so posledica koronarne bolezni, ali drugim težavam s srcem, npr. verapamil, diltiazem, nifedipin, metoprolol, propranolol, ali digoksin,
- nekatera zdravila za znižanje holesterola v krvi (npr. simvastatin, lovastatin, atorvastatin ali rosuvastatin),
- nekatera zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov kot so varfarin, rivaroksaban, edoksaban in apiksaban,
- nekatera zdravila za epilepsijo (fenobarbital, karbamazepin ali fenitoin),
- sirolimus, takrolimus, everolimus in ciklosporin (uporabljajo se po presaditvah),
- šentjanževko – zeliščno zdravilo proti depresiji,
- rifampicin – za tuberkulozo.

Zdravilo MULTAQ skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila MULTAQ ne pijte grenivkega soka. Ta lahko zviša koncentracijo dronedarona v krvi in poveča verjetnost, da se vam pojavijo neželeni učinki

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Uporaba zdravila MULTAQ ni priporočljiva, če ste noseči ali domnevate, da ste noseči.
- Ne jemljite zdravila MULTAQ, če ste ženska, ki bi lahko zanosila, in ne uporabljate zanesljive kontracepcije.
- Če med jemanjem zdravila MULTAQ zanosite, nehajte jemati tablete in se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Ni znano, ali zdravilo MULTAQ prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste jemali zdravilo MULTAQ ali boste dojili. Enega in drugega ne smete početi hkrati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo MULTAQ navadno ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vendar lahko na sposobnost upravljanja vozil in strojev vplivajo neželeni učinki, kot je utrujenost.

Zdravilo MULTAQ vsebuje laktozo

Laktoza je vrsta sladkorja. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo MULTAQ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravljenje z zdravilom MULTAQ bo nadzoroval zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem srčnih bolezni.

Če morate z amiodarona (to je drugo zdravilo za neredno bitje srca) preiti na zdravilo MULTAQ, vam bo zdravnik morda dal posebna navodila, na primer, da pred prehodom naredite premor z amiodaronom. Zdravniku morate povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete.

Koliko zdravila morate vzeti

Običajen odmerek je ena 400-mg tableta dvakrat na dan. Vzemite:

- eno tableto med jutranjim obrokom in
- eno tableto med večernim obrokom.

Če menite, da je učinek zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Jemanje tega zdravila

Tableto pogoltnite celo s kozarcem vode med jedjo. Tablete ni mogoče razdeliti na enake odmerke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila MULTAQ, kot bi smeli

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom, najbližjo ambulanto za nujno medicinsko pomoč ali bolnišnico. S seboj vzemite ovojnjino zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo MULTAQ

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednji odmerek vzemite ob naslednjem običajno predvidenem času zanj.

Če ste prenehali jemati zdravilo MULTAQ

Ne nehajte jemati tega zdravila, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med uporabo tega zdravila so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Težava, pri kateri srce krvi po telesu ne črpa tako dobro, kot bi moralo (kongestivno srčno popuščanje). V kliničnih študijah so ta neželeni učinek opazili podobno pogosto med bolniki, ki so dobivali zdravilo MULTAQ, in med bolniki, ki so dobivali placebo. Med znaki so oteklost stopal ali nog, težko dihanje leže ali med spanjem, kratka sapa med gibanjem ali povečanje telesne teže.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Driska ali prekomerno bruhanje, ker lahko povzročita težave z ledvicami.
- Počasno bitje srca.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Vnetje pljuč (vključno z brazgotinjenjem in zadebelitvijo pljučnega tkiva). Med znaki so težko dihanje in neproduktiven kašelj.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Težave z jetri, vključno s smrtno nevarno odpovedjo jeter. Med znaki so bolečine ali nelagodje v trebuhu, izguba apetita, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje, porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica), nenavadno temen urin, utrujenost (zlasti skupaj z drugimi zgoraj naštetimi simptomi), srbenje.
- Alergijske reakcije, vključno z otekanjem obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti

- spremembe v izvidih ene preiskave krvi: koncentracije kreatinina v krvi,
- spremembe v EKG (elektrokardiogramu), imenovane podaljšan interval „QTc po Bazettu“.

Pogosti

- težave s prebavnim sistemom, npr. prebavne motnje, driska, slabost v želodcu, bruhanje in bolečine v želodcu
- utrujenost,
- težave s kožo, npr. izpuščaji ali srbenje,
- spremembe v izvidih krvnih preiskav, ki se uporabljajo za preverjanje delovanja jeter.

Občasni

- druge težave s kožo, npr. pordelost kože ali ekcem (rdečina, srbenje, pekoč občutek ali nastajanje mehurjev),
- večja občutljivost kože za sonce,
- spremembe v okusu stvari,

Redki

- izguba okusa,
- vnetje krvnih žil (vaskulitis, vključno z levkocitoklastičnim vaskulitisom).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanja zdravila MULTAQ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli za oznako "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabiti, če opazite kakšne vidne znake kvarjenja (glejte poglavje 6).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MULTAQ

- Zdravilna učinkovina je dronedaron.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg dronedarona (v obliki klorida).
- Pomožne snovi v jedru tablete so hipromeloza (E464), koruzni škrob, krospovidon (E1202), poloksamer 407, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 razdelek »Zdravilo MULTAQ vsebuje laktozo«, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E572).
- Pomožne snovi v oblogi tablete so hipromeloza (E464), makrogol 6000, titanov dioksid (E171), karnauba vosek (E903).

Izgled zdravila MULTAQ in vsebina pakiranja

Tablete MULTAQ so bele, ovalne filmsko obložene tablete z oznako dvojnega vala na eni strani in kodo "4142" na drugi strani.

Filmsko obložene tablete MULTAQ so na voljo v pakiranjih po 20, 50 in 60 tablet v neprozornih pretisnih omotih iz PVC in aluminija ter kot 100 x 1 tableta v neprozornih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.