

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MULTAQ 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 400 mg dronedaronu (ve formě dronedaron-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje také 41,65 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílé oválné tablety s vyrytou dvojitou vlnkou na jedné straně a s kódem „4142“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek MULTAQ je indikován k udržení sinusového rytmu po úspěšné kardioverzi u dospělých klinicky stabilních pacientů s paroxysmální nebo perzistentní fibrilací síní (AF). Vzhledem k bezpečnostnímu profilu (viz body 4.3 a 4.4) smí být přípravek MULTAQ předepsán pouze po uvážení alternativních možností léčby.

Přípravek MULTAQ nesmí být podáván pacientům se systolickou dysfunkcí levé komory ani pacientům se současnými epizodami srdečního selhání, nebo pokud je prodělali v minulosti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu je možné zahájit a kontrolovat pouze pod dohledem specialisty (viz bod 4.4).

Léčbu dronedaronem je možno zahájit ambulantně.

Léčba antiarytmiky třídy I nebo III (jako je flekainid, propafenon, chinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron) musí být před zahájením léčby dronedaronem ukončena.

Ohledně optimálního načasování převedení léčby z amiodaronu na dronedaron jsou k dispozici omezené údaje. Je třeba vzít v úvahu, že kvůli dlouhému poločasů může amiodaron účinkovat ještě dlouhou dobu po ukončení léčby. Pokud se uvažuje o převedení, musí probíhat pod dohledem specialisty (viz body 4.3 a 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka u dospělých je 400 mg dvakrát denně. Měla by se užívat:

- jedna tableta spolu s ranním jídlem, a
- jedna tableta spolu s večerním jídlem.

Spolu s dronedaronem nemá být konzumován grapefruitový džus (viz bod 4.5).

Pokud dojde k vynechání dávky, pacienti mají užít příští dávku v pravidelném čase a dávku nezdvójnasobovat.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost je u starších pacientů bez dalších kardiovaskulárních onemocnění a u mladších pacientů obdobná. U pacientů ve věku ≥ 75 let s komorbiditami je nutné pravidelně sledovat klinické známky srdečního selhání a monitorovat EKG (viz body 4.3, 4.4 a 5.1). Přestože byla u starších žen ve farmakokinetické studii prováděné u zdravých subjektů zvýšena plazmatická expozice, nepovažuje se za nutné upravovat dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se těžkou poruchou funkce jater je dronedaron kontraindikován kvůli nedostatku údajů (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) < 30 ml/min) je dronedaron kontraindikován (viz bod 4.3).

U ostatních pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí upravovat dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MULTAQ u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Je doporučeno tabletu spolknout vcelku během jídla a zapít vodou. Tabletou nelze rozdělit na stejné dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Síňokomorový blok druhého nebo třetího stupně, kompletní raménková blokáda, distální blokáda, dysfunkce sinusového uzlu, porucha síňového vedení nebo sick sinus syndrom (výjimkou je užití spolu s funkčním kardiostimulátorem)
- Bradykardie < 50 tepů za minutu (bpm)
- Permanentní AF trvající ≥ 6 měsíců (nebo případy, kdy je doba trvání AF neznámá) a stav, kdy lékař již neuvažuje o dalších pokusech opětovného navození sinusového rytmu
- Hemodynamicky nestabilní pacienti
- Anamnéza selhání srdce nebo selhání srdce v současné době nebo systolická dysfunkce levé komory
- Pacienti s projevy jaterní a plicní toxicity v souvislosti s dřívějším podáváním amiodaronu
- Současné podávání silných inhibitorů cytochromu P450 (CYP) 3A4, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon a ritonavir (viz bod 4.5)
- Léčivé přípravky způsobující torsades de pointes, jako jsou fenothiaziny, cisaprid, bepridil, tricyklická antidepresiva, terfenadin a některé perorální makrolidy (např. erythromycin), antiarytmika třídy I a III (viz bod 4.5)
- QTc interval (dle Bazetta) ≥ 500 milisekund
- Těžká porucha funkce jater
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Současné podávání dabigatranu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během podávání dronedaronu se doporučuje pečlivě monitorovat stav pacienta pravidelným vyhodnocováním srdečních, jaterních a plicních funkcí (viz níže). Jestliže se AF znovu objeví, je třeba zvážit ukončení léčby dronedaronem. Léčba dronedaronem má být ukončena během léčebného cyklu

v případě, že se u pacienta vyskytne jakékoli onemocnění, které může vést ke kontraindikaci zmíněné v bodě 4.3. Je nutné monitorovat současně podávané léčivé přípravky jako je digoxin a antikoagulancia.

Pacienti s permanentní AF, která se vyvinula během léčby

Klinická studie prováděná u pacientů s permanentní AF (AF trvající alespoň 6 měsíců) a s kardiovaskulárními rizikovými faktory, kteří byli léčeni dronedaronem, byla předčasně zastavena kvůli zvýšenému počtu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, z důvodu cévní mozkové příhody a srdečního selhání (viz bod 5.1). Je doporučeno provádět opakovaně kontroly EKG alespoň každých 6 měsíců. Vyskytne-li se u pacientů léčených dronedaronem permanentní AF, musí být léčba dronedaronem ukončena.

Pacienti mající v anamnéze nebo v současnosti srdeční selhání nebo systolickou dysfunkci levé komory

Dronedaron je kontraindikován u hemodynamicky nestabilních pacientů se srdečním selháním nebo systolickou dysfunkcí levé komory nebo s anamnézou těchto onemocnění (viz bod 4.3).

U pacientů je třeba důkladně zhodnotit příznaky městnavého srdečního selhání. Během léčby dronedaronem byl spontánně hlášen výskyt nového srdečního selhání nebo jeho zhoršení. Pacienty je třeba upozornit, aby se poradili s lékařem, pokud se u nich vyskytnou známky nebo příznaky srdečního selhání, jako je přírůstek tělesné hmotnosti, edém závislý na poloze těla nebo zhoršená dušnost. Objeví-li se srdeční selhání, měla by se léčba dronedaronem ukončit.

Pacienti mají být sledováni kvůli možnosti vzniku systolické dysfunkce levé komory během léčby. Pokud dojde ke vzniku systolické dysfunkce levé komory, musí se léčba dronedaronem ukončit.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční je nutné pravidelně sledovat klinické známky srdečního selhání a monitorovat EKG, aby bylo možné zachytit časné známky srdečního selhání. V pokynech ESC a ACC/AHA/HRS má dronedaron doporučení třídy IA pro pacienty s paroxysmální/perzistentní AF a s ischemickou chorobou srdeční.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku ≥ 75 let s mnohočetnými komorbiditami je nutné pravidelně sledovat klinické známky srdečního selhání a monitorovat EKG (viz body 4.2 a 5.1).

Ženy ve fertilním věku a těhotenství

Dronedaron se nedoporučuje během těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Ženy ve fertilním věku musí během léčby dronedaronem a po dobu 7 dní po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby dronedaronem se musí předepisující lékař přesvědčit, že ženy ve fertilním věku nejsou těhotné (viz bod 4.6).

Poškození jater

U pacientů léčených dronedaronem bylo po uvedení na trh hlášeno hepatocelulární poškození jater včetně život ohrožujícího akutního selhání jater. Jaterní funkční testy mají být provedeny před zahájením léčby dronedaronem, jeden týden a jeden měsíc po zahájení léčby, poté opakovaně každý měsíc během prvních šesti měsíců léčby, dále v 9. a 12. měsíci a nadále v pravidelných intervalech. Pokud je hodnota ALT (alaninaminotransferázy) zvýšena na $\geq 3 \times$ horní hranici normy (ULN), má být hodnota ALT znovu změřena v následujících 48 až 72 hodinách. Pokud se tímto dalším měřením potvrdí hodnoty ALT $\geq 3 \times$ ULN, léčba dronedaronem má být ukončena. Příslušné vyšetření a pečlivé pozorování pacientů má pokračovat až do normalizace hodnot ALT.

Pacienti by měli svému lékaři okamžitě hlásit jakékoli příznaky možného poškození jater (jako je nový výskyt trvalé bolesti břicha, anorexie, nauzea, zvracení, horečka, malátnost, únava, žloutenka, tmavá moč nebo svědění).

Opatření při zvýšené plazmatické koncentraci kreatininu

Zvýšení kreatininu v plazmě (průměrné zvýšení 10 $\mu\text{mol/l}$) bylo pozorováno u zdravých subjektů i u pacientů při podávání 400 mg dronedaronu dvakrát denně. U většiny pacientů toto zvýšení nastalo

záhy po zahájení léčby a ustálení bylo dosaženo po 7 dnech. Doporučuje se měřit hodnoty kreatininu v plazmě před zahájením a 7 dní po zahájení léčby dronedaronem. Jestliže je zaznamenáno zvýšení kreatininémie, musí být hladina kreatininu v séru opětovně změřena po uplynutí následujících 7 dnů. Pokud již není žádné další zvýšení kreatininémie pozorováno, je zapotřebí tuto hodnotu brát jako novou referenční výchozí hodnotu, kterou je možné očekávat při léčbě dronedaronem. Má-li hladina kreatininu v séru vzestupnou tendenci, je zapotřebí vzít v úvahu další vyšetření a ukončení léčby. Zvýšení kreatininémie by nemělo nezbytně vést k ukončení léčby ACE inhibitory nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIRA).

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno častější zvýšení kreatininu po zahájení léčby dronedaronem. V některých případech bylo hlášeno také zvýšení dusíku močovinový v krvi pravděpodobně z důvodu sekundární hypoperfúze v souvislosti s vývojem CHF (pre-renální azotemie). V těchto případech má být léčba dronedaronem ukončena (viz body 4.3 a 4.4). Doporučuje se periodicky monitorovat renální funkce a dle potřeby zvážit další vyšetření.

Elektrolytová dysbalance

Protože u pacientů s hypokalémií mohou být antiarytmika neúčinná nebo arytmogenní, je nutné před zahájením a během léčby dronedaronem korigovat jakýkoliv deficit draslíku nebo hořčíku.

Prodloužení QT

Farmakologický účinek dronedaronu může způsobit střední prodloužení QTc (dle Bazetta) (okolo 10 msec) v souvislosti s prodloužením repolarizace. Tyto změny jsou vázány na terapeutický efekt dronedaronu a nejsou výrazem toxicity. Doporučuje se během léčby sledovat stav pacienta, včetně EKG (elektrokardiogramu). Pokud je QTc interval (dle Bazetta) ≥ 500 milisekund, má být léčba dronedaronem ukončena (viz bod 4.3).

Podle klinických zkušeností má dronedaron nízký proarytmogenní efekt a ve studii ATHENA byl prokázán pokles počtu úmrtí na arytmií (viz bod 5.1).

Proarytmogenní účinek se nicméně za určitých okolností může projevit např. při současném podávání s léčivými přípravky potenciálně vedoucími k arytmií a/nebo při poruchách elektrolytů (viz body 4.4 a 4.5).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonie a plicní fibrózy. Výskyt dyspnoe nebo neproduktivního kašle může mít vztah k plicní toxicitě a pacienty je zapotřebí pečlivě klinicky vyšetřit. Pokud je plicní toxicita potvrzena, je třeba léčbu ukončit.

Interakce (viz bod 4.5)

Digoxin

Podávání dronedaronu pacientům léčeným digoxinem způsobuje zvýšení koncentrace digoxinu v plazmě, a proto se mohou projevit známky a příznaky spojené s toxicitou digoxinu. Doporučuje se klinické a biologické sledování pacienta a monitorování EKG; dávka digoxinu má být snížena na polovinu. Rovněž je možný synergický efekt na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení.

Betablokátory a blokátory vápníkových kanálů

Při současném podávání betablokátorů nebo blokátorů vápníkových kanálů je třeba vzít v úvahu tlumící účinek na sinusový uzel a atrioventrikulární uzel a postupovat s opatrností. Tyto léčivé přípravky je třeba zpočátku podávat v nižší dávce a titrovat do vyšší dávky pouze po vyhodnocení EKG. U pacientů, kteří užívají antagonisty vápníkových kanálů nebo betablokátory v době, kdy je zahajována léčba dronedaronem, je třeba provést vyšetření EKG a v případě potřeby přizpůsobit dávku.

Antagonisté vitamínu K

Pacienti mají mít vhodnou antikoagulační léčbu v souladu s klinickými doporučeními pro AF. U pacientů užívajících antagonisty vitamínu K je po zahájení léčby dronedaronem zapotřebí pečlivě monitorovat INR (mezinárodní normalizovaný poměr-International Normalised Ratio) dle doporučení uvedených v SmPC těchto přípravků.

Silné induktory CYP3A4

Silné induktory CYP3A4, jako je rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin nebo třezalka tečkovaná, se nedoporučují.

Statiny

Statiny je třeba užívat obezřetně. Mělo by se uvážit podání nižší počáteční i udržovací dávky statinů a pacienti by měli být kontrolováni s ohledem na klinické známky svalové toxicity.

Grapefruitový džus

Pacienty je zapotřebí upozornit, aby během léčby dronedaronem nepili nápoje obsahující grapefruitový džus.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dronedaron je primárně metabolizován cestou CYP3A4 (viz bod 5.2). Inhibitory a induktory CYP3A4 tudíž mají potenciál s dronedaronem interagovat. Dronedaron je středně silný inhibitor CYP3A4, mírný inhibitor CYP2D6 a silný inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). Proto má potenciál reagovat se substráty P-glykoproteinu, CYP3A4 nebo CYP2D6. Bylo zjištěno, že dronedaron a/nebo jeho metabolity inhibují transportní proteiny ze skupin OAT (Organic Anion Transporter), OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide) a OCT (Organic cation Transporter) *in vitro*. Dronedaron nemá žádný významný potenciál pro inhibici CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 a CYP2B6. Významnou farmakodynamickou interakci je možné očekávat u betablokátorů, antagonistů vápníkových kanálů a digitalisu.

Léčivé přípravky vyvolávající torsades de pointes

Léčivé přípravky vyvolávající torsades de pointes, jako je fenothiazin, cisaprid, bepridil, tricyklická antidepresiva, některé perorální makrolidy (např. erythromycin), terfenadin a antiarytmika třídy I a III, jsou kontraindikovány kvůli potenciálnímu riziku proarytmogenního efektu (viz bod 4.3).

U pacientů, kteří při zahájení léčby dronedaronem již betablokátorů užívají, je nutné provést EKG a pokud je to zapotřebí, upravit dávku betablokátoru (viz bod 4.4).

Doporučuje se klinický, EKG a biologický monitoring a dávku digoxinu je třeba snížit na polovinu (viz bod 4.4).

Účinky jiných léčivých přípravků na dronedaron

Silné inhibitory CYP3A4

Opakované podávání dávky 200 mg ketokonazolu jednou denně vedlo k 17násobnému zvýšení expozice dronedaronem. Proto je současné užívání ketokonazolu, stejně jako dalších silných inhibitorů CYP3A4, např. itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, ritonaviru, telithromycinu, klarithromycinu nebo nefazodonu, kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně silné/slabe inhibitory CYP3A4

Erythromycin

Erythromycin, perorální makrolid, může navodit torsades de pointes a jako takový je kontraindikován (viz bod 4.3). Opakované podávání erythromycinu (500 mg třikrát denně po dobu 10 dní) se projevilo 3,8násobným zvýšením expozice dronedaronem v ustáleném stavu.

Antagonisté vápníkových kanálů

Antagonisté vápníkových kanálů, diltiazem a verapamil, jsou substráty a/nebo středně silnými inhibitory CYP3A4. Navíc, v důsledku jejich schopnosti snižovat srdeční frekvenci, mají diltiazem a verapamil potenciál k farmakodynamickým interakcím s dronedaronem.

Při opakovaných dávkách diltiazemu (240 mg dvakrát denně) se projevilo 1,7násobné zvýšení expozice dronedaronem, u verapamilu (240 mg jednou denně) došlo k 1,4násobnému zvýšení expozice

dronedaronem a u nifedipinu (20 mg dvakrát denně) došlo k 1,2násobnému zvýšení expozice dronedaronem.

Expozice antagonisty vápníkových kanálů je v důsledku podávání dronedaronu (400 mg dvakrát denně) rovněž zvýšena (verapamil 1,4násobně a nisoldipin 1,5násobně). V klinických studiích dostávalo 13 % pacientů antagonisty vápníkových kanálů současně s dronedaronem. Nebylo zjištěno zvýšené riziko hypotenze, bradykardie ani srdečního selhání.

Při užití dronedaronu a antagonistů vápníkových kanálů s tlumícím účinkem na sinusový a atrioventrikulární uzel, jako je verapamil a diltizem, je celkově nutné postupovat s opatrností kvůli farmakokinetickým a možným farmakodynamickým interakcím. Tyto léčivé přípravky mají být zpočátku podávány v nízké dávce a titrovány směrem k vyšší dávce pouze po vyhodnocení EKG. U pacientů, kteří antagonisty vápníkových kanálů již užívají v době zahájení léčby dronedaronem, má být provedeno vyšetření EKG a dávka antagonistů vápníkových kanálů v případě potřeby upravena (viz bod 4.4).

Ostatní středně silné/slabe inhibitory CYP3A4

Ostatní středně silné inhibitory CYP3A4 pravděpodobně rovněž zvyšují expozici dronedaronem.

Induktory CYP3A4

Rifampicin (600 mg jednou denně) snižuje expozici dronedaronem o 80 % bez velkého vlivu na expozici jeho aktivním metabolitem. Současné podávání rifampicinu a dalších silných induktorů CYP3A4, jako je fenobarbital, karbamazepin, fenytoin nebo třezalka tečkovaná, se tudíž nedoporučuje, protože snižují expozici dronedaronem.

Inhibitory MAO

Ve studii prováděné *in vitro* se MAO podílela na metabolismu aktivního metabolitu dronedaronu. Klinický význam tohoto pozorování není znám (viz body 4.4 a 5.2).

Účinek dronedaronu na jiné léčivé přípravky

Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými cestou CYP3A4

Dabigatran

Při současném podávání dabigatran-etexilátu 150 mg jednou denně a dronedaronu 400 mg dvakrát denně byla AUC₀₋₂₄ dabigatranu zvýšena o 100 % a C_{max} o 70 %. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se současného podávání těchto léčivých přípravků pacientům s AF. Současné podávání těchto přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Statiny

Dronedaron může zvyšovat expozici statiny, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gp. Dronedaron (400 mg dvakrát denně) zvyšuje expozici simvastatinem 4násobně a kyselinou simvastatinovou 2násobně. Předpokládá se, že by dronedaron rovněž mohl zvyšovat expozici lovastatinem a atorvastatinem ve stejném rozsahu, jako u kyseliny simvastatinové. Mezi dronedaronem a atorvastatinem byla slabá interakce (která se projevila 1,7násobným zvýšením průměrné hodnoty expozice atorvastatinem). Mezi dronedaronem a statiny transportovanými OATP, jako je rosuvastatin, byla slabá interakce (která se projevila průměrným 1,4násobným zvýšením hodnoty expozice rosuvastatinem).

V klinických studiích se neprojevily žádné důkazy ohledně bezpečnostních problémů při podávání dronedaronu spolu se statiny metabolizovanými CYP3A4. Byla však zaznamenána spontánní hlášení případů rhabdomyolýzy, kdy byl dronedaron podáván v kombinaci se statinem (zejména se simvastatinem), a proto je při současném užívání statinů zapotřebí postupovat s opatrností. Je třeba uvážit nižší úvodní dávku a udržovací dávky statinů, jak se doporučuje v informacích pro statiny a u pacientů monitorovat příznaky muskulární toxicity (viz bod 4.4).

Antagonisté vápníkových kanálů

Interakce s dronedaronem a antagonisty vápníkových kanálů byla popsána výše (viz bod 4.4).

Imunosupresiva

Dronedaron by mohl zvyšovat plazmatické koncentrace imunosupresiv (takrolimus, sirolimus, everolimus a cyklosporinu). V případě kombinace s dronedaronem se doporučuje monitorování jejich plazmatické koncentrace a vhodná úprava dávkování.

Perorální antikoncepce

U zdravých subjektů užívajících dronedaron (800 mg dvakrát denně) současně s perorálními kontraceptivy nebylo pozorováno žádné snížení hladiny ethinylestradiolu ani levonogestrelu.

Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP2D6

Betablokátory

Léčba sotalolem musí být ukončena před užíváním dronedaronu (viz body 4.2 a 4.3). Expozice betablokátorům, které jsou metabolizovány CYP2D6, může být dronedaronem zvýšena. Betablokátory mají kromě toho potenciál interagovat s dronedaronem i z farmakodynamického hlediska. Dronedaron 800 mg denně zvyšuje expozici metoprololu 1,6násobně a propranololu 1,3násobně (tj. o mnoho méně než 6násobný rozdíl pozorovaný mezi pomalými a rychlými metabolizátory CYP2D6). V klinických studiích byla častěji pozorována bradykardie, pokud byl podáván dronedaron v kombinaci s betablokátory.

Vzhledem k farmakokinetickým interakcím a možné farmakodynamické interakci při současném podávání dronedaronu a betablokátorů se má postupovat s opatrností. Tyto léčivé přípravky mají být zpočátku podávány v nízké dávce, a titrovány směrem k vyšší dávce pouze po vyhodnocení EKG. U pacientů, kteří betablokátory již užívali v době zahájení léčby dronedaronem, má být provedeno vyšetření EKG a dávka betablokátorů v případě potřeby upravena (viz bod 4.4).

Antidepresiva

Protože je dronedaron u lidí slabým inhibitorem CYP2D6, předpokládá se omezená interakce s antidepresivy metabolizovanými CYP2D6.

Interakce se substrátem P-gp

Digoxin

Dronedaron (400 mg dvakrát denně) zvýšil expozici digoxinem 2,5krát inhibicí P-gp přenašeče. Mimoto má digitalis potenciál k interakcím s dronedaronem z farmakodynamického hlediska. Může nastat synergní efekt na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení. Při současném podávání dronedaronu a digitalisu byly v klinických honoceních pozorovány zvýšené hladiny digitalisu a/nebo gastrointestinální poruchy svědčící pro toxicitu digitalisu.

Dávka digoxinu má být snížena přibližně na 50 %, sérové hladiny digoxinu je třeba pečlivě monitorovat; doporučuje se klinické sledování a průběžná kontrola EKG.

Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP 3A4 a P-gp

Rivaroxaban

Dronedaron pravděpodobně zvyšuje expozici rivaroxabanu (CYP3A4 a P-gp substrát), a proto současné užívání může zvýšit riziko krvácení. Současné užívání rivaroxabanu a dronedaronu se nedoporučuje.

Apixaban

Dronedaron může zvýšit expozici apixabanu (CYP3A4 a P-gp substrát).

Při současném užívání s látkami, které nejsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp, jako je dronedaron, není úprava dávky apixabanu požadována.

Edoxaban

Ve studiích in vivo se při podávání s dronedaronem zvýšila expozice edoxabanu (CYP3A4 a P-gp substrát). Dávka edoxabanu musí být snížena v souladu s doporučeními uvedenými pro edoxaban.

Interakce s warfarinem a losartanem (substráty CYP2C9)

Warfarin a další antagonisté vitamínu K

Dronedaron (600 mg dvakrát denně) zvýšil 1,2násobně S-warfarin beze změny R-warfarinu a při pouze 1,07násobném zvýšení INR (International Normalised Ratio). Nicméně, u pacientů užívajících perorální antikoagulační léčbu bylo obvykle během 1 týdne po zahájení léčby dronedaronem hlášeno klinicky významné zvýšení INR (≥ 5). Proto má být u pacientů, kteří užívají antagonisty vitamínu K, po zahájení léčby dronedaronem pečlivě monitorováno INR.

Losartan a další antagonisté receptorů pro angiotenzin II (AIIRA)

Nebyly pozorovány žádné interakce mezi dronedaronem a losartanem. Interakce mezi dronedaronem a jinými AIIRA se neočekávají.

Interakce s theofylinem (substráty CYP1A2)

Dronedaron 400 mg dvakrát denně nezvyšuje expozici theofylinem v ustáleném stavu.

Interakce s metforminem (substrát OCT1 a OCT2)

Mezi dronedaronem a metforminem, substrátem OCT1 a OCT2, nebyly pozorovány žádné interakce.

Interakce s omeprazolem (substrát CYP2C19)

Dronedaron nemá vliv na farmakokinetiku omeprazolu, substrátu CYP2C19.

Interakce s klopidogrelem

Dronedaron nemá vliv na farmakokinetiku klopidogrelu a jeho aktivního metabolitu.

Další informace

U pantoprazolu (40 mg jednou denně), léčivého přípravku, který zvyšuje žaludeční pH bez jakéhokoli ovlivnění cytochromu P450, se neprokázala významná interakce s farmakokinetikou dronedaronu.

Grapefruitový džus (inhibitor CYP3A4)

Opakované dávky 300 ml grapefruitového džusu třikrát denně se projeví trojnásobným zvýšením expozice dronedaronem. Proto je třeba pacienty upozornit, aby se během léčby dronedaronem vyvarovali nápojů s obsahem grapefruitové šťávy (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku a těhotenství

Přípravek MULTAQ se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje týkající se použití dronedaronu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem MULTAQ a po dobu 7 dní po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Před zahájením léčby přípravkem MULTAQ se musí předepisující lékař přesvědčit, že ženy ve fertilním věku nejsou těhotné.

Kojení

Není známo, zda je dronedaron a jeho metabolity vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje prokázaly vylučování dronedaronu a jeho metabolitů do mléka u zvířat. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Ženám je nutné doporučit, aby během léčby přípravkem MULTAQ a po dobu 7 dnů (asi 5 poločasů) po poslední dávce nekojily.

Při rozhodování, zda ukončit kojení nebo ukončit/odmítnout léčbu přípravkem MULTAQ, je třeba posoudit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv dronedaronu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek MULTAQ nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Avšak schopnost řídit a obsluhovat stroje může být narušena nežádoucími účinky, jako je například únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Při hodnocení vnitřních faktorů jako je pohlaví nebo věk na incidenci nežádoucích účinků souvisejících s léčbou se prokázala interakce s pohlavím (ženy) v incidenci jakýchkoli nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků.

V klinických studiích došlo k předčasnému ukončení z důvodu nežádoucích účinků u 11,8 % pacientů léčených dronedaronem a u 7,7 % pacientů dostávajících placebo. Nejčastěji byly důvodem k přerušení léčby dronedaronem gastrointestinální potíže (3,2 % pacientů oproti 1,8 % pacientů užívajících placebo).

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované v 5 klinických studiích s dronedaronem podávaným v dávce 400 mg dvakrát denně byly průjem (9 %), nauzea (5 %) a zvracení (2 %), únava a astenie (7 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil dronedaronu 400 mg dvakrát denně u pacientů s fibrilací síní (AF) nebo s flutterem síní (AFL) vychází z 5 placebem kontrolovaných klinických studií, v nichž bylo randomizováno celkem 6285 pacientů (3282 pacienti dostávali dronedaron 400 mg dvakrát denně, 2875 pacientů dostávalo placebo).

Průměrná expozice napříč studiemi byla 13 měsíců. Ve studii ATHENA byla maximální doba sledování 30 měsíců. Některé nežádoucí účinky byly zjištěny v rámci post marketingového sledování. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce včetně angioedému
Poruchy nervového systému			Dysgeuzie	Ageuzie
Srdeční poruchy	Městnavé srdeční selhání (viz níže)	Bradykardie (viz body 4.3 a 4.4)		
Cévní poruchy				Vaskulitida včetně leukocytoklastické vaskulitidy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonitidy a plicní fibrózy (viz níže)	
Gastrointestinální poruchy		Průjem Zvracení Nauzea Bolesti břicha Dyspepsie		
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální výsledky jaterních funkčních testů		Hepatoceulární poškození jater včetně život ohrožujícího akutního selhání jater (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážky (včetně generalizovaných, makulózních, makulopapulózní) Pruritus	Erytémy (včetně erytému a erytematózní vyrážky) Ekzém Fotosenzitivní reakce Alergická dermatitida Dermatitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Astenie		
Vyšetření	Zvýšení kreatininu v krvi* Prodloužení QTc (dle Bazetta) #			

* ≥ 10 % pět dní po zahájení léčby (viz bod 4.4)

> 450 msec u mužů, > 470 msec u žen (viz bod 4.4)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Městnavé srdeční selhání

V 5 placebem kontrolovaných studiích byla frekvence výskytu městnavého srdečního selhání (CHF) ve skupině léčené dronedaronem srovnatelná s placebem (velmi často, 11,2 % oproti 10,9 %). Tuto frekvenci výskytu je třeba uvážit v kontextu primárně zvýšené incidence CHF u pacientů s AF. Případy CHF byly rovněž hlášeny po uvedení přípravku na trh (frekvence není známa) (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonie a plicní fibrózy

V 5 placebem kontrolovaných studiích se plicní příhody vyskytly u 0,6 % pacientů ve skupině léčené dronedaronem oproti 0,8 % pacientů, kteří dostávali placebo. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonie a plicní fibrózy (s neznámou frekvencí výskytu). U mnoha pacientů došlo v minulosti k expozici amiodaronem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případě předávkování monitorujte pacientův srdeční rytmus a krevní tlak. Léčba musí být podpůrná a na základě příznaků.

Není známo, zda je možné dronedaron a/nebo jeho metabolity odstranit dialýzou (hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo hemofiltrací).

Žádné specifické antidotum není k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba zahájit podpůrnou léčbu cílenou na zmírnění příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaka, antiarytmika, třída III, ATC kód: C01BD07.

Mechanismus účinku

U zvířat v závislosti na použitém modelu brání dronedaron vzniku fibrilace síní nebo znovu nastavuje normální sinusový rytmus. U několika živočišných modelů brání také ventrikulární tachykardii a ventrikulární fibrilaci. Tyto účinky nejpravděpodobněji plynou z elektrofyziologických vlastností dronedaronu, patřících do všech čtyř tříd dle Vaughana-Williamse. Dronedaron jako multikanálový blokátor inhibuje tok draslíku (včetně IK (Ach), IKur, IKr, IKs) a tudíž prodlužuje trvání akčního potenciálu a prodlužuje refrakterní periodu (třída III). Rovněž inhibuje sodíkové kanály (třída Ib) a vápníkové kanály (třída IV). Nekompetitivně antagonizuje adrenergní aktivitu (třída II).

Farmakodynamické vlastnosti

Na zvířecích modelech dronedaron snižuje srdeční frekvenci. Prodlužuje délku Wenckebachova cyklu a AH-, PQ-, QT- intervaly, bez významného efektu nebo slabého prodloužení QTc intervalů a beze změny v HV- a QRS intervalech. Zvyšuje trvání efektivní refrakterní periody (ERP) síní, atrioventrikulárního uzlu a ERP komor byla mírně prodloužena při minimálním stupni reverzní závislosti na frekvenci.

Dronedaron snižuje arteriální krevní tlak a kontraktilitu myokardu (dP/dt max) beze změny ejekční frakce levé komory a snižuje myokardiální spotřebu kyslíku.

Dronedaron má v koronárních atriích (ve vztahu k aktivaci metabolismu oxidu dusnatého) a v periferních artériích vazodilatační vlastnosti.

Dronedaron vykazuje nepřímé antiadrenergní účinky a částečný antagonismus k adrenergní stimulaci. Redukuje alfa-adrenergní odpověď krevního tlaku na epinefrin a beta1 a beta2 odpovědi na isoproterenol.

Klinická účinnost a bezpečnost

Snížení rizika hospitalizace v souvislosti s AF

Účinnost dronedaronu z hlediska snížení rizika hospitalizace z důvodu AF u pacientů s AF nebo s AF v anamnéze a s dalšími rizikovými faktory byla demonstrována v multicentrické, mezinárodní, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické studii ATHENA.

Pacienti museli mít alespoň jeden rizikový faktor (včetně věku, hypertenze, diabetu, předchozí cerebrovaskulární příhody, průměru levé síně ≥ 50 mm nebo LVEF $< 0,40$) spolu s AF/AFL a sinusovým rytmem zdokumentovaný během posledních 6 měsíců. Pacienti, kteří dostávali amiodaron během 4 týdnů před randomizací, nebyli do studie zahrnuti. Pacienti mohli mít AF/AFL nebo sinusový rytmus po spontánní konverzi nebo po jakýchkoli intervencích.

Čtyři tisíce šest set dvacet osm (4628) pacientů bylo randomizováno a léčeno až maximálně 30 měsíců (medián sledování: 22 měsíců) buď dronedaronem 400 mg dvakrát denně (2301 pacientů) nebo placebem (2327 pacientů), navíc ke konvenční léčbě, která zahrnovala betablokátory (71 %), ACE inhibitory nebo AIIIRA (69 %), digitalis (14 %), antagonisty vápníkových kanálů (14 %), statiny (39 %), perorální antikoagulancia (60 %), chronickou protidestičkovou léčbu (6 %) a/nebo diuretika (54 %).

Primárním cílovým parametrem studie byla doba do první hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo úmrtí z jakékoli příčiny.

Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 23 až 97 let a 42 % pacientů bylo starších 75 let. Čtyřicet sedm procent (47 %) pacientů byly ženy a většina populace byla kavkazského typu (89 %).

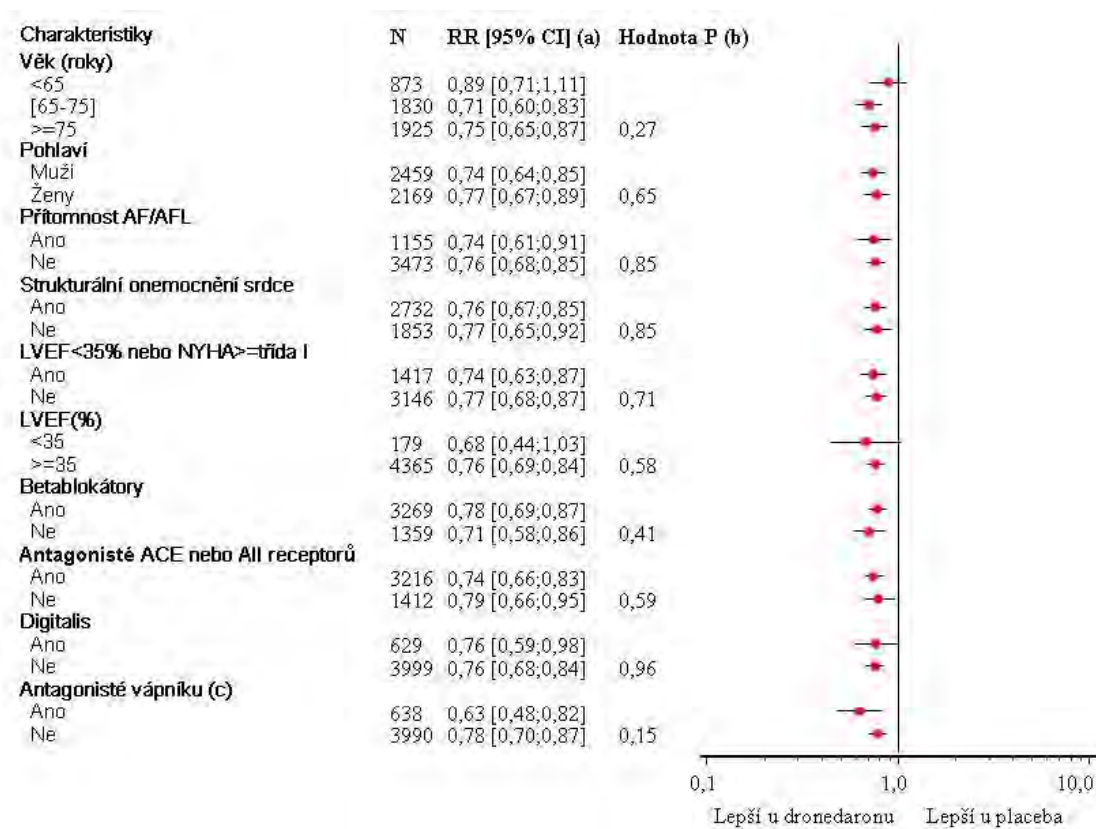
Většina pacientů měla hypertenzi (86 %) a strukturální onemocnění srdce (60 %) (zahrnující ischemickou chorobu srdeční v 30 %, městnavé selhání srdce v 30 % a LVEF $< 45\%$ v 12 %).

Dvacet pět procent (25 %) pacientů mělo na počátku studie (v baseline) AF.

Dronedaron snížil ve srovnání s placebem incidenci hospitalizací z kardiovaskulárních příčin nebo úmrtí z jakékoli příčiny o 24,2 % ($p < 0,0001$).

Snížení incidence hospitalizací z kardiovaskulárních příčin nebo úmrtí z jakékoli příčiny bylo konzistentní ve všech podskupinách, bez ohledu na výchozí charakteristiky nebo na léčivé přípravky (ACE inhibitory nebo AIIIRA, betablokátory, digitalis, statiny, antagonisté vápníku, diuretika) (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Relativní riziko první hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo úmrtí z jakékoli příčiny (dronedaron 400 mg dvakrát denně oproti placebo)



- a Určeno na základě Coxova regresního modelu
- b Hodnota P je založena na Coxově regresním modelu a vyjadřuje interakci mezi hodnotou výchozí charakteristiky a léčbou
- c Antagonisté vápníkových kanálů s účinkem tlumícím srdeční frekvenci s omezením na diltiazem, verapamil a bepridil

Podobné výsledky byly získány u incidence kardiovaskulárních hospitalizací, kde bylo riziko sníženo o 25,5 % ($p < 0,0001$).

Počet úmrtí z jakékoli příčiny během studie byl mezi skupinou léčenou dronedaronem (116/2301) a mezi skupinou na placebo (139/2327) srovnatelný.

Udržení sinusového rytmu

Ve studiích EURIDIS a ADONIS bylo randomizováno celkem 1237 pacientů s dřívějšími epizodami AF nebo AFL, kteří byli ambulantně léčeni buď dronedaronem 400 mg dvakrát denně ($n = 828$) nebo jim bylo podáváno placebo ($n = 409$) navíc ke konvenční terapii (včetně perorálních antikoagulancií, betablokátorů, ACE inhibitorů nebo AIIIRA, protidestičkových látek užívaných chronicky, diuretik, statinů, digitalisu a antagonistů vápníkových kanálů). Pacienti měli alespoň jednu AF/AFL epizodu zdokumentovanou na EKG během posledních 3 měsíců, měli sinusový rytmus nejméně jednu hodinu a byli sledováni po dobu 12 měsíců. U pacientů, kteří dostávali amiodaron, bylo vyšetření EKG provedeno přibližně 4 hodiny po prvním podání, aby se ověřila dobrá tolerabilita. Ostatní léčivé přípravky obsahující antiarytmika byly vysazeny alespoň 5 plasmatických poločasů před prvním podáním.

Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 20 až 88 let, převládala kavkazská populace (97 %) a pacienti mužského pohlaví (69 %). Nejčastějšími komorbiditami byly hypertenze (56,8 %) a strukturální onemocnění srdce (41,5 %) včetně ischemické choroby srdeční (21,8 %).

Spojená data ze studií EURIDIS a ADONIS stejně jako obě klinické studie jednotlivě ukázaly, že dronedaron konzistentně oddálil dobu do první rekurence AF/AFL (primární cílový parametr). Ve srovnání s placebem snížil dronedaron během prvních 12 měsíců studie riziko prvního výskytu o 25 % ($p = 0,00007$). Medián doby od randomizace do prvního znovuobjevení AF/AFL byla ve skupině léčené dronedaronem 116 dní, tj. doba 2,2krát delší než ve skupině na placebo (53 dní).

V klinickém hodnocení DIONYSOS byla srovnávána účinnost a bezpečnost dronedaronu (400 mg dvakrát denně) oproti amiodaronu (600 mg denně po dobu 28 dní a poté nadále 200 mg jednou denně) po dobu 6 měsíců. Do studie bylo randomizováno celkem 504 pacientů s dokumentovanou AF, z toho 249 pacientů dostávalo dronedaron, 255 dostávalo amiodaron. Věk pacientů se nacházel v rozmezí od 28 do 90 let, 49 % bylo starších 65 let. Incidence primárního cílového parametru účinnosti, který byl definován jako první opětovný výskyt AF nebo předčasné ukončení účasti ve studii z důvodu intolerance nebo ztráty účinnosti ve 12 měsících, byla 75 % ve skupině léčené dronedaronem a 59 % ve skupině léčené amiodaronem (poměr rizik = 1,59; log-rank hodnota $p < 0,0001$). Opětovný výskyt AF byl 63,5 % oproti 42 %. Rekurence AF (včetně absence konverze) byly častější ve skupině léčené dronedaronem, zatímco předčasné ukončení účasti ve studii z důvodu intolerance se vyskytlo častěji ve skupině léčené amiodaronem. Incidence hlavního bezpečnostního cílového parametru, který byl definován jako výskyt tyreoidálních, jaterních, plicních, neurologických, kožních, očních nebo gastrointestinálních specifických příhod nebo předčasné ukončení účasti ve studii kvůli jakékoli nežádoucí příhodě poklesla o 20 % ve skupině léčené dronedaronem oproti skupině s amiodaronem ($p = 0,129$). Toto snížení bylo při srovnání s amiodaronovou skupinou zapříčiněno signifikantně nižším výskytem tyreoidálních a neurologických příhod, tendencí k nižšímu výskytu kožních nebo očních příhod a méně častému předčasnému ukončení účasti ve studii. Ve skupině léčené dronedaronem bylo pozorováno více gastrointestinálních nežádoucích příhod, především šlo o průjem (12,9 % oproti 5,1 %).

Pacienti s příznaky selhání srdce v klidu nebo při minimální námaze během předchozího měsíce, nebo kteří byli hospitalizováni kvůli srdečnímu selhání během předchozího měsíce.

Studie ANDROMEDA zahrnovala 627 pacientů s dysfunkcí levé komory, kteří byli hospitalizováni s novým výskytem nebo zhoršením srdečního selhání a kteří prodělali alespoň jednu epizodu dušnosti při minimální námaze nebo v klidu (NYHA třída III nebo IV) nebo paroxysmální noční dušnost během jednoho měsíce před zařazením do studie. Věk pacientů se nacházel v rozmezí od 27 do 96 let, 68 % bylo starších 65 let. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zjištěné nerovnováhy počtu úmrtí ve skupině s dronedaronem [$n = 25$ oproti 12 (placebo), $p = 0,027$] (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s permanentní fibrilací síní

Studie PALLAS byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která zkoumala klinický přínos léčby dronedaronem 400 mg dvakrát denně a standardní terapie u pacientů s permanentní fibrilací síní a dalšími rizikovými faktory (pacienti s městnavým srdečním selháním ~ 69 %, pacienti s ischemickou chorobou srdeční ~ 41 %, pacienti s prodělanou cévní mozkovou příhodou nebo TIA ~ 27 %; LVEF ≤ 40 % ~ 20,7 % a pacienti ve věku ≥ 75 let s hypertenzí a diabetem ~ 18 %). Studie byla předčasně ukončena po randomizaci 3149 pacientů (placebo = 1577, dronedaron = 1572) kvůli signifikantnímu zvýšení počtu srdečních selhání (placebo = 33, dronedaron = 80, HR = 2,49 (1,66-3,74); cévních mozkových příhod [placebo = 8; dronedaron = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] a úmrtí z kardiovaskulárních příčin [placebo = 6; dronedaron = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (viz body 4.3 a 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání po jídle je dronedaron dobře absorbován (nejméně 70 %). Přesto, vzhledem k presystémovému first pass metabolismu, je absolutní biologická dostupnost dronedaronu (podávaného s jídlem) 15 %. Užívání spolu s jídlem zvyšuje biologickou dostupnost dronedaronu v průměru 2krát až 4krát. Po perorálním podání po jídle je vrcholová plazmatické koncentrace dronedaronu a hlavního cirkulujícího aktivního metabolitu (N-debutyl metabolit) dosažena během 3 až 6 hodin. Po opakovaném podání dávky 400 mg dvakrát denně je dosaženo ustáleného stavu během 4 až 8 dní léčby a průměrný koeficient akumulace dronedaronu se pohybuje v rozsahu 2,6 až 4,5.

Průměrná C_{max} dronedaronu v ustáleném stavu je 84-147 ng/ml a expozice hlavnímu N-debutyl metabolitu je obdobná, jako u původní látky. Farmakokinetika dronedaronu i jeho N-debutyl metabolitu se mírně liší od proporcionality dávky: 2násobné zvýšení dávky se projeví přibližně 2,5 až 3,0násobným zvýšením C_{max} a AUC.

Distribuce

Vazba dronedaronu na plazmatické proteiny *in vitro* je 99,7 %, jeho N-debutyl metabolitu 98,5 % a vazba není satureovatelná. Obě látky se vážou převážně na albumin. Po intravenózním podání se distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) pohybuje v rozsahu od 1200 do 1400 l.

Biotransformace

Dronedaron je rychle metabolizován hlavně cestou CYP3A4 (viz bod 4.5). Hlavní metabolická cesta zahrnuje N-debutylaci, kterou vzniká hlavní cirkulující aktivní metabolit, a poté dochází k oxidaci a oxidativní deaminaci na neaktivní metabolit kyseliny propanové, následně k oxidaci a přímé oxidaci. Monoaminoxidázy se částečně podílejí na metabolismu aktivního metabolitu dronedaronu (viz bod 4.5).

N-debutyl metabolit má farmakodynamickou aktivitu, která je však 3krát až 10 krát slabší než u dronedaronu. Tento metabolit přispívá k farmakologické aktivitě dronedaronu u člověka.

Eliminace

Po perorálním podání se přibližně 6 % značené dávky vyloučí močí převážně ve formě metabolitů (nezměněná látka není v moči přítomna) a 84 % se vyloučí do stolice, rovněž převážně ve formě metabolitů. Po intravenózním podání se plazmatická clearance dronedaronu pohybuje v rozmezí 130 až 150 l/h. Poločas terminální eliminace dronedaronu je kolem 25–30 hodin, u N-debutyl metabolitu je to asi 20–25 hodin. U pacientů je dronedaron a jeho metabolit zcela eliminován z plazmy během 2 týdnů po ukončení každodenního podávání dávky 400 mg dvakrát denně.

Zvláštní populace

Farmakokinetika dronedaronu u pacientů s AF odpovídá zdravým subjektům. Faktory ovlivňující farmakokinetiku dronedaronu jsou pohlaví, věk a tělesná hmotnost. Každý z těchto faktorů má omezený vliv na dronedaron.

Pohlaví

U nemocných žen je při srovnání s nemocnými muži expozice dronedaronem a jeho N-debutyl metabolitem v průměru 1,3krát až 1,9krát vyšší.

Starší pacienti

Z celkového počtu subjektů v klinických studiích s dronedaronem bylo 73 % starších 65 let a více než 34 % pacientů bylo starších než 75 let. U pacientů ve věku nad 65 let je expozice dronedaronem o 23 % vyšší než u pacientů mladších 65 let.

Porucha funkce jater

U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater je expozice nenavázaným dronedaronem 2násobně zvýšena. Průměrná expozice metabolitu N-debutylu je o 47 % snížena (viz bod 4.2).

Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku dronedaronu nebyl hodnocen (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dronedaronu nebyl posuzován v žádné specifické studii. Neočekává se změna farmakokinetiky dronedaronu v důsledku poruchy funkce ledvin, neboť se do moči nevylučuje žádná nezměněná účinná látka a pouze přibližně 6 % dávky je vyloučeno močí ve formě metabolitů (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podle čtyř testů *in vitro* a podle mikronukleového testu na myších *in vivo* nemá dronedaron genotoxické účinky.

V rámci dvouletých studií perorální karcinogenity byla 24 měsíců podávána nejvyšší dávka dronedaronu 70 mg/kg/den potkanům a 300 mg/kg/den myším.

Byla pozorována zvýšená incidence nádorů prsní žlázy u samic myší, histiocytární sarkomy u myší a hemangiomy v mezenterických lymfatických uzlinách u potkanů, vše pouze u nejvyšší podávané dávky (odpovídá expozici 5x až 10x převyšující terapeutickou dávku u člověka). Hemangiomy nejsou prekancerózní a netransformují se do maligních hemangiosarkomů ani u zvířat, ani u člověka. Žádné z těchto pozorování není považováno za relevantní pro člověka.

Ve studiích chronické toxicity byla především u potkanů zjištěna mírná a reverzibilní fosfolipidóza (akumulace „pěnových“ makrofágů) v mezenterických lymfatických uzlinách. Tento účinek se považuje za druhově specifický a není relevantní u člověka.

Dronedaron ve vysokých dávkách prokázal výrazný vliv na embryofetální vývoj potkanů, ve smyslu zvýšených postimplantačních ztrát, snížené fetální a placentární hmotnosti a externích, viscerálních a kosterních malformací.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hypromelosa (E464),
Kukuřičný škrob,
Krospovidon (E1202),
Poloxamer 407,
Monohydrát laktosy,
Bezvodý koloidní oxid křemičitý,
Magnesium-stearát (E572).

Potah tablety:

Hypromelosa (E464),
Makrogol 6000,
Oxid titaničitý (E171),
Karnaubský vosk (E903).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Neprůhledný PVC/Aluminium blistr pro balení 20, 50 a 60 potahovaných tablet.
- Neprůhledný PVC/Aluminium perforovaný jednodávkový blistr pro balení 100x1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/591/001 – krabičky s 20 potahovanými tabletami
EU/1/09/591/002 – krabičky s 50 potahovanými tabletami
EU/1/09/591/003 – krabičky se 60 potahovanými tabletami
EU/1/09/591/004 – krabičky se 100 x 1 potahovanou tabletou

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. listopadu 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v Modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik)

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby lékaři, kteří budou přípravek MULTAQ předepisovat nebo vydávat, obdrželi nebo měli přístup k poslední verzi SmPC a k Návodu k preskripci přípravku MULTAQ.

Obsah a formát Návodu k preskripci přípravku MULTAQ spolu s komunikačním a distribučním plánem má být před uvedením do oběhu schválen národním regulačním úřadem v každém členském státě.

Dodatečná opatření k minimalizaci rizik se týkají následujících rizik:

- Srdeční selhání (včetně použití u hemodynamicky nestabilních pacientů s anamnézou srdečního selhání nebo se srdečním selháním v současné době nebo systolickou dysfunkcí levé komory a s pre-renální azotemií)
- Použití u permanentní fibrilace síní, která je definována dobou trvání fibrilace síní ≥ 6 měsíců (nebo případy, kdy je doba trvání fibrilace síní neznámá) a stav, kdy lékař již neuvažuje o dalších pokusech opětovného navození sinusového rytmu
- Intersticiální plicní onemocnění
- Hepatotoxicita

Edukačním materiálem je Návod k preskripci sloužící k:

- Sledování pacientů před zahájením léčby
 - Kontraindikace permanentní fibrilace síní
 - Kontraindikace srdečního selhání v anamnéze nebo současného srdečního selhání nebo systolické dysfunkce levé komory (SDLK)
 - Prevence lékové interakce
 - Jaterní, plicní a renální bezpečnost použití.
- Monitorování pacientů v průběhu léčby a přerušování podávání dronedaronu v případě potřeby
 - EKG
 - Srdeční klinické symptomy
 - Lékové interakce
 - Jaterní, plicní, koagulační a renální funkční testy
- Doporučení pro pacienty ohledně použití
 - Vzdělávání pacientů ohledně příznaků
 - Podpora hlášení farmakovigilanci

Návod k preskripci má zobrazit informace, které pomohou lékaři posoudit, zda je vhodné pacientovi předepsat přípravek MULTAQ a zda je stav tohoto pacienta ve shodě s informací o preskripci

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MULTAQ 400 mg potahované tablety
dronedaron

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 400 mg dronedaronu (ve formě dronedaron-hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100x1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/591/001 20 potahovaných tablet
EU/1/09/591/002 50 potahovaných tablet
EU/1/09/591/003 60 potahovaných tablet
EU/1/09/591/004 100x1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MULTAQ 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MULTAQ 400 mg tablety
dronedaron

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

MULTAQ 400 mg potahované tablety dronedaron

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek MULTAQ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek MULTAQ užívat
3. Jak se přípravek MULTAQ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek MULTAQ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek MULTAQ a k čemu se používá

Přípravek MULTAQ obsahuje léčivou látku dronedaron. Patří do skupiny tzv. antiarytmik, léčivých přípravků, které pomáhají regulovat srdeční frekvenci.

Přípravek MULTAQ se užívá, pokud máte problémy se srdeční frekvencí (Vaše srdce tepe mimo rytmus (tzv. fibrilace síní) a samovolně nebo léčbou zvanou kardioverze byla Vaše srdeční frekvence upravena na normální rytmus.

Přípravek MULTAQ brání opakování Vašich obtíží s nepravidelným srdečním rytmem. Přípravek MULTAQ je určen pouze pro dospělé.

Váš lékař zváží všechny dostupné léčebné možnosti, než Vám předepíše přípravek MULTAQ.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek MULTAQ užívat

Neužívejte přípravek MULTAQ:

- jestliže jste alergický(á) na dronedaron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud máte problém se srdečními nervy (tzv. srdeční blok). Srdce Vám může bít velmi pomalu nebo můžete pociťovat závratě. Pokud máte z tohoto důvodu voperován kardiostimulátor, můžete užívat přípravek MULTAQ,
- pokud máte velmi pomalou srdeční frekvenci (méně než 50 tepů za minutu),
- pokud se na Vašem EKG (elektrokardiogram) objevuje problém se srdcem zvaný “prodloužení korigovaného QT intervalu” (tento interval je delší než 500 milisekund),
- jestliže máte typ fibrilace síní zvaný permanentní fibrilace síní (permanentní AF). V případě permanentní AF jde o AF dlouhotrvající (minimálně po dobu 6 měsíců) a bylo rozhodnuto nevracet zpět rytmus Vašeho srdce na normální síniový rytmus pomocí léčby, která se nazývá kardioverze,
- pokud máte nestabilní krevní tlak (výkyvy), což může vést k nedostatečnému arteriálnímu krevnímu zásobení vašich orgánů,

- jestliže máte nebo jste měl(a) problém s tím, že Vaše srdce není schopno Vám pumpovat krev do těla tak, jak by mělo (onemocnění zvané selhání srdce. Můžete mít oteklé kotníky nebo celé nohy, potíže s dýcháním pokud ležíte nebo spíte, nebo se Vám těžce dýchá při pohybu,
- pokud je podíl krve vypuzený Vaším srdcem při každém stahu příliš nízký (onemocnění zvané dysfunkce levé komory),
- pokud jste dříve užíval(a) amiodaron (jiný antiarytmický léčivý přípravek) a objevily se u Vás plicní nebo jaterní problémy,
- jestliže užíváte léky na infekci (včetně mykotické (plísňové) infekce nebo AIDS), léky na alergii, na problémy se srdeční frekvencí, na depresi, léky po transplantaci (viz odstavec níže „Další léčivé přípravky a přípravek MULTAQ“. Zde jsou uvedeny podrobnější informace, které konkrétní léky nesmíte užívat spolu s přípravkem MULTAQ),
- pokud máte závažné potíže s játry,
- pokud máte závažné potíže s ledvinami,
- jestliže užíváte dabigatran (viz níže „Další léčivé přípravky a přípravek MULTAQ“.

Pokud se Vás týká cokoli výše uvedeného, přípravek MULTAQ neužívejte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku MULTAQ se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud máte obtíže, které způsobují, že máte nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku v krvi. Tento problém bude zapotřebí vyřešit před zahájením léčby přípravkem MULTAQ,
- pokud jste starší než 75 let,
- pokud máte onemocnění, které se projevuje zkrtnutím a zúžením cév, které zásobují srdeční sval krví (ischemická choroba srdeční).

Užíváte-li přípravek MULTAQ, informujte lékaře:

- jestliže u Vás fibrilace síní přejde během léčby přípravkem MULTAQ v trvalou formu. Tehdy byste měl(a) přestat přípravek MULTAQ užívat,
- pokud máte oteklé kotníky nebo celé nohy, dýchací potíže když ležíte nebo spíte, těžce se Vám dýchá při pohybu nebo pokud dojde ke zvýšení Vaší tělesné hmotnosti (což jsou známky a příznaky srdečního selhání),
- okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z těchto příznaků jaterních obtíží: bolest nebo nepříjemný pocit v oblasti žaludku (břicha), ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, zvracení, zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), neobvyklé tmavnutí moči, únava (zejména ve spojení s dalšími příznaky uvedenými výše), svědění,
- pokud jste dušný nebo máte neproduktivní kašel. Řekněte to lékaři, který zkontroluje Vaše plíce.

Pokud se Vás týká cokoli výše uvedeného (nebo pokud si nejste jist(a)), poraďte se prosím s lékařem předtím, než začnete přípravek MULTAQ užívat.

Vyšetření srdce, plíc a krve

Během užívání přípravku MULTAQ může Váš lékař provést testy, aby zkontroloval Vaše onemocnění a zjistil, jak reagujete na léčbu.

- Lékař může pro kontrolu elektrické aktivity Vašeho srdce využívat přístroj zaznamenávající EKG (elektrokardiogram).
- Lékař bude požadovat, aby Vám byl před zahájením léčby přípravkem MULTAQ a během léčby proveden krevní test pro kontrolu jaterních funkcí.
- Pokud užíváte léčivé přípravky proti srážení krve, jako například warfarin, Váš lékař bude požadovat, aby Vám byl proveden test nazývaný INR, aby zjistil, jak Vám účinkuje léčba.
- Lékař může také provést další vyšetření Vaší krve. Přípravek MULTAQ může pozměnit výsledky jednoho z krevních testů na zjištění funkce ledvin (tzv. hladiny kreatininu v krvi). Lékař bude mít tuto skutečnost na paměti a použije jiný test, který vypovídá o „normální“ hladině kreatininu v krvi.
- Váš lékař může zkontrolovat Vaše plíce.

V některých případech může být nutné léčbu přípravkem MULTAQ ukončit.

Při každém vyšetření krve prosím nahlase, že užíváte přípravek MULTAQ.

Děti a dospívající

Užívání přípravku MULTAQ se nedoporučuje dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek MULTAQ

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Podle typu Vašeho onemocnění Vám lékař může doporučit užívání léčivého přípravku proti srážení krve.

Přípravek MULTAQ a některé další léčivé přípravky se mohou navzájem ovlivňovat způsobit tak závažné nežádoucí účinky. Lékař může změnit dávku některého z léků, které užíváte.

S přípravkem MULTAQ nesmíte užívat žádné z těchto léčivých přípravků:

- jiné léky používané k léčbě nepravidelné nebo rychlé srdeční činnosti, jako je flekainid, propafenon, chinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron,
- některé léky užívané na mykotické infekce, např. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol nebo posakonazol,
- některé léky na depresi, tzv. tricyklická antidepresiva,
- některé léky na uklidnění, tzv. fenothiaziny,
- bepridil užívaný při bolesti na hrudi způsobené srdečním onemocněním,
- telithromycin, erythromycin nebo klarithromycin (antibiotika na léčbu infekcí),
- terfenadin (přípravek na alergie),
- nefazodon (přípravek na depresi),
- cisaprid (přípravek užívaný na tzv. reflux - zpětný tok potravy a kyselin z žaludku do úst),
- ritonavir (přípravek na infekci AIDS),
- dabigatran (přípravek k prevenci tvorby krevních sraženin).

Musíte informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léčivých přípravků:

- jiné léky na vysoký krevní tlak, na bolest na hrudi způsobenou onemocněním srdce, nebo léky na jiná srdeční onemocnění, jako je verapamil, diltiazem, nifedipin, metoprolol, propranolol nebo digoxin,
- některé léky na snížení hladiny cholesterolu v krvi (jako je simvastatin, lovastatin, atorvastatin nebo rosuvastatin),
- některé léky proti tvorbě krevních sraženin, jako je warfarin, rivaroxaban, edoxaban a apixaban,
- některé léky na epilepsii (fenobarbital, karbamazepin nebo fenytoin),
- sirolimus, takrolimus, everolimus a cyklosporin (užívané po transplantaci),
- třezalku tečkovanou – rostlinný přípravek na depresi,
- rifampicin – na tuberkulózu.

Přípravek MULTAQ s jídlem a pitím

Během užívání přípravku MULTAQ nepijte grapefruitový džus. Může zvýšit krevní hladiny dronedaronu a může zvýšit šanci nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Pokud jste žena v plodném věku, provede Vám lékař před zahájením léčby přípravkem MULTAQ těhotenský test.
- Přípravek MULTAQ se nedoporučuje, pokud jste těhotná, nebo pokud si myslíte, že byste mohla být těhotná. Neužívejte přípravek MULTAQ, pokud jste v plodném věku a nepoužíváte spolehlivou antikoncepci.
- Používejte účinnou antikoncepci během léčby přípravkem MULTAQ a 7 dní po jeho poslední dávce.
- Přestaňte užívat tablety a ihned informujte svého lékaře, pokud otěhotníte během užívání přípravku MULTAQ.

- Není známo, zda přípravek MULTAQ přechází do mateřského mléka. Vy a Váš lékař se musíte rozhodnout, zda budete užívat přípravek MULTAQ nebo kojít. Nekojte během léčby přípravkem MULTAQ a 7 dní po jeho poslední dávce.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek MULTAQ obvykle neovlivňuje schopnost řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů. Nicméně, Vaše schopnost řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů může být narušena nežádoucími účinky, jako je například únava.

Přípravek MULTAQ obsahuje laktosu

Laktosa je jedním z druhů cukru. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek MULTAQ užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba přípravkem MULTAQ bude pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou srdečních chorob.

Potřebujete-li přejít z léčby amiodaronem (jiný lék na nepravidelný srdeční rytmus) na přípravek MULTAQ, může Váš lékař vydat speciální doporučení, např. přerušování užívání amiodaronu před přechodem na přípravek MULTAQ.

Informujte svého lékaře o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

Kolik přípravku máte užít

Obvyklá dávka je jedna 400 mg tableta dvakrát denně. Užíjte:

- jednu tabletu spolu s ranním jídlem a
- jednu tabletu spolu s večerním jídlem.

Pokud si myslíte, že je Váš lék příliš silný nebo slabý, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi.

Jak se přípravek užívá

Tabletu spolkněte vcelku během jídla a zapijte vodou. Tabletu nelze rozdělit na stejné dávky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku MULTAQ, než jste měl(a)

Ihned kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost nebo nemocnici. Vezměte si s sebou balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek MULTAQ

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Užíjte další dávku v obvyklé době.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek MULTAQ

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek bez předchozí rady s lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

S tímto léčivým přípravkem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud zjistíte některý z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete potřebovat naléhavou lékařskou pomoc

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10)

- Potíže, kdy srdce nedostatečně pumpuje krev do těla (městnavé srdeční selhání). V klinických studiích byl tento nežádoucí účinek pozorován s obdobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených přípravkem MULTAQ i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Příznaky zahrnují otok nohou, obtížné dýchání, když ležíte nebo spíte, dušnost, když se pohybujete, nebo zvýšení hmotnosti.

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- Průjem, nadměrné zvracení, které může vést k problémům s ledvinami.
- Pomalý tlukot srdce.

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)

- Zánět plic (včetně zajištění a zhrubění tkáně plic). Příznaky zahrnují nedostatek vzduchu při dýchání a neproduktivní kašel.

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1000)

- Jaterní problémy včetně život ohrožujícího selhání jater. Příznaky zahrnují bolest nebo diskomfort v oblasti žaludku (břicha), ztrátu chuti k jídlu, pocit na zvracení, zvracení, zažloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), neobvyklé ztmavnutí moči, únavu (zejména ve spojení s jinými příznaky zmíněnými výše), svědění.
- Alergické reakce včetně otoku obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla,

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté

- Změny výsledků určitého krevního testu: hladina kreatininu v krvi.
- Změny EKG (elektrokardiogramu) nazývané prodloužení QTc (dle Bazetta).

Časté

- Problémy s trávicí soustavou, jako např. porucha trávení, průjem, pocit na zvracení, zvracení a bolest žaludku.
- Pocit únavy.
- Kožní problémy jako vyrážka nebo svědění.
- Změna výsledků krevních testů používaných pro kontrolu jaterních funkcí.

Méně časté

- Další kožní problémy, jako je zčervenání kůže nebo ekzém (zčervenání, svědění, pálení nebo tvorba puchýřů).
- Vaše kůže se stane citlivější na slunečné světlo.
- Změny ve vnímání chuti.

Vzácné

- Ztráta schopnosti vnímat chuť.
- Zánět krevních cév (vaskulitida zahrnující leukocytoklastickou vaskulitidu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek MULTAQ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a na krabičce za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných známek snížené jakosti (viz bod 6).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek MULTAQ obsahuje

- Léčivou látkou je dronedaron.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg dronedaronu (ve formě dronedaron-hydrochloridu).
- Pomocnými látkami v jádru tablety jsou: hypromelosa (E464), kukuřičný škrob, krospovidon (E1202), poloxamer 407, monohydrát laktosy (viz bod 2 „Přípravek MULTAQ obsahuje laktosu“), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (E572).
- Pomocnými látkami v potahové vrstvě tablety jsou: hypromelosa (E464), makrogol 6000, oxid titaničitý (E171), karnaubský vosk (E903).

Jak přípravek MULTAQ vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek MULTAQ jsou oválné bílé potahované tablety s vyrytou dvojitou vlnovkou na jedné straně a s kódem „4142“ na druhé straně.

Přípravek MULTAQ potahované tablety jsou dodávány v balení po 20, 50, 60 tabletách v neprůhledných PVC a hliníkových blistrech, a v balení 100x1 tableta v neprůhledných PVC a hliníkových, perforovaných, jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.