

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MULTAQ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg δρονεδαρόνης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο επίσης περιέχει 41,65 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά, επιμήκη δισκία, χαραγμένα με μία απεικόνιση διπλού κύματος στη μία πλευρά και τον κωδικό “4142” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MULTAQ ενδείκνυται για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από επιτυχή καρδιομετατροπή σε ενήλικες, κλινικά σταθερούς ασθενείς με παροξυσμική ή εμμένουσα κοιλική μαρμαρυγή (KM). Το MULTAQ, λόγω του προφίλ ασφάλειάς του (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Το MULTAQ δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σε ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενο επεισόδιο καρδιακής ανεπάρκειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται μόνο υπό την επίβλεψη κάποιου ειδικού (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με δρονεδαρόνη μπορεί να ξεκινήσει σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον.

Η θεραπεία με αντιαρρυθμικά Τάξης I ή III (όπως φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, κινιδίνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, σοταλόλη, αμιωδαρόνη) θα πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη της χορήγησης της δρονεδαρόνης.

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη βέλτιστη χρονική στιγμή για να μεταβείτε από την αμιωδαρόνη στη δρονεδαρόνη. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αμιωδαρόνη μπορεί να έχει μακρά διάρκεια δράσης μετά τη διακοπή λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής της. Εάν προβλέπεται μετάβαση, αυτό πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη ενός ειδικού (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg δύο φορές ημερησίως για τους ενήλικες. Θα πρέπει να λαμβάνεται ως

- ένα δισκίο με το πρωινό γεύμα και
- ένα δισκίο με το βραδινό γεύμα.

Η δρονεδαρόνη δε θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν μία δόση παραλειφθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την επόμενη δόση κατά τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα και δε θα πρέπει να διπλασιάζουν τη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίοι δεν έπασχαν από άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα και των νεότερων ασθενών. Σε ασθενείς ≥ 75 ετών θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τα κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και το ΗΚΓ, όταν παρουσιάζεται συννοσηρότητα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1). Αν και η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα σε ηλικιωμένες γυναίκες ήταν αυξημένη σε μία φαρμακοκινητική μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα, προσαρμογές της δόσης δεν κρίνονται απαραίτητες (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δρονεδρόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας της απουσίας δεδομένων (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η δρονεδρόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άλλους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MULTAQ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Συνιστάται να καταπίνεται το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό κατά τη διάρκεια ενός γεύματος. Το δισκίο δεν μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου ή τρίτου βαθμού, πλήρης σκελικός αποκλεισμός, περιφερικός αποκλεισμός, δυσλειτουργία του φλεβόκομβου, ελλείμματα κολπικής αγωγιμότητας ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός των περιπτώσεων όπου χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν βηματοδότη σε λειτουργία)
- Βραδυκαρδία < 50 παλμοί ανά λεπτό (beats per minute - bpm)
- Μόνιμη κολπική μαρμαρυγή με διάρκεια αυτής ≥ 6 μήνες (ή άγνωστης διάρκειας) και δεν γίνονται πλέον προσπάθειες αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού από το θεράποντα ιατρό
- Ασθενείς σε αιμοδυναμική αστάθεια
- Ιστορικό ή ενεργό καρδιακή ανεπάρκεια ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας
- Ασθενείς με τοξικότητα του ήπατος και των πνευμόνων που σχετίζεται με προηγούμενη χρήση αμωδαρόνης
- Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P 450 (CYP) 3A4, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5)
- Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), όπως φαινοθειαζίνες, σισαπρίδη, βεπριδίλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τερφεναδίνη και ορισμένα από στόματος μακρολίδια (όπως η ερυθρομυκίνη), αντιαρρυθμικά Τάξης I και III (βλ. παράγραφο 4.5)
- Διάστημα QTc κατά Bazett ≥ 500 χιλιοστών του δευτερολέπτου

- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min)
- Συγχωρήγηση με dabigatran

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια χορήγησης της δρονεδαρόνης με εκτίμηση της καρδιακής, ηπατικής και πνευμονικής λειτουργίας σε τακτά διαστήματα (βλ. παρακάτω). Εάν επανεμφανιστεί κολπική μαρμαρυγή, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της δρονεδαρόνης. Η θεραπεία με δρονεδαρόνη θα πρέπει να σταματήσει κατά τη διάρκεια της αγωγής, σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αντένδειξη, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.3. Η παρακολούθηση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως η διγοξίνη και τα αντιπηκτικά, είναι αναγκαία.

Ασθενείς που εμφανίζουν μόνιμη κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή (KM διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών) και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου διακόπηκε πρόωρα λόγω του αυξημένου αριθμού καρδιαγγειακών θανάτων, εγκεφαλικών επεισοδίων και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν δρονεδαρόνη (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται να διενεργείται ΗΚΓ, περιοδικά, τουλάχιστον κάθε 6 μήνες. Εάν οι ασθενείς που έλαβαν δρονεδαρόνη αναπτύξουν μόνιμη κολπική μαρμαρυγή, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με δρονεδαρόνη.

Ασθενείς με ιστορικό ή ενεργό καρδιακή ανεπάρκεια ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Η δρονεδαρόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, με ιστορικό ή ενεργό καρδιακή ανεπάρκεια ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα περιστατικά νέας ή επιδεινωθείσας καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δρονεδαρόνη. Συστήνεται οι ασθενείς να συμβουλευθούν ένα γιατρό εάν αναπτύξουν ή παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αύξηση σωματικού βάρους, εξαρτώμενο οίδημα ή αυξημένη δύσπνοια. Εάν αναπτυχθεί καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με δρονεδαρόνη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν αναπτυχθεί συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η θεραπεία με δρονεδαρόνη θα πρέπει να διακοπεί.

Ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τα κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και το ΗΚΓ για τον εντοπισμό πρώιμων σημείων καρδιακής ανεπάρκειας. Στις οδηγίες ESC και ACC/AHA/HRS η δρονεδαρόνη έχει σύσταση κατηγορίας IA σε ασθενείς με παροξυσμική/εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο.

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένους ασθενείς ≥ 75 ετών με πολλαπλή συννοσηρότητα, θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τα κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και το ΗΚΓ (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και κύηση

Η δρονεδαρόνη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δρονεδαρόνη και για 7 ημέρες μετά την τελική δόση. Πριν από την έναρξη δρονεδαρόνης, ο συνταγογράφος θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι έγκυες

(βλ. παράγραφο 4.6).

Ηπατική βλάβη

Η ηπατοκυτταρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης απειλητικής για τη ζωή οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με δρονεδαρόνη μετά την κυκλοφορία του. Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται πριν την έναρξη της θεραπείας με δρονεδαρόνη, μετά από μία εβδομάδα και ένα μήνα μετά από την έναρξη της θεραπείας και έκτοτε να επαναλαμβάνονται μηνιαίως για έξι μήνες, στους μήνες 9 και 12, και στη συνέχεια περιοδικά.

Εάν τα επίπεδα της ALT (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) είναι αυξημένα ≥ 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (Upper Limit Normal, ULN), τα επίπεδα ALT θα πρέπει να μετρηθούν εκ νέου εντός 48 έως 72 ωρών. Εάν επιβεβαιωθεί ότι τα επίπεδα ALT είναι ≥ 3 φορές του ULN, η θεραπεία με δρονεδαρόνη θα πρέπει να διακοπεί. Κατάλληλη διερεύνηση και στενή παρακολούθηση των ασθενών θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT.

Οι ασθενείς θα πρέπει αμέσως να αναφέρουν οποιοδήποτε σύμπτωμα πιθανής ηπατικής βλάβης (όπως επίμονο πρωοεμφανιζόμενο κοιλιακό άλγος, ανορεξία, ναυτία, έμετος, πυρετός, αίσθημα κακουχίας, κόπωση, ίκτερος, σκούρα ούρα ή κνησμός) στο γιατρό τους.

Αντιμετώπιση της αύξησης της κρεατινίνης πλάσματος

Μία αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος (μέση αύξηση 10 $\mu\text{mol/L}$) έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς. Στους περισσότερους ασθενείς, αυτή η αύξηση εμφανίζεται σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και η τιμή φθάνει σε σταθερά επίπεδα (plateau) μετά από 7 ημέρες. Συνιστάται η μέτρηση των τιμών της κρεατινίνης στο πλάσμα πριν και 7 ημέρες μετά την έναρξη χορήγησης της δρονεδαρόνης. Εάν παρατηρηθεί μία αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος, θα πρέπει να επαναληφθεί η μέτρηση κρεατινίνης στον ορό και πάλι μετά από 7 ημέρες. Εάν δεν παρατηρηθεί περαιτέρω αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος, αυτή η τιμή θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως η νέα τιμή αναφοράς, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι κάτι τέτοιο μπορεί να είναι αναμενόμενο με τη χρήση δρονεδαρόνης. Εάν εξακολουθεί να αυξάνει η κρεατινίνη, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η περαιτέρω διερεύνηση και η διακοπή της θεραπείας.

Μία αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος δε θα πρέπει να οδηγεί απαραίτητα σε διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MEA ή Ανταγωνιστές των Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II (AIIAs).

Από την κυκλοφορία της δρονεδαρόνης έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες αυξήσεις της κρεατινίνης μετά την έναρξή της. Ορισμένες περιπτώσεις ανέφεραν επίσης αυξήσεις του αζώτου ουρίας αίματος πιθανώς λόγω μειωμένης αιματικής ροής ως δευτερεύουσας στην ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (προνεφρική αζωθαιμία). Στις περιπτώσεις αυτές η δρονεδαρόνη θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω ερευνών ανάλογα με τις ανάγκες.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Καθώς τα αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να είναι αναποτελεσματικά ή μπορεί να είναι αρρυθμογόνα σε ασθενείς με υποκαλιαιμία, οποιαδήποτε ανεπάρκεια καλίου ή μαγνησίου θα πρέπει να διορθώνεται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δρονεδαρόνη.

Παράταση του διαστήματος QT

Η φαρμακολογική δράση της δρονεδαρόνης μπορεί να προκαλέσει μία μέτρια παράταση του διαστήματος QTc κατά Bazett (σχεδόν 10 msec), σχετιζόμενη με παρατεταμένη επαναπόλωση. Αυτές οι μεταβολές συνδέονται με τη θεραπευτική δράση της δρονεδαρόνης και δεν αντανakλούν τοξικότητα. Παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της πραγματοποίησης ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογραφήματος), συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν το διάστημα QTc κατά Bazett είναι ≥ 500 χιλιοστών του δευτερολέπτου, η δρονεδαρόνη θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Με βάση την κλινική εμπειρία, η δρονεδαρόνη έχει μία χαμηλή προ-αρρυθμική δράση και έχει καταδείξει μία μείωση του θανάτου λόγω αρρυθμιών στη μελέτη ATHENA (βλ. παράγραφο 5.1).

Ωστόσο, προαρρυθμικές δράσεις μπορεί να εμφανιστούν σε ιδιαίτερες περιπτώσεις, όπως η ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που ευνοούν την εμφάνιση αρρυθμιών ή/και διαταραχών των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης έχουν αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Η έναρξη της δύσπνοιας ή του μη-παραγωγικού βήχα μπορεί να σχετίζεται με τοξικότητα των πνευμόνων και οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται επιμελώς κλινικά. Εάν η τοξικότητα των πνευμόνων επιβεβαιωθεί, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)

Διγοξίνη.

Η χορήγηση δρονεδαρόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα επιφέρει μια αύξηση της συγκέντρωσης διγοξίνης στο πλάσμα και συνεπώς θα επισπεύσει την εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων που σχετίζονται με τοξικότητα της διγοξίνης. Συνιστάται κλινική, ΗΚΓική και βιολογική παρακολούθηση, ενώ η δόση της διγοξίνης θα πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ. Μια συνεργική επίδραση στην καρδιακή συχνότητα και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα είναι επίσης πιθανή.

B- αποκλειστές και ανταγωνιστές ασβεστίου

Η συγχρόνηση β-αποκλειστών ή ανταγωνιστών ασβεστίου με κατασταλτική επίδραση στον φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Η χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να αρχίζει με χαμηλή δόση και η τιτλοποίηση πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από ΗΚΓική αξιολόγηση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ανταγωνιστές ασβεστίου ή β-αποκλειστές κατά την έναρξη της χορήγησης δρονεδαρόνης, θα πρέπει να πραγματοποιείται ένα ΗΚΓ και θα πρέπει να προσαρμόζεται η δόση, εάν είναι αναγκαίο.

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται κατάλληλα σε αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή. Η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (International Normalised Ratio, INR) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μετά την έναρξη της δρονεδαρόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σύμφωνα με την επισήμανσή τους.

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, όπως ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή βότανο St John's Wort δε συνιστώνται.

Οι *αναστολείς MAO* μπορεί να ελαττώσουν την κάθαρση του δραστικού μεταβολίτη της δρονεδαρόνης και επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Στατίνες

Οι *στατίνες* θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης έναρξης και δόσεων συντήρησης των στατινών και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία μυϊκής τοξικότητας.

Χυμός Γκρέιπφρουτ

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν ποτά με *χυμό γκρέιπφρουτ* ενώ λαμβάνουν δρονεδαρόνη.

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η δρονεδαρόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP 3A4 (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, οι αναστολείς και οι επαγωγείς του CYP 3A4 έχουν τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης με τη δρονεδαρόνη. Η δρονεδαρόνη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP 3A4, ένας ήπιος αναστολέας του CYP 2D6 και ένας ισχυρός αναστολέας των Ρ-γλυκοπρωτεϊνών (Ρ-gr). Η δρονεδαρόνη συνεπώς μπορεί να αλληλεπιδράσει με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα των Ρ-γλυκοπρωτεϊνών, του CYP 3A4 ή του CYP 2D6. Η δρονεδαρόνη ή/και οι μεταβολίτες της έχει επίσης καταδειχτεί ότι αναστέλλουν τις πρωτεΐνες μεταφοράς του Οργανικού Μεταφορέα Ανιόντων (Organic Anion Transporter, OAT), οικογένειες Οργανικού Πολυπεπτιδίου Μεταφορέας Ανιόντων (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) και Οργανικού Μεταφορέα Κατιόντων (Organic Cation Transporter, OAT) *in vitro*. Η δρονεδαρόνη δεν έχει σημαντική δυνατότητα αναστολής των ενζύμων CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 και CYP 2B6.

Μία δυνητική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μπορεί επίσης να αναμένεται με τους β-αποκλειστές, τους ανταγωνιστές ασβεστίου και τη δακτυλίτιδα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes)

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), όπως φαινοθειαζίνες, σισαπρίδη, βεπριδίλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα από στόματος μακρολίδια (όπως η ερυθρομυκίνη), τερφεναδίνη και αντιαρρυθμικά Τάξης I και III αντενδείκνυται εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης προαρρυθμίας (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη β-αποκλειστές και κατά την έναρξη της δρονεδαρόνης, θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ και η δόση των β-αποκλειστών θα πρέπει να προσαρμόζεται εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται κλινική, ΗΚΓ και βιολογική παρακολούθηση και μείωση της δόσης της διγοξίνης στο μισό (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δρονεδαρόνη

Ισχυροί αναστολείς του CYP 3A4

Επαναλαμβανόμενες δόσεις 200 mg κετοконаζόλης ημερησίως προκάλεσαν μία αύξηση κατά 17 φορές της έκθεσης στη δρονεδαρόνη. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση κετοконаζόλης όπως επίσης και άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP 3A4, όπως ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή νεφαζοδόνη, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Μέτριοι/ασθενείς αναστολείς του CYP 3A4

Ερυθρομυκίνη

Η ερυθρομυκίνη, ένα από του στόματος μακρολίδιο, μπορεί να επάγει ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου και λόγω αυτού αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Επαναλαμβανόμενες δόσεις ερυθρομυκίνης (500 mg τρεις φορές ημερησίως για 10 ημέρες) οδήγησαν σε αύξηση της έκθεσης στη δρονεδαρόνη σε σταθερή κατάσταση, κατά 3,8 φορές.

Ανταγωνιστές ασβεστίου

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, είναι υποστρώματα ή/και μέτριοι αναστολείς του CYP 3A4. Επιπλέον, λόγω των ιδιοτήτων επιβράδυνσης της καρδιακής συχνότητας, η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδράσουν από φαρμακοδυναμικής άποψης με τη δρονεδαρόνη.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις διλτιαζέμης (240 mg δύο φορές ημερησίως), βεραπαμίλης (240 mg άπαξ ημερησίως) και νιφεδιπίνης (20 mg δύο φορές ημερησίως) προκάλεσαν μία αύξηση της έκθεσης στη δρονεδαρόνη κατά 1,7, 1,4 και 1,2 φορές, αντίστοιχα. Επίσης, η έκθεση στους ανταγωνιστές ασβεστίου αυξάνεται με τη χρήση δρονεδαρόνης (400 mg δύο φορές ημερησίως) (για τη βεραπαμίλη κατά 1,4 φορές και για τη νισολδιπίνη κατά 1,5 φορές). Σε κλινικές μελέτες, 13% των ασθενών έλαβαν ανταγωνιστές ασβεστίου ταυτόχρονα με δρονεδαρόνη. Δε σημειώθηκε αυξημένος κίνδυνος υπότασης, βραδυκαρδίας και καρδιακής ανεπάρκειας.

Συνολικά, λόγω της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης και της πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης, οι ανταγωνιστές ασβεστίου με κατασταλτικές επιδράσεις στο φλεβόκομβο και τον κολλοκοιλιακό κόμβο, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συνδυάζονται με δρονεδαρόνη. Η χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να ξεκινά με χαμηλή δόση και η αύξηση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από ΗΚΓική αξιολόγηση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ανταγωνιστές ασβεστίου κατά την έναρξη της χορήγησης δρονεδαρόνης, θα πρέπει να πραγματοποιείται ένα ΗΚΓ και θα πρέπει να προσαρμόζεται η δόση του ανταγωνιστή ασβεστίου, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι μέτριοι/ασθενείς αναστολείς του CYP 3A4

Άλλοι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 είναι επίσης πιθανό να αυξήσουν την έκθεση στη δρονεδαρόνη.

Επαγωγείς του CYP 3A4

Η ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) μείωσε την έκθεση στη δρονεδαρόνη κατά 80% χωρίς κάποια μείζονα μεταβολή στην έκθεση στο δραστικό της μεταβολίτη. Συνεπώς, η συγχορήγηση ριφαμπικίνης και άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP 3A4, όπως φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή βότανο St John's Wort, δε συνιστάται καθώς μειώνουν την έκθεση στη δρονεδαρόνη.

Αναστολείς MAO

Σε μία *in vitro* μελέτη, η MAO συμμετείχε στο μεταβολισμό του δραστικού μεταβολίτη της δρονεδαρόνης. Η κλινική σχετικότητα αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

Επίδραση της δρονεδαρόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP 3A4

Dabigatran

Όταν συγχορηγήθηκε το dabigatran etexilate 150 mg άπαξ ημερησίως με τη δρονεδαρόνη 400 mg δύο φορές ημερησίως, η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 100% και 70%, αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η συγχορήγηση τους αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Στατίνες

Η δρονεδαρόνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στις στατίνες που είναι υποστρώματα του ενζύμου CYP 3A4 ή/και της P-gp. Η δρονεδαρόνη (400 mg δύο φορές ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη σιμβαστατίνη και το οξύ σιμβαστατίνης κατά 4 φορές και 2 φορές, αντίστοιχα. Αναμένεται ότι η δρονεδαρόνη θα μπορούσε επίσης να αυξήσει την έκθεση στη λοβαστατίνη εντός του ίδιου εύρους με εκείνο του οξέος σιμβαστατίνης. Υπήρχε μία ασθενής αλληλεπίδραση μεταξύ δρονεδαρόνης και ατορβαστατίνης (η οποία οδήγησε σε μία μέση αύξηση στην έκθεση στην ατορβαστατίνη κατά 1,7 φορές). Υπήρχε μία ασθενής αλληλεπίδραση μεταξύ της δρονεδαρόνης και των στατινών που μεταφέρονται από το OATP, όπως η ροσουβαστατίνη (η οποία οδήγησε σε μία μέση αύξηση στην έκθεση στην ροσουβαστατίνη κατά 1,4 φορές).

Σε κλινικές δοκιμές, δεν υπήρξαν ενδείξεις ζητημάτων ασφαλείας όταν η δρονεδαρόνη συγχορηγήθηκε με στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP 3A4. Ωστόσο, αυθορμήτως δηλωθέντα περιστατικά ραβδομυόλυσης έχουν αναφερθεί όταν η δρονεδαρόνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με στατίνη (ιδιαίτερα με σιμβαστατίνη) και επομένως, ταυτόχρονη χρήση στατινών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης έναρξης και δόσεων συντήρησης των στατινών σύμφωνα με τις συστάσεις της επισήμανσης της στατίνης και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία μυϊκής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανταγωνιστές ασβεστίου

Η αλληλεπίδραση της δρονεδαρόνης με τους ανταγωνιστές ασβεστίου περιγράφεται πιο πάνω (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσοκατασταλτικά

Η δρονεδαρόνη θα μπορούσε να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των ανοσοκατασταλτικών (τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους και κυκλοσπορίνη) στο πλάσμα. Παρακολούθηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα και κατάλληλη προσαρμογή της δόσης συνιστάται σε περίπτωση συγχορήγησης με δρονεδαρόνη.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Δεν παρατηρήθηκε κάποια μείωση της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης σε υγιή άτομα που λαμβάνουν δρονεδαρόνη (800 mg δύο φορές ημερησίως) ταυτόχρονα με από στόματος αντισυλληπτικά.

Αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP 2D6

B-αποκλειστές

Η σοταλόλη πρέπει να διακοπεί πριν την έναρξη της δρονεδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). Η δρονεδαρόνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε β-αποκλειστές που μεταβολίζονται από το CYP 2D6. Επιπλέον, οι β-αποκλειστές έχουν τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης από φαρμακοδυναμικής άποψης με τη δρονεδαρόνη. Η δρονεδαρόνη 800 mg ημερησίως αύξησε την έκθεση στη μετοπρολόλη κατά 1,6 φορές και την έκθεση στην προπρανολόλη κατά 1,3 φορές (δηλ. πολύ κάτω από τις έως και κατά 6 φορές αποκλίσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ατόμων με ανεπαρκή λειτουργία του CYP 2D6 και των ατόμων με εκτεταμένη λειτουργία του CYP 2D6). Σε κλινικές μελέτες, βραδυκαρδία παρατηρήθηκε πιο συχνά όταν η δρονεδαρόνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με β-αποκλειστές. Λόγω της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης και της πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης, οι β-αποκλειστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ταυτόχρονα με δρονεδαρόνη. Η χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να ξεκινά με χαμηλή δόση και η αύξηση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από ΗΚΓική αξιολόγηση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη β-αποκλειστές κατά την έναρξη της χορήγησης δρονεδαρόνης, θα πρέπει να πραγματοποιείται ένα ΗΚΓ και θα πρέπει να προσαρμόζεται η δόση του β-αποκλειστή, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντικαταθλιπτικά

Καθώς η δρονεδαρόνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP 2D6 στους ανθρώπους, αναμένεται ότι θα έχει περιορισμένη αλληλεπίδραση με τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP 2D6.

Αλληλεπίδραση με υπόστρωμα της P-gr

Διγοξίνη

Η δρονεδαρόνη (400 mg δύο φορές ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη διγοξίνη κατά 2,5 φορές μέσω της αναστολής του μεταφορέα της P-gr. Επιπλέον, η δακτυλίτιδα έχει τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης από φαρμακοδυναμικής άποψης με τη δρονεδαρόνη. Μία συνεργική επίδραση στην καρδιακή συχνότητα και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα είναι πιθανή. Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα δακτυλίτιδας ή/και γαστρεντερικών διαταραχών που υποδεικνύουν τοξικότητα της δακτυλίτιδας κατά τη συγχορήγηση δρονεδαρόνης και δακτυλίτιδας. Η δόση της διγοξίνης θα πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50%, ενώ συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης στον ορό και κλινική και ΗΚΓική παρακολούθηση.

Αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και P-gr

Ριβαροξαμπάνη

Η δρονεδαρώνη πιθανότατα να αυξάνει την έκθεση σε ριβαροξαμπάνη (ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και P-gp) και κατά συνέπεια μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγιών. Ταυτόχρονη χορηγηση ριβαροξαμπάνης και δρονεδαρώνης δεν συνιστάται.

Απιξαμπάνη

Η δρονεδαρώνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε απιξαμπάνη (ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και P-gp). Ωστόσο δεν απαιτείται καμία προσαρμογή δόσης για την απιξαμπάνη όταν συγχωρηγείται με παράγοντες που δεν είναι ισχυροί αναστολείς για CYP3A4 και P-gp όπως η δρονεδαρώνη.

Εδοξαμπάνη

Σε μελέτες in vitro η έκθεση σε εδοξαμπάνη (ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και P-gp) αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε με δρονεδαρώνη. Η δόση της εδοξαμπάνης θα πρέπει να μειωθεί σύμφωνα με τις συστάσεις των εγκεκριμένων συστάσεων για την εδοξαμπάνη.

Αλληλεπίδραση με βαρφαρίνη και λοσαρτάνη (υποστρώματα του CYP 2C9)

Βαρφαρίνη και άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Η δρονεδαρώνη (600 mg δύο φορές ημερησίως) αύξησε κατά 1,2 φορές την έκθεση στο S-εναντιομερές της βαρφαρίνης χωρίς κάποια μεταβολή στο R-εναντιομερές της βαρφαρίνης και μόνο μία αύξηση 1,07 στη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (International Normalised Ratio - INR). Ωστόσο, κλινικά σημαντικές αυξήσεις του INR (≥ 5) συνήθως εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη της δρονεδαρώνης, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος αντιπηκτικά. Συνεπώς, το INR θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μετά την έναρξη της δρονεδαρώνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σύμφωνα με την επισήμανσή τους

Λοσαρτάνη και άλλοι Ανταγωνιστές των Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II (AIIAs)

Δεν παρατηρήθηκε κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ της δρονεδαρώνης και της λοσαρτάνης και δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ της δρονεδαρώνης και άλλων AIIAs.

Αλληλεπίδραση με τη θεοφυλλίνη (υποστρώματα του CYP 1A2)

Η δρονεδαρώνη 400 mg δύο φορές ημερησίως δεν αυξάνει την έκθεση στη θεοφυλλίνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Αλληλεπίδραση με τη μετορμίνη (υπόστρωμα OCT1 και OCT2)

Δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ δρονεδαρώνης και μετορμίνης, ένα OCT1 και OCT2 υπόστρωμα.

Αλληλεπίδραση με την ομεπραζόλη (υπόστρωμα του CYP2C19)

Η δρονεδαρώνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης, ένα υπόστρωμα CYP 2C19.

Αλληλεπίδραση με την κλοπιδογρέλη

Η δρονεδαρώνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της κλοπιδογρέλης και του δραστικού μεταβολίτη της.

Άλλες πληροφορίες

Η παντοπραζόλη (40 mg άπαξ ημερησίως), ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αυξάνει το γαστρικό pH χωρίς κάποια επίδραση στο κυτόχρωμα P450, δεν παρουσίασε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της δρονεδαρώνης.

Χυμός γκρέιπφρουτ (αναστολέας CYP 3A4)

Επαναλαμβανόμενες δόσεις 300 ml χυμού γκρέιπφρουτ τρεις φορές ημερησίως προκάλεσαν μία αύξηση κατά 3 φορές της έκθεσης στη δρονεδαρώνη. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν ποτά με χυμό γκρέιπφρουτ ενώ λαμβάνουν δρονεδαρώνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και κύηση

Το MULTAQ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δρονεδαρόνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MULTAQ και για 7 ημέρες μετά την τελική δόση.

Πριν από την έναρξη του MULTAQ, ο συνταγογράφος θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι έγκυες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δρονεδαρόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της δρονεδαρόνης και των μεταβολιτών της στο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γυναίκες θα πρέπει να λάβουν σύσταση να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MULTAQ και για 7 ημέρες (περίπου 5 ημιζωές) μετά την τελική δόση.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία, με MULTAQ λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η δρονεδαρόνη δεν έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει τη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το MULTAQ δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση ενδογενών παραγόντων, όπως το φύλο ή η ηλικία, στην επίπτωση οποιωνδήποτε εμφανιζόμενων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητων ενεργειών κατέδειξε μία αλληλεπίδραση για το φύλο (γυναίκες ασθενείς), για την επίπτωση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης αντίδρασης και για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Σε κλινικές μελέτες, πρόωρη διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων εμφανίστηκε στο 11,8% των ασθενών που λάμβαναν δρονεδαρόνη και στο 7,7% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι πλέον συχνοί λόγοι διακοπής της θεραπείας με δρονεδαρόνη ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές (3,2% των ασθενών στην ομάδα της δρονεδαρόνης έναντι 1,8% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως στις 5 μελέτες ήταν διάρροια (9%), ναυτία (5%) και έμετος (2%), κόπωση και εξασθένιση (7%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφαλείας της δρονεδαρόνης 400 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) ή κοιλικό πτερυγισμό (ΚΠ) βασίζεται σε 5 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, στις οποίες τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 6.285 ασθενείς (3.282 ασθενείς έλαβαν δρονεδαρόνη 400 mg δύο φορές ημερησίως, και 2.875 έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Η μέση έκθεση στο σύνολο των μελετών ήταν 13 μήνες. Στη μελέτη ATHENA, η μέγιστη παρακολούθηση ήταν 30 μήνες. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Δυσγευσία	Αγευσία
Καρδιακές διαταραχές	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παρακάτω)	Βραδυκαρδία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)		
Αγγειακές διαταραχές				Αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Διάμεση πνευμονοπάθεια, περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης (βλ. παρακάτω)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια Έμετος Ναυτία Κοιλιακό άλγος Δυσπεψία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές		Ηπατοκυτταρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης απειλητικής για τη ζωή οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ Συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του γενικευμένου, του κηλιδώδους και του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος) Κνησμός	Ερύθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος και του ερυθματώδους εξανθήματος) Έκζεμα Αντίδραση από φωτοευαισθησία Αλλεργική δερματίτιδα Δερματίτιδα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Εξασθένηση		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος* Διάστημα QTc κατά Bazett παρατεταμένο #			

* ≥10% πέντε ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

>450 msec στους άνδρες και >470 msec στις γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε 5 κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάστηκε στην ομάδα της δρονεδαρόνης σε συχνότητα συγκρίσιμη με το εικονικό φάρμακο (πολύ συχνά, 11,2% έναντι 10,9%). Αυτή η συχνότητα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στο πλαίσιο της υποκείμενης αυξημένης επίπτωσης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Περιστατικά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας έχουν επίσης αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (συχνότητας μη γνωστής) (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης

Σε 5 κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 0,6% των ασθενών στην ομάδα της δρονεδαρόνης είχαν πνευμονικά επεισόδια έναντι ποσοστού 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης έχουν αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (συχνότητας μη γνωστής). Ένας αριθμός ασθενών είχε εκτεθεί στο παρελθόν σε αμιωδαρόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας παρακολουθείστε τον καρδιακό ρυθμό του ασθενούς και την αρτηριακή πίεση. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υποστηρικτική και βάσει των συμπτωμάτων.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η δρονεδαρόνη ή/και οι μεταβολίτες της μπορούν να απομακρυνθούν από τον οργανισμό μέσω διύλισης (αιμοδιύλιση, περιτοναιοδιύλιση ή αιμοδιήθηση).

Δεν υπάρχει διαθέσιμο κάποιο ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να είναι υποστηρικτική και να αποσκοπεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: καρδιακή θεραπεία, αντιαρρυθμικό, κατηγορία III, κωδικός ATC: C01BD07

Μηχανισμός δράσης

Σε ζώα, η δρονεδαρόνη προλαμβάνει την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής ή αποκαθιστά τον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό ανάλογα με το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε. Προλαμβάνει επίσης την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής σε αρκετά μοντέλα ζώων. Αυτές οι επιδράσεις πιθανότατα προκαλούνται από τις ηλεκτροφυσιολογικές της ιδιότητες που ανήκουν και στις τέσσερις κατηγορίες της ταξινόμησης Vaughan-Williams. Η δρονεδαρόνη είναι ένας αποκλειστής πολλαπλών διαύλων και αναστέλλει τα ρεύματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των IK(Ach), IKur, IKr, IKs) και με αυτόν τον τρόπο παρατείνει το καρδιακό δυναμικό ενεργείας και τις ανερέθιστες περιόδους (Τάξη III). Αναστέλλει επίσης τα ρεύματα νατρίου (Τάξη Ib) και τα ρεύματα ασβεστίου (Τάξη IV). Ανταγωνίζεται με μη ανταγωνιστικό τρόπο τις αδρενεργικές δράσεις (Τάξη II).

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Σε μοντέλα ζώων, η δρονεδαρόνη μειώνει την καρδιακή συχνότητα. Παρατείνει τη διάρκεια της περιόδου Wenckebach και τα διαστήματα AH, PQ, QT, χωρίς κάποια σημαντική επίδραση ή ασθενή αύξηση του διαστήματος QTc και χωρίς κάποια μεταβολή στα διαστήματα HV και QRS. Αυξάνει τις αποτελεσματικές ανερέθιστες περιόδους (Effective Refractory Periods - ERP) των κόλπων, του κολποκοιλιακού κόμβου, ενώ η κοιλιακή ERP ήταν ελαφρώς παρατεταμένη με ελάχιστο βαθμό ανάστροφης εξάρτησης από τη συχνότητα.

Η δρονεδαρόνη μειώνει την αρτηριακή πίεση και τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου (dP/dt max) χωρίς κάποια μεταβολή στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο.

Η δρονεδαρόνη έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες στις στεφανιαίες αρτηρίες (σχετίζονται με την ενεργοποίηση της οδού του μονοξειδίου του αζώτου) και στις περιφερικές αρτηρίες.

Η δρονεδαρόνη επιδεικνύει έμμεσες αντιαδρενεργικές επιδράσεις και μερικό ανταγωνισμό στην αδρενεργική διέγερση. Μειώνει την α-αδρενεργική ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης στην επινεφρίνη και τις β1 και β2 αδρενεργικές ανταποκρίσεις στην ισοπροτερενόλη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μείωση του κινδύνου εισαγωγής σε νοσοκομείο σχετιζόμενης με ΚΜ

Η αποτελεσματικότητα της δρονεδαρόνης στη μείωση του κινδύνου εισαγωγής σε νοσοκομείο σχετιζόμενη με ΚΜ καταδείχθηκε σε ασθενείς με ΚΜ ή ιστορικό ΚΜ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου στην πολυκεντρική, πολυεθνική, διπλά τυφλή και τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ATHENA.

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου (συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της υπέρτασης, του διαβήτη, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, διαμέτρου του αριστερού κόλπου ≥ 50 mm ή ΚΕ αριστερής κοιλίας $< 0,40$) μαζί με ΚΜ/ΚΠ και φλεβοκομβικό ρυθμό που στο σύνολό τους τεκμηριώθηκαν εντός των τελευταίων 6 μηνών. Οι ασθενείς που λάμβαναν αμιωδαρόνη εντός 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς μπορεί να εμφάνιζαν ΚΜ/ΚΠ ή φλεβοκομβικό ρυθμό μετά από αυτόματη μετατροπή ή μετά από οποιαδήποτε διαδικασία.

Τέσσερις χιλιάδες εξακόσιοι είκοσι οκτώ (4.628) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία για έως και 30 μήνες κατά μέγιστο (διάμεση παρακολούθηση: 22 μήνες) είτε με δρονεδαρόνη 400 mg δύο φορές ημερησίως (2.301 ασθενείς) είτε με εικονικό φάρμακο (2.327 ασθενείς), επιπροσθέτως της συμβατικής θεραπείας που συμπεριλάμβανε β-αποκλειστές (71%), αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΙΡΑs (69%), δακτυλίτιδα (14%), ανταγωνιστές ασβεστίου (14%), στατίνες (39%), από στόματος αντιπηκτικά (60%), χρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (6%) ή/και διουρητικά (54%).

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο χρόνος έως την πρώτη νοσηλεία για καρδιαγγειακά αίτια ή ο θάνατος κάθε αιτιολογίας.

Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 23 έως 97 έτη και το 42% ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών. Σαράντα επτά τοις εκατό (47%) των ασθενών ήταν γυναίκες και η πλειοψηφία ήταν Καυκάσιες (89%).

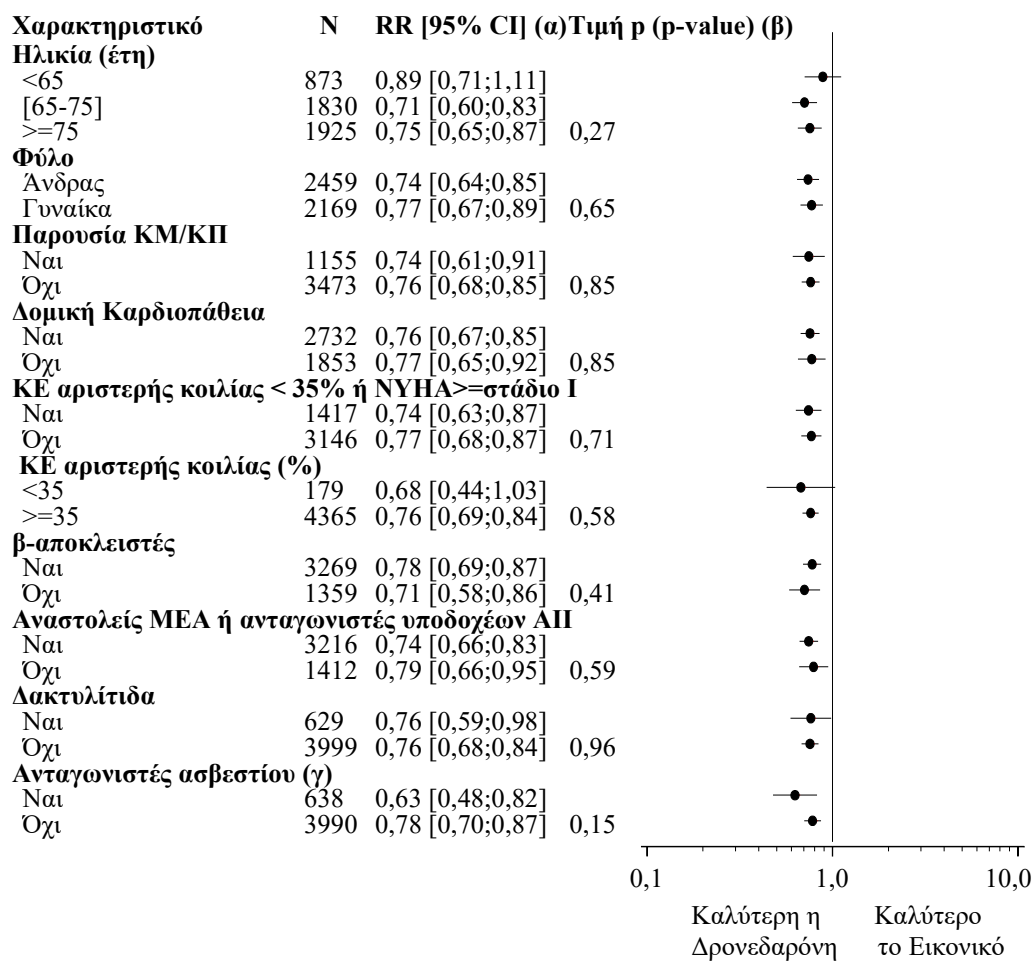
Η πλειοψηφία έπασχαν από υπέρταση (86%) και δομική καρδιακή νόσο (60%) (συμπεριλαμβανομένων στεφανιαίας νόσου: 30%, Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΣΚΑ): 30%, ΚΕ αριστερής κοιλίας $< 45\%$: 12%).

Είκοσι πέντε τοις εκατό (25%) έπασχαν από ΚΜ κατά την εισαγωγή.

Η δρονεδαρόνη μείωσε τη συχνότητα της εισαγωγής σε νοσοκομείο από καρδιαγγειακή αιτιολογία ή του θανάτου κάθε αιτιολογίας κατά 24,2% όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Η μείωση της εισαγωγής σε νοσοκομείο από καρδιαγγειακή αιτιολογία ή του θανάτου κάθε αιτιολογίας ήταν σταθερή σε όλες τις υποομάδες, ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά αναφοράς ή τα φαρμακευτικά προϊόντα (αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΙΡΑs, β-αποκλειστές, δακτυλίτιδα, στατίνες, ανταγωνιστές ασβεστίου, διουρητικά) (βλ. εικόνα 1).

Εικόνα 1 – Εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου (δρονεδαρόνη 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου) - πρώτη εισαγωγή σε νοσοκομείο από καρδιαγγειακή αιτιολογία ή θάνατος κάθε αιτιολογίας.



α Προσδιορίστηκαν με το μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox

β Η τιμή p (p-value) της αλληλεπίδρασης μεταξύ των χαρακτηριστικών αναφοράς και της θεραπείας βασίστηκε στο μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox

γ Οι ανταγωνιστές ασβεστίου με δράση επιβράδυνσης της καρδιακής συχνότητας περιορίζονται στη διλτιαζέμη, τη βεραπαμίλη και τη βεπριδίλη.

Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν για την επίπτωση της εισαγωγής σε νοσοκομείο από καρδιαγγειακή αιτιολογία με μία μείωση του κινδύνου κατά 25,5% ($p < 0,0001$).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο αριθμός των θανάτων κάθε αιτιολογίας ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των ομάδων δρονεδαρόνης (116/2.301) και του εικονικού φαρμάκου (139/2.327).

Διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού

Στις μελέτες EURIDIS και ADONIS, συνολικά 1.237 ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο ΚΜ ή ΚΠ τυχαιοποιήθηκαν σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον και έλαβαν θεραπεία είτε με δρονεδαρόνη 400 mg δύο φορές ημερησίως ($n = 828$) είτε με εικονικό φάρμακο ($n = 409$) επιπροσθέτως των συμβατικών θεραπειών (οι οποίες περιλάμβαναν από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, β-αποκλειστές, αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΠΡAs, χρόνιους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, διουρητικά, στατίνες, δακτυλίτιδα και ανταγωνιστές ασβεστίου). Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα τεκμηριωμένο βάσει ΗΚΓ επεισόδιο ΚΜ/ΚΠ κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 3 μηνών και είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό για τουλάχιστον μία ώρα ενώ τέθηκαν υπό παρακολούθηση για 12 μήνες. Σε ασθενείς που λάμβαναν αμιωδαρόνη, ένα ΗΚΓ έπρεπε να πραγματοποιηθεί περίπου 4 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση για να επιβεβαιωθεί η καλή ανεκτικότητα. Τα υπόλοιπα αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έπρεπε να διακοπούν για μία διάρκεια ίση με τουλάχιστον 5 χρόνους ημίσειας ζωής στο πλάσμα πριν την πρώτη χορήγηση.

Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 20 έως 88 έτη, με την πλειοψηφία να είναι Καυκάσιοι (97%), άνδρες (69%) ασθενείς. Οι συχνότερες συν-νοσηρότητες ήταν η υπέρταση (56,8%) και η δομική καρδιοπάθεια (41,5%), συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας καρδιοπάθειας (21,8%).

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες EURIDIS και ADONIS καθώς και στις μεμονωμένες δοκιμές, η δρονεδαρόνη καθυστέρησε σταθερά το χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση ΚΜ/ΚΠ (κύριο τελικό σημείο). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η δρονεδαρόνη μείωσε τον κίνδυνο της πρώτης υποτροπής ΚΜ/ΚΠ κατά τη διάρκεια των 12 μηνών της περιόδου της δοκιμής κατά 25% ($p = 0,00007$). Ο μέσος χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη υποτροπή της ΚΜ/ΚΠ στην ομάδα της δρονεδαρόνης ήταν 116 ημέρες, δηλ. 2,2 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (53 ημέρες).

Η μελέτη DIONYSOS συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δρονεδαρόνης (400 mg δύο φορές ημερησίως) έναντι της αμιωδαρόνης (600 mg ημερησίως για 28 ημέρες, στη συνέχεια 200 mg ημερησίως έως την ολοκλήρωση της μελέτης) για 6 μήνες. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 504 ασθενείς με τεκμηριωμένη ΚΜ, 249 ασθενείς έλαβαν δρονεδαρόνη και 255 έλαβαν αμιωδαρόνη. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 28 έως 90 έτη, με το 49% να είναι μεγαλύτερο από 65 ετών. Η επίπτωση του κύριου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας, το οποίο ορίζεται ως η πρώτη υποτροπή της ΚΜ ή η πρόωρη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης λόγω δυσανεξίας ή έλλειψης αποτελεσματικότητας κατά τους 12 μήνες ήταν 75% στην ομάδα της δρονεδαρόνης και 59% στην ομάδα της αμιωδαρόνης (αναλογία κινδύνου = 1,59, τιμή p (p-value) λογαριθμικής σειράς $< 0,0001$). Η υποτροπή της ΚΜ ήταν 63,5% έναντι 42%, αντίστοιχα. Οι υποτροπές της ΚΜ (συμπεριλαμβανομένης της απουσίας καρδιομετατροπής) ήταν συχνότερες στην ομάδα της δρονεδαρόνης, ενώ οι περιπτώσεις πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης λόγω δυσανεξίας ήταν συχνότερες στην ομάδα της αμιωδαρόνης. Η επίπτωση του κύριου τελικού σημείου ασφάλειας, το οποίο ορίζεται ως η εμφάνιση θυρεοειδικών, ηπατικών, πνευμονικών, νευρολογικών, δερματικών, οφθαλμικών ή γαστρεντερικών συμβαμάτων ή η πρόωρη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης μετά την εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας μειώθηκε κατά 20% στην ομάδα της δρονεδαρόνης σε σύγκριση με την ομάδα της αμιωδαρόνης ($p = 0,129$). Η μείωση αυτή προκλήθηκε από την εμφάνιση σημαντικά λιγότερων θυρεοειδικών και νευρολογικών συμβαμάτων και μία τάση για λιγότερα δερματικά ή οφθαλμικά συμβαμάτα, καθώς και από λιγότερες περιπτώσεις πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης σε σύγκριση με την ομάδα της αμιωδαρόνης. Περισσότερες γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως διάρροια, παρατηρήθηκαν στην ομάδα της δρονεδαρόνης (12,9% έναντι 5,1%).

Ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια εντός του προηγούμενου μήνα ή οι οποίοι νοσηλεύθηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του προηγούμενου μήνα.

Η μελέτη ANDROMEDA διεξήχθη σε 627 ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, οι οποίοι νοσηλεύονταν με νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο δύσπνοιας με ελάχιστη προσπάθεια ή σε κατάσταση ηρεμίας (στάδιο III ή IV κατά NYHA) ή παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια εντός του μήνα που προηγείτο της εισαγωγής στο νοσοκομείο. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 27 έως 96 έτη, με το 68% να είναι μεγαλύτερο από 65 ετών. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω του μεγαλύτερου αριθμού θανάτων που παρατηρήθηκε στην ομάδα της δρονεδαρόνης [$n = 25$ έναντι 12 (εικονικό φάρμακο), $p = 0,027$] (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή:

Η μελέτη PALLAS ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διερεύνησε το κλινικό όφελος της δρονεδαρόνης, 400 mg δύο φορές ημερησίως, επιπρόσθετα της συνήθους θεραπείας σε ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου (ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ~ 69%, στεφανιαία νόσο ~ 41% , προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ~ 27%, ΚΕ αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$ ~ 20,7% και ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών με υπέρταση και διαβήτη ~ 18%). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα μετά από τυχαιοποίηση 3.149 ασθενών (εικονικό φάρμακο=1.577, δρονεδαρόνη=1.572) λόγω της σημαντικής αύξησης της καρδιακής ανεπάρκειας (εικονικό φάρμακο=33, δρονεδαρόνη=80, λόγος κινδύνου (HR)=2,49 (1,66 - 3,74)], εγκεφαλικό επεισόδιο [εικονικό φάρμακο=8,

δρονεδαρώνη=17, HR=2,14 (0,92 - 4,96)] και θανάτοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας [εικονικό φάρμακο=6, δρονεδαρώνη=15, HR=2,53 (0,98 - 6,53)] (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από στόματος που ακολουθεί τη λήψη τροφής, η δρονεδαρώνη απορροφάται καλώς (τουλάχιστον 70%). Ωστόσο, λόγω του προσυστηματικού μεταβολισμού πρώτης διόδου, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δρονεδαρώνης (χορηγούμενης με τροφή) είναι 15%. Η ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της δρονεδαρώνης από 2 έως 4 φορές κατά μέσο όρο. Μετά τη χορήγηση από στόματος που ακολουθεί τη λήψη τροφής, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της δρονεδαρώνης και του κύριου κυκλοφορούντος δραστικού μεταβολίτη (N-debutyl μεταβολίτης) στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 3 έως 6 ωρών. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 400 mg δύο φορές ημερησίως, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 4 έως 8 ημερών θεραπείας και η μέση αναλογία συσσώρευσης για τη δρονεδαρώνη κυμαίνεται από 2,6 έως 4,5. Η μέση C_{max} της δρονεδαρώνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 84-147 ng/ml και η έκθεση στον κύριο N-debutyl μεταβολίτη είναι παρόμοια με εκείνη στη μητρική ένωση. Η φαρμακοκινητική τόσο της δρονεδαρώνης όσο και του N-debutyl μεταβολίτη της αποκλίνει μετρίως από την αναλογικότητα της δόσης: μία κατά 2 φορές αύξηση της δόσης οδηγεί σε αύξηση κατά περίπου 2,5 έως 3,0 φορές της C_{max} και της AUC.

Κατανομή

Η *in vitro* σύνδεση της δρονεδαρώνης και του N-debutyl μεταβολίτη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 99,7% και 98,5% αντίστοιχα και δεν είναι δυνατό να κορεσθεί. Και οι δύο ενώσεις συνδέονται κατά κύριο λόγο με τη λευκωματίνη. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος της κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) κυμαίνεται από 1.200 έως 1.400 l.

Βιομετασχηματισμός

Η δρονεδαρώνη μεταβολίζεται εκτεταμένα, κυρίως από το CYP 3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Η κύρια μεταβολική οδός περιλαμβάνει τη N-αποβουτυλίωση για τον σχηματισμό του κύριου κυκλοφορούντος δραστικού μεταβολίτη, ακολουθούμενη από οξείδωση, την οξειδωτική απαμίνωση για τον σχηματισμό του αδρανούς μεταβολίτη προπανοϊκού οξέος, ακολουθούμενη από οξείδωση και την άμεση οξείδωση. Οι μονοάμινο οξειδάσες συνεισφέρουν μερικώς στο μεταβολισμό του δραστικού μεταβολίτη της δρονεδαρώνης (βλ. παράγραφο 4.5). Ο N-debutyl μεταβολίτης επιδεικνύει φαρμακοδυναμική δράση αλλά είναι 3 έως 10 φορές λιγότερο ισχυρός από τη δρονεδαρώνη. Αυτός ο μεταβολίτης συμβάλλει στη φαρμακολογική δράση της δρονεδαρώνης στους ανθρώπους.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση από στόματος περίπου 6% της επισημασμένης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών (απουσία απέκκρισης αμετάβλητης ένωσης στα ούρα) και 84% απεκκρίνεται στα κόπρανα κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της δρονεδαρώνης από το πλάσμα κυμαίνεται από 130 έως 150 L/h. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης της δρονεδαρώνης είναι περίπου 25-30 ώρες και εκείνος του N-debutyl μεταβολίτη της περίπου 20-25 ώρες. Σε ασθενείς, η δρονεδαρώνη και ο μεταβολίτης της απεκκρίνονται πλήρως από το πλάσμα εντός 2 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της δις ημερησίως χορηγούμενης θεραπείας με 400 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική της δρονεδαρώνης σε ασθενείς με ΚΜ συνάδει με εκείνη σε υγιή άτομα. Το φύλο, η ηλικία και το σωματικό βάρος είναι παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της δρονεδαρώνης. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες έχει περιορισμένη επίδραση στη δρονεδαρώνη.

Φύλο

Σε γυναίκες ασθενείς, η έκθεση στη δρονεδαρόνη και στον N-debutyl μεταβολίτη της είναι κατά μέσο όρο κατά 1,3 έως 1,9 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη των ανδρών ασθενών.

Ηλικιωμένοι

Από το συνολικό αριθμό των ασθενών στις κλινικές μελέτες της δρονεδαρόνης, το 73% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 34% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η έκθεση στη δρονεδαρόνη είναι 23% υψηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στην αδέσμευτη δρονεδαρόνη είναι αυξημένη κατά 2 φορές. Η μέση έκθεση στον N-debutyl μεταβολίτη είναι μειωμένη κατά 47% (βλ. παράγραφο 4.2).

Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δρονεδαρόνης δεν αξιολογήθηκε (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δρονεδαρόνης δεν έχει αξιολογηθεί σε μία ειδική μελέτη. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της δρονεδαρόνης, επειδή δεν απεκκρίθηκε καθόλου αμετάβλητη ένωση στα ούρα και μόνο περίπου το 6% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με τη μορφή μεταβολιτών (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η δρονεδαρόνη δεν είχε γονοτοξικές επιδράσεις, με βάση μία *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα σε ποντίκια και τέσσερις *in vitro* δοκιμασίες.

Σε από στόματος μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών, η υψηλότερη δόση δρονεδαρόνης που χορηγήθηκε για 24 μήνες ήταν 70 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 300 mg/kg/ημέρα σε ποντίκια. Οι παρατηρήσεις έδειξαν αυξημένη επίπτωση όγκων στον μαστικό αδένα σε θηλυκά ποντίκια, ιστοκυτταρικά σαρκώματα σε ποντίκια και αιμαγγειώματα στο επίπεδο του μεσεντέριου λεμφαδένα σε αρουραίους. Όλες αυτές οι παρατηρήσεις έγιναν μόνο στην υψηλότερη υπό δοκιμή δόση (η οποία αντιστοιχεί σε μία έκθεση κατά 5 έως 10 φορές μεγαλύτερη της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο). Τα αιμαγγειώματα δεν είναι προκαρκινικές αλλοιώσεις και δεν εξαλλάσσονται σε κακοήγη αιμαγγειοσαρκώματα είτε στα ζώα είτε στον άνθρωπο. Καμία από αυτές τις παρατηρήσεις δεν θεωρήθηκε σχετική για τους ανθρώπους.

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, παρατηρήθηκε ελαφρά και αναστρέψιμη φωσφολιπίδωση (συσσώρευση αφρωδών μακροφάγων) στους μεσεντέριους λεμφαδένες κυρίως σε αρουραίους. Αυτή η επίδραση θεωρήθηκε ειδική γι' αυτά τα είδη και δεν σχετίζεται με τον άνθρωπο.

Η δρονεδαρόνη προκάλεσε σημαντικές επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε υψηλές δόσεις σε αρουραίους, όπως αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση, μειωμένο βάρος εμβρύου και πλακούντα και εξωτερικές, σπλαγχνικές και σκελετικές δυσπλασίες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη (E464),

Άμυλο αραβοσίτου,

Κροσποβιδόνη (E1202),

Πολοξαμερή 407,

Λακτόζη μονοϋδρική,

Κολλοειδές, άνυδρο πυριτίου οξείδιο
Μαγνήσιο στεατικό (E572).

Επικάλυψη δισκίου
Υπρομελλόζη (E464),
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000,
Τιτανίου διοξείδιο (E171),
Κηρός καρναούβης (E903).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Αδιαφανής κυψέλη από PVC/Αλουμίνιο σε συσκευασίες των 20, 50 και 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
- Αδιαφανής διάτρητη κυψέλη, μονάδων δόσης από PVC/Αλουμίνιο σε συσκευασία των 100x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/591/001 – κουτιά των 20 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
EU/1/09/591/002 - κουτιά των 50 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
EU/1/09/591/003 - κουτιά των 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
EU/1/09/591/004 - κουτιά των 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Νοεμβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διασφαλίσει ότι οι επαγγελματίες υγείας που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν ή να διαθέσουν το MULTAQ έχουν προμηθευτεί ή έχουν πρόσβαση στην πλέον πρόσφατη έκδοση της ΠΧΠ και του οδηγού Συνταγογράφου MULTAQ. Το περιεχόμενο και η μορφή του οδηγού Συνταγογράφου MULTAQ μαζί με το σχέδιο επικοινωνίας και διανομής θα πρέπει να συμφωνηθούν με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σε κάθε Κράτος Μέλος πριν από τη διανομή.

Οι ακόλουθοι κίνδυνοι:

- Καρδιακή Ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμοδυναμικής αστάθειας ή ενεργού καρδιακής ανεπάρκειας ή συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και με προνεφρική αζωθαιμία)
- Χρήση σε Μόνιμη κοιλική μαρμαρυγή που χαρακτηρίστηκε ως Μόνιμη κοιλική μαρμαρυγή διάρκειας ≥ 6 μήνες (ή άγνωστης διάρκειας) και δεν υπάρχουν πλέον σκέψεις προσπάθειας αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού από το θεράποντα ιατρό
-
- Πνευμονική νόσος- διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)
- Ηπατοτοξικότητα
-

λαμβάνονται υπόψη από τα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης.

Το εκπαιδευτικό υλικό είναι ένας Οδηγός Συνταγογράφου για:

- την Προκαταρκτική Αξιολόγηση των ασθενών πριν από τη έναρξη της θεραπείας
 - Αντένδειξη για Μόνιμη Κοιλική μαρμαρυγή
 - Αντένδειξη για ιστορικό, ή ενεργό καρδιακή ανεπάρκεια ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVSD)
 - Πρόληψη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων
 - Ηπατική, πνευμονική και νεφρική ασφάλεια χρήσης.
- την Παρακολούθηση των ασθενών κατά τη θεραπεία και τη διακοπή δρονεδαρόνης, όταν αυτό απαιτείται
 - ΗΚΓ
 - Καρδιακά κλινικά συμπτώματα
 - Φαρμακευτική αλληλεπίδραση
 - Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, πηκτικότητας και λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων και νεφρών
- τη Συμβουλευτική υποστήριξη των ασθενών σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου
 - Εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τα συμπτώματα
 - Ενθάρρυνση αναφορών σχετικών με τη Φαρμακοεπαγρύπνηση

Ο οδηγός Συνταγογράφου θα πρέπει να εμφανίζει πληροφορίες που να βοηθούν τον θεράποντα ιατρό να εκτιμήσει εάν ο ασθενής είναι επιλέξιμος για συνταγογράφηση και εάν ο ασθενής παραμένει ενταγμένος στις συνταγογραφικές πληροφορίες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MULTAQ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dronedarone

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg δρονεδαρόνης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/591/001 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/591/002 50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/591/003 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/591/004 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

MULTAQ 400 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MULTAQ 400 mg δισκία
dronedarone

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

MULTAQ 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δρονεδαρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MULTAQ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MULTAQ
3. Πώς να πάρετε το MULTAQ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το MULTAQ
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το MULTAQ και ποια είναι η χρήση του

Το MULTAQ περιέχει μία δραστική ουσία που ονομάζεται δρονεδαρόνη. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιαρρυθμικά, τα οποία βοηθούν στη ρύθμιση των καρδιακών σας παλμών.

Το MULTAQ χρησιμοποιείται στην περίπτωση που έχετε κάποιο πρόβλημα με τον καρδιακό σας ρυθμό (η καρδιά σας χτυπά ακανόνιστα - κολπική μαρμαρυγή) και αυθόρμητα ή μέσω μιας θεραπείας που ονομάζεται ανάταξη οι καρδιακοί σας παλμοί έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό ρυθμό.

Το MULTAQ προλαμβάνει την επανάληψη του προβλήματος του ακανόνιστου καρδιακού σας ρυθμού. Το MULTAQ χρησιμοποιείται μόνο στους ενήλικες.

Ο γιατρός σας θα εξετάσει όλες τις διαθέσιμες επιλογές θεραπείας πριν από τη συνταγογράφηση του MULTAQ σε εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το MULTAQ

Μην πάρετε το MULTAQ:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη δρονεδαρόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεύρα στην καρδιά σας (καρδιακός αποκλεισμός). Η καρδιά σας μπορεί να χτυπά πολύ αργά ή μπορεί να αισθάνεστε ζάλη. Εάν σας έχει τοποθετηθεί βηματοδότης γι' αυτό το πρόβλημα, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το MULTAQ,
- εάν έχετε πολύ βραδείς καρδιακούς παλμούς (λιγότεροι από 50 παλμοί το λεπτό),
- εάν το ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) καταδεικνύει ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παρατεταμένο διορθωμένο διάστημα QT» (το διάστημα αυτό έχει διάρκεια μεγαλύτερη από 500 χιλιοστά του δευτερολέπτου),
- εάν έχετε μια μορφή κολπικής μαρμαρυγής που ονομάζεται μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Στη μόνιμη κολπική μαρμαρυγή, σημαίνει ότι η κολπική μαρμαρυγή είναι παρούσα αρκετό καιρό (τουλάχιστον 6 μήνες) και έχει ληφθεί απόφαση ο καρδιακός σας ρυθμός να μη μετατραπεί σε φυσιολογικό κολπικό ρυθμό, με μια θεραπεία που ονομάζεται ανάταξη,

- εάν έχετε αστάθεια (πτώσεις) στην αρτηριακή σας πίεση που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αρτηριακή ροή αίματος στα όργανά σας,
- εάν έχετε ή είχατε πρόβλημα ως προς το ότι η καρδιά σας δεν μπορεί να κυκλοφορήσει το αίμα στο σώμα σας όσο καλά θα έπρεπε (κατάσταση που ονομάζεται καρδιακή ανεπάρκεια). Μπορεί να εμφανίζετε οίδημα (πρήξιμο) στα πόδια ή τα κάτω άκρα, δυσκολία στην αναπνοή όταν ξαπλώνετε ή κοιμάστε, ή δύσπνοια όταν μετακινείστε,
- εάν το ποσοστό του αίματος που φεύγει κάθε φορά, που η καρδιά σας συσπάται είναι πολύ χαμηλό (κατάσταση που ονομάζεται δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας)
- εάν λάβατε στο παρελθόν αμιωδαρόνη (ένα άλλο αντιαρρυθμικό φάρμακο) και εμφανίσατε προβλήματα με τους πνεύμονες ή το ήπαρ,
- εάν παίρνετε φάρμακα για κάποια λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης μυκητιασικής λοίμωξης ή AIDS), αλλεργίες, προβλήματα καρδιακών παλμών, κατάθλιψη, μετά από μία μεταμόσχευση (βλ. παρακάτω παράγραφο «Άλλα φάρμακα και MULTAQ»). Σε αυτή την παράγραφο δίνονται περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με ποια συγκεκριμένα φάρμακα δεν μπορείτε να πάρετε μαζί με το MULTAQ),
- εάν έχετε ένα σοβαρό ηπατικό πρόβλημα,
- εάν έχετε ένα σοβαρό νεφρικό πρόβλημα
- εάν παίρνετε dabigatran (βλ παρακάτω παράγραφο «Άλλα φάρμακα και MULTAQ»).

Εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα προαναφερθέντα, μην πάρετε το MULTAQ.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το MULTAQ

- έχετε κάποιο πρόβλημα λόγω του οποίου εμφανίζετε χαμηλά επίπεδα καλίου ή μαγνησίου στο αίμα σας. Το πρόβλημα αυτό θα πρέπει να διορθωθεί πριν ξεκινήσετε θεραπεία με το MULTAQ,
- είστε μεγαλύτερος(η) των 75 ετών,
- εμφανίζετε μια κατάσταση όταν το αγγείο που εφοδιάζει με αίμα τους καρδιακούς μύες γίνεται σκληρό και στενό (στεφανιαία νόσος).

Ενώ παίρνετε το MULTAQ, απευθυνθείτε στο γιατρό σας σε περίπτωση που

- η κολπική μαρμαρυγή γίνει μόνιμη ενώ παίρνετε το MULTAQ. Θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το MULTAQ.
- έχετε οίδημα (πρήξιμο) στα πόδια ή τα κάτω άκρα, δυσκολία στην αναπνοή όταν ξαπλώνετε ή κοιμάστε, δύσπνοια όταν μετακινείστε ή αύξηση του σωματικού σας βάρους (τα οποία είναι σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας),
- ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν αναπτύξετε κάποιο από αυτά τα σημεία και συμπτώματα ηπατικού προβλήματος: πόνος στην στομαχική (κοιλιακή) περιοχή ή δυσφορία, απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών (ίκτερος), ασυνήθιστα σκούρα ούρα, κόπωση (ιδιαίτερα σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω), κνησμός
- έχετε δύσπνοια ή μη παραγωγικό βήχα. Ενημερώστε το γιατρό σας και θα ελέγξει τους πνεύμονές σας.

Εάν ισχύει για εσάς κάποιο από τα προαναφερθέντα (ή εάν δεν είστε σίγουρος/η), παρακαλείσθε να συζητήσετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το MULTAQ.

Καρδιακές, πνευμονικές και αιματολογικές εξετάσεις

Κατά το διάστημα που θα παίρνετε το MULTAQ, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιεί εξετάσεις για να ελέγξει την ιατρική σας κατάσταση και το πώς δρα το φάρμακο σε εσάς.

- Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάζει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας με τη χρήση ενός μηχανήματος ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογραφήματος).
- Ο γιατρός σας θα συστήσει αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας πριν ξεκινήσετε να λαμβάνετε το MULTAQ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν παίρνετε κάποια φάρμακα κατά του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα, όπως η βαρφαρίνη, ο γιατρός σας θα ζητήσει μία εξέταση αίματος που λέγεται INR για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το φάρμακό σας.

- Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να πραγματοποιεί άλλες αιματολογικές εξετάσεις. Τα αποτελέσματα μίας εκ των αιματολογικών εξετάσεων για τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας (επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα) μπορεί να μεταβληθούν λόγω του MULTAQ. Ο γιατρός σας θα λαμβάνει υπ' όψιν το γεγονός αυτό όταν θα ελέγχει τα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα σας και θα χρησιμοποιεί διαφορετικό σημείο αναφοράς ως «φυσιολογική» τιμή της κρεατινίνης στο αίμα.
- Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τους πνεύμονές σας.

Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί η διακοπή της θεραπείας με MULTAQ.

Παρακαλείσθε να ενημερώνετε κάθε άλλο άτομο που ελέγχει το αίμα σας ότι παίρνετε MULTAQ.

Παιδιά και έφηβοι

Το MULTAQ δε συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και MULTAQ

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός μπορεί να σας συστήσει να χρησιμοποιείτε κάποιο φάρμακο κατά του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα, ανάλογα με την κατάστασή σας.

Το MULTAQ και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν και να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση των άλλων φαρμάκων που παίρνετε.

Δεν πρέπει να παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα μαζί με το MULTAQ:

- άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των ακανόνιστων ή γρήγορων καρδιακών παλμών όπως φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη, κινιδίνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, σοταλόλη, αμιωδαρόνη,
- ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις όπως κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή ποσακοναζόλη,
- ορισμένα φάρμακα για την κατάθλιψη που ονομάζονται τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά,
- ορισμένα ηρεμιστικά φάρμακα που ονομάζονται φαινοθειαζίνες,
- βεπριδίλη για τον πόνο στον θώρακα που προκαλείται από καρδιοπάθεια,
- τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ή κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά για λοιμώξεις),
- τερφεναδίνη (ένα φάρμακο για αλλεργίες),
- νεφαζοδόνη (ένα φάρμακο για την κατάθλιψη),
- σισαπρίδη (ένα φάρμακο για την παλινδρόμηση τροφών και οξέων από το στομάχι σας προς το στόμα σας),
- ριτοναβίρη (ένα φάρμακο για την λοίμωξη AIDS),
- dabigatran (ένα φάρμακο για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβου στο αίμα).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- άλλα φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση, για τον πόνο στο θώρακα που προκαλείται από καρδιοπάθεια ή άλλα καρδιακά προβλήματα, όπως η βεραπαμίλη, η διλτιαζέμη, η νιφεδιπίνη, η μετοπρολόλη, η προπρανολόλη, ή η διγοξίνη,
- ορισμένα φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα σας (όπως η σιμβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη),
- ορισμένα φάρμακα κατά του σχηματισμού θρόμβου στο αίμα όπως η βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, εδοξαμπάνη και απιξαμπάνη,
- ορισμένα φάρμακα για την επιληψία που ονομάζονται φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη,
- σιρόλιμους, τακρόλιμους, εβερόλιμους και κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιούνται μετά από μία μεταμόσχευση),
- βότανο St John's Wort - ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη,
- ριφαμπικίνη - για τη φυματίωση.

Το MULTAQ με τροφή και ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ κατά το διάστημα που παίρνετε το MULTAQ. Αυτό μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της δρονεδαρόνης στο αίμα και μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητές σας να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Εάν είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, ο γιατρός θα σας κάνει ένα τεστ εγκυμοσύνης προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με MULTAQ.
- Το MULTAQ δε συνιστάται εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Μην πάρετε το MULTAQ εάν είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης και δεν χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης.
- Χρησιμοποιήστε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 ημέρες μετά την τελική δόση MULTAQ.
- Σταματήστε να παίρνετε τα δισκία σας και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά το διάστημα που παίρνετε το MULTAQ.
- Δεν είναι γνωστό εάν το MULTAQ περνά στο μητρικό γάλα σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα λάβετε το MULTAQ ή θα θηλάσετε. Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MULTAQ και για 7 ημέρες μετά την τελική δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και τη χρήση μηχανημάτων. Το MULTAQ συνήθως δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, η ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα μπορεί να επηρεαστεί από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η κούραση .

Το MULTAQ περιέχει λακτόζη

Η λακτόζη είναι ένας τύπος σακχάρου. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι εμφανίζετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το MULTAQ

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η θεραπεία με MULTAQ θα επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία των καρδιακών παθήσεων.

Εάν χρειάζεστε να αλλάξετε από την αμιωδαρόνη (άλλο φάρμακο για ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς) στο MULTAQ, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει ειδικές συστάσεις, για παράδειγμα να διακόψετε την αμιωδαρόνη πριν την αλλαγή. Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνετε.

Πόσο να πάρετε

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 400 mg δύο φορές την ημέρα. Να πάρετε:

- ένα δισκίο κατά τη διάρκεια του πρωινού σας γεύματος και
- ένα δισκίο κατά τη διάρκεια του βραδινού σας γεύματος.

Εάν πιστεύετε ότι το φάρμακό σας είναι υπερβολικά ισχυρό ή υπερβολικά ασθενές, συζητήστε το με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό κατά τη διάρκεια ενός γεύματος. Το δισκίο δεν μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση MULTAQ από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το MULTAQ

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση όταν θα πρέπει κανονικά να την πάρετε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το MULTAQ

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο:

Μιλήστε με το γιατρό σας αμέσως, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- διαταραχή κατά την οποία η καρδιά σας δεν διοχετεύει επαρκώς το αίμα στο σώμα σας όπως θα έπρεπε (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Στις κλινικές μελέτες, αυτή η παρενέργεια παρατηρήθηκε σε παρόμοιο ποσοστό σε ασθενείς που λάμβαναν MULTAQ και σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πρησμένα πόδια ή κάτω άκρα, δυσκολία στην αναπνοή όταν ξαπλώνετε ή στον ύπνο, δυσκολία στην αναπνοή όταν μετακινείστε ή αύξηση βάρους.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- διάρροια, υπερβολικός έμετος, δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα των νεφρών,
- βραδείς καρδιακοί παλμοί.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- πνευμονική φλεγμονή (περιλαμβάνεται η ουλή και η πάχυνση των πνευμόνων). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια ή μη παραγωγικό βήχα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1000 ανθρώπους)

- ηπατικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης απειλητικής για τη ζωή ηπατικής ανεπάρκειας. Τα σημεία περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή του στομάχου (κοιλιακό) ή δυσφορία, απώλεια της όρεξης, ναυτία, έμετο, κιτρίνισμα του δέρματος ή του άσπρου των ματιών (ίκτερος), ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα, κόπωση (ειδικά σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω), κνησμός.
- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λάρυγγα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές

- μεταβολές στα αποτελέσματα μίας αιματολογικής εξέτασης: τα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα σας,
- μεταβολές στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που ονομάζεται QTc παράταση Bazett.

Συχνές

- προβλήματα με το πεπτικό σας σύστημα όπως δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος και πόνος στο στομάχι
- αίσθημα κόπωσης,
- δερματικά προβλήματα όπως εξάνθημα ή κνησμός (φαγούρα),
- μεταβολές των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.

Όχι συχνές

- άλλα δερματικά προβλήματα όπως ερυθρότητα του δέρματος ή έκζεμα (ερυθρότητα, κνησμός, αίσθημα καύσου ή φλύκταινες),
- το δέρμα σας γίνεται περισσότερο ευαίσθητο στον ήλιο,
- μεταβολή της γεύσης των τροφών.

Σπάνιες

- απώλεια της αίσθησης της γεύσης,
 - φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων (αγγειίτιδα συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V*. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το MULTAQ

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε ορατό σημείο βλάβης (βλ. παράγραφο 6 «Εμφάνιση του MULTAQ και περιεχόμενο της συσκευασίας»).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MULTAQ

- Η δραστική ουσία είναι η δρονεδαρόνη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δρονεδαρόνης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά στον πυρήνα του δισκίου είναι υπρομελλόζη (E464), άμυλο αραβοσίτου, κροσποβιδόνη (E1202), πολοξαμερή 407, λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2 «Το MULTAQ περιέχει λακτόζη»), κolloειδές άνυδρο πυριτίου οξειδίου, μαγνήσιο στεατικό (E572).
- Τα άλλα συστατικά στην επικάλυψη του δισκίου είναι υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, τιτανίου διοξείδιο (E171), κηρός καρναούβης (E903).

Εμφάνιση του MULTAQ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το MULTAQ είναι ένα λευκό, οβάλ, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) με μία απεικόνιση διπλού κύματος στη μία πλευρά και τον αριθμό “4142” στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία MULTAQ παρέχονται σε συσκευασίες των 20, 50, 60 δισκίων σε αδιαφανείς συσκευασίες κυψέλης από PVC και αλουμίνιο και σε συσκευασίες των 100 x 1 δισκίων σε αδιαφανείς συσκευασίες διάτρητης κυψέλης μονάδων δόσης από PVC και αλουμίνιο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.