ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МУЛЬТАК®

(MULTAQ®)

Склад:

діюча речовина: дронедарон;

1 таблетка містить дронедарону гідрохлориду у перерахуванні на дронедарон 400 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль кукурудзяний, кросповідон (тип А), полоксамер, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору видовжені таблетки з плівковим покриттям, з одного боку – гравірування 4142, з другого – подвійна хвиляста лінія.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань. Антиаритмічні засоби, клас III. Дронедарон. Код АТХ С01В D07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Дронедарон є мультиканальним блокатором, який інгібує калієві канали (включаючи IK(Ach), IKur, IKr, IKs) і таким чином подовжує потенціал дії серцевого м’яза та рефрактерні періоди (клас III). Він також інгібує натрієві канали (клас Ib) та кальцієві канали (клас IV). Він є неконкурентним антагоністом адренергічних рецепторів (клас II). У тварин дронедарон запобігав фібриляції передсердь або відновлював нормальний синусовий ритм залежно від експериментальної моделі, що використовувалася. Він також запобігав шлуночковій тахікардії та фібриляції шлуночків у декількох тваринних моделях. Така дія, найбільш імовірно, зумовлена його електрофізіологічними властивостями, які притаманні всім чотирьом класам за класифікацією Вогана-Вільямса.

Фармакодинамічні властивості. В експериментальних моделях на тваринах дронедарон сповільнює частоту серцевих скорочень. Він подовжує довжину циклу Венкебаха та інтервали AH, PQ, QT; у той же час він не виявляє помітного впливу або незначно подовжує інтервали

QTc, HV та QRS. Він збільшує ефективні рефрактерні періоди (ЕРП) у передсерді, передсердно-шлуночковому вузлі та дещо продовжує ЕРП у шлуночку з мінімальним зворотним ступенем залежності від частоти застосування.

Дронедарон знижує артеріальний тиск та скоротливу здатність міокарда (dP/dt max), не змінюючи фракцію викиду лівого шлуночка та знижуючи споживання міокардом кисню.

Дронедарон має судинорозширювальні властивості, які більш виражені стосовно коронарних артерій (у зв'язку з активацією сигнального шляху оксиду азоту) порівняно з периферичними артеріями.

Дронедарон чинить непряму антиадренергічну дію; він знижує альфа-адренергічну відповідь з боку артеріального тиску на епінефрин, а також бета-1 і бета-2 відповіді на ізопротеренол.

Клінічна ефективність та безпечність.

Зниження ризику госпіталізації з приводу фібриляції передсердь (ФП). Ефективність дронедарону у зниженні ризику госпіталізації, зумовленої ФП, була продемонстрована у пацієнтів з ФП на момент включення у дослідження або в анамнезі, а також з додатковими факторами ризику, що взяли участь у багатоцентровому міжнародному подвійносліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ATHENA. Пацієнти повинні були мати принаймні один фактор ризику (до яких належали вік, наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, раніше перенесена цереброваскулярна подія, діаметр лівого передсердя ≥50 мм або фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) <0,40) у поєднанні з фібриляцією/тріпотінням передсердь та синусовим ритмом, обидва з яких були задокументовані щонайменше за останні 6 місяців. Пацієнти, які отримували аміодарон у попередні 4 тижні до моменту рандомізації, у дослідження не включалися. При включенні у дослідження пацієнти повинні були мати фібриляцію/тріпотіння передсердь або синусовий ритм, відновлений після спонтанної конверсії або після будь-якої з медичних процедур, спрямованих на конверсію ритму.У дослідженні взяли участь 4628 пацієнтів, які були рандомізовані та проліковані дослідними препаратами протягом періоду максимальною тривалістю до 30 місяців (медіана тривалості спостереження за пацієнтами становила 22 місяці), отримуючи при цьому або дронедарон 400 мг двічі на добу (2301 пацієнт), або плацебо (2327 пацієнтів), які призначали у доповнення до стандартного лікування, в якому застосовували бета-блокатори (71 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II (69 %), препарати наперстянки (14 %), блокатори кальцієвих каналів (14 %), статини (39 %), пероральні антикоагулянти (60 %), засоби тривалої антитромбоцитарної терапії (6 %) та/або діуретики (54 %).

Як первинна кінцева точка у цьому дослідженні розглядався час до першої госпіталізації з серцево-судинних причин або випадок летального наслідку з будь-якої причини.

Пацієнти були віком від 23 до 97 років, 42 % з них були у віці понад 75 років. 47 % пацієнтів були особами жіночої статі, і більшість учасників дослідження належали до європеоїдної раси (89 %).

У більшості пацієнтів була артеріальна гіпертензія (86 %) та органічне захворювання серця (60 %) (в тому числі ішемічна хвороба серця 30 %; застійна серцева недостатність (ЗСН): 30 %; фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) <45 %: 12 %). У 25 % учасників була ФП на момент включення у дослідження.

За результатами дослідження застосування дронедарону призводило до зменшення частоти

випадків госпіталізації з серцево-судинних причин або летального наслідку з будь-якої причини на 24,2 % порівняно з плацебо (p<0,0001).

Зниження частоти госпіталізацій з серцево-судинних причин або летального наслідку з будь-якої причини було подібним в усіх підгрупах пацієнтів, незалежно від початкових характеристик пацієнтів чи лікарських засобів, які вони приймали (інгібітори АПФ або БРА II, бета-блокатори, препарати наперстянки, статини, блокатори кальцієвих каналів, діуретики) (див. рисунок 1).

Рисунок 1. Оцінка відносного ризику (дронедарон 400 мг двічі на добу порівняно з плацебо) з 95 % довірчими інтервалами відповідно до обраних базових характеристик − першої госпіталізації з серцево-судинних причин або летального наслідку з будь-якої причини.

Характеристика	КількістьВР [95 % ДІ] (a)	Значення P (b)

Вік (років)			
< 65	873	0,89 [0,71; 1,11]	
[65-75]	1 830	0,71 [0,60; 0,83]	
≥ 75	1 925	0,75 [0,65; 0,87]	0,27
Стать			
Чоловіки	2 459	0,74 [0,64; 0,85]	
Жінки	2 169	0,77 [0,67; 0,89]	0,65
Присутність ФП/ТП			
Так	1 155	0,74 [0,61; 0,91]	
Ні	3 473	0,76 [0,68; 0,85]	0,85
Органічне захворювання серця			
Так	2 732	0,76 [0,67; 0,85]	
Ні	1 853	0,77 [0,65; 0,92]	0,85
ФВЛШ < 35% або NYHA ≥ клас I			
Так	1 417	0,74 [0,63; 0,87]	
Ні	3 146	0,77 [0,68; 0,87]	0,71
ФВЛШ (%)			
< 35	179	0,68 [0,44; 1,03]	
≥ 35	4 365	0,76 [0,69; 0,84]	0,58
Бета-блокатори			
Так	3 269	0,78 [0,69; 0,87]	
Ні	1 359	0,71 [0,58; 0,86]	0,41
АПФ або блокатори рецепторів до AII			
Так	3 216	0,74 [0,66; 0,83]	
Ні	1 412	0,79 [0,66; 0,95]	0,59
Серцеві глікозиди			
Так	629	0,76 [0,59; 0,98]	
Ні	3 999	0,76 [0,68; 0,84]	0,96
Блокатори кальцієвих каналів (c)			
Так	638	0,63 [0,48; 0,82]	
Ні	3 990	0,78 [0,70; 0,87]	0,15

Дронедарон краще / плацебо краще

(a) Визначається за моделлю регресії Кокса.

(b) Значення P – взаємодія між початковими характеристиками і показниками лікування на моделі регресії Кокса.

(c) Блокатори кальцієвих каналів з ефектами зменшення частоти серцевих скорочень обмежуються дилтіаземом, верапамілом і бепридилом.

Подібні результати були отримані щодо кількості випадків госпіталізації у зв’язку з серцево-судинними захворюваннями при зменшенні ризику на 25,5 % (p < 0,0001).

У ході дослідження кількість летальних випадків з будь-яких причин у групі, яка приймала дронедарон (116/2 301), і в групі, яка приймала плацебо (139/2 327), була подібною.

Підтримання синусового ритму. У дослідженнях EURIDIS та ADONIS загалом взяли участь 1237 пацієнтів з раніше перенесеним епізодом фібриляції або тріпотіння передсердь, які були рандомізовані в амбулаторних умовах для отримання або дронедарону 400 мг двічі на добу (n = 828), або плацебо (n = 409), що призначали додатково до стандартних лікарських засобів (до яких належали пероральні антикоагулянти, бета-блокатори, інгібітори АПФ або БРА II, засоби тривалої антитромбоцитарної терапії, діуретики, статини, препарати наперстянки та блокатори кальцієвих каналів). Пацієнти перенесли принаймні один документований на ЕКГ епізод фібриляції/тріпотіння передсердь протягом останніх 3 місяців і мали синусовий ритм протягом щонайменше 1 години; спостереження за пацієнтами проводилося протягом 12 місяців. У пацієнтів, які приймали аміодарон, приблизно через 4 години після прийому першої дози препарату проводили ЕКГ для підтвердження задовільної переносимості лікування. Інші протиаритмічні препарати відміняли щонайменше за період часу, рівний 5 періодам напіввиведення цих препаратів з плазми крові, до прийому першої дози дослідного препарату.

Учасники дослідження були віком від 20 до 88 років, більшість із них належали до європеоїдної раси (97 %) і були чоловічої статі (69 %). Серед супутніх захворювань найчастіше зустрічалися артеріальна гіпертензія (56,8 %) та органічні захворювання серця (41,5 %), в тому числі ішемічна хвороба серця (21,8 %).

За результатами як об'єднаних даних досліджень EURIDIS і ADONIS, так і даних цих окремо взятих досліджень дронедарон послідовно віддаляв настання першого повторного епізоду фібриляції/тріпотіння передсердь (первинна кінцева точка). Порівняно з плацебо дронедарон зменшував ризик першого повторного епізоду фібриляції/тріпотіння передсердь протягом 12 місяців дослідного періоду на 25 % (p = 0,00007). Медіана часу з моменту рандомізації до першого повторного епізоду фібриляції/тріпотіння передсердь у групі дронедарону становила 116 днів, що було у 2,2 раза тривалішим, ніж у групі плацебо (53 дні).

У дослідженні DIONYSOS порівнювалися ефективність та безпечність дронедарону (400 мг двічі на добу) та з аміодарону (600 мг на добу протягом 28 днів, надалі по 200 мг на добу), які призначалися протягом 6 місяців. Всього у дослідженні взяли участь 504 пацієнти з документованою ФП, які були рандомізовані у дві групи: 249 пацієнтів отримували дронедарон і 255 пацієнтів отримували аміодарон. Частота реєстрації подій первинної кінцевої точки для оцінки ефективності препаратів, за які було прийнято перший рецидив ФП або передчасну відміну дослідного препарату через його непереносимість чи недостатню ефективність, упродовж 12 місяців становила 75 % в групі дронедарону та 59 % у групі аміодарону (відношення ризиків (ВР) = 1,59, p-значення за логарифмічним ранговим критерієм <0,0001). Ризик рецидиву ФП становив 63,5 % порівняно з 42 % відповідно. Рецидиви ФП (у тому числі відсутність конверсії ритму) частіше зустрічалися у групі дронедарону, тоді як частота передчасної відміни дослідного препарату через його непереносимість була вищою у групі аміодарону. Частота реєстрації подій головної кінцевої точки для оцінки безпечності препаратів, за які було прийнято випадки розвитку певних подій з боку щитовидної залози, печінки, легень, нервової системи, шкіри, органів зору або шлунково-кишкового тракту, а також передчасну відміну дослідного препарату через будь-яке побічне явище, в групі дронедарону зменшилася на 20 % порівняно з групою аміодарону (p=0,129). Це зменшення ризику було зумовлене статистично значущим зниженням частоти подій з боку щитовидної залози та нервової системи та тенденцією до зниження частоти подій з боку шкіри та органів зору, а також меншою частотою передчасної відміни препарату порівняно з групою аміодарону.

У групі пацієнтів, які приймали дронедарон, була вища частота виникнення побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, переважно за рахунок діареї (12,9 % порівняно з 5,1 %).

Пацієнти з симптомами серцевої недостатності у стані спокою або при мінімальному навантаженні протягом попереднього місяця або пацієнти, які були госпіталізовані у зв'язку з серцевою недостатністю протягом попереднього місяця. У дослідженні ANDROMEDA взяли участь 627 пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка, які були госпіталізовані з приводу вперше діагностованої серцевої недостатності або погіршення перебігу існуючої серцевої недостатності та мали принаймні один епізод задишки при мінімальному фізичному навантаженні або у стані спокою (III або IV функціональний клас за NYHA) або пароксизмальну нічну задишку протягом місяця перед госпіталізацією.

Це дослідження було зупинено достроково у зв'язку з поміченими відмінностями у кількості випадків летального наслідку на тлі прийому дронедарону (25 пацієнтів у групі дронедарону порівняно з 12 пацієнтами в групі плацебо, p = 0,027) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з постійною фібриляцією передсердь.

Дослідження PALLAS було рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням, в якому вивчалася клінічна користь дронедарону 400 мг, що застосовується двічі на добу на додаток до стандартної терапії пацієнтам з постійною ФП і додатковими факторами ризику (з застійною серцевою недостатністю ~ 9 %, ішемічною хворобою серця ~ 41 % , раніше перенесеним інсультом або ТІА ~ 27 %; ФВ ЛШ ≤ 40 % ~ 20,7 % і пацієнти ≥ 75 років з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом ~ 18 %). Дослідження було передчасно припинено після рандомізації 3149 пацієнтів (плацебо=1577; дронедарон=1572) у зв'язку зі значним збільшенням випадків серцевої недостатності (плацебо=33; дронедарон=80; ВР=2,49 (1,66–3,74)]; інсульту [плацебо=8; дронедарон=17; ВР=2,14 (0,92–4,96)] і летального наслідку через серцево-судинну патологію [плацебо=6; дронедарон=15; ВР=2,53 (0,98–65,3)] (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Дронедарон добре всмоктується після перорального прийому разом з їжею (принаймні на 70 %). Однак у зв'язку з пресистемним метаболізмом «першого проходження» абсолютна біодоступність дронедарону (що приймається під час їди) становить 15 %. Одночасний прийом їжі збільшує біодоступність дронедарону в середньому у 2–4 рази. Після перорального прийому разом з їжею пікові плазмові концентрації дронедарону та його основного активного циркулюючого метаболіту (N-дебутиловий метаболіт) досягаються упродовж 3–6 годин. Після багаторазового застосування препарату у дозі 400 мг двічі на добу рівноважний стан досягається упродовж 4–8 днів лікування, а середнє відношення кумуляції дронедарону знаходиться у межах від 2,6 до 4,5. Середня C_{max} дронедарону у рівноважному стані становить 84–147 нг/мл, експозиція основного N-дебутилового метаболіту подібна до експозиції первинної сполуки. Фармакокінетика дронедарону і його метаболіту N-дебутилу змінюється помірно залежно від розміру дози: дворазове збільшення дози призводить приблизно до 2,5–3 разового підвищення значення C_{max} і AUC.

Розподіл. Зв'язування дронедарону та його N-дебутилового метаболіту з білками плазми *in vitro* становить 99,7 % і 98,5 % відповідно та є ненасичуваним. Обидві сполуки зв'язуються переважно з альбуміном. Після внутрішньовенного введення препарату об'єм розподілу у рівноважному стані (Vss) знаходиться в діапазоні від 1200 до 1400 л.

Біотрансформація. Дронедарон екстенсивно метаболізується, переважно з участю ферменту CYP 3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Головним шляхом метаболізму препарату є його N-дебутилування з утворенням основного

циркулюючого активного метаболіту та з подальшим окисленням, окисним дезамінуванням з утворенням неактивного метаболіту – пропіонової кислоти з подальшим окисленням та прямим окисленням. У метаболізмі активного метаболіту дронедарону частково беруть участь моноаміноксидази (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). N-дебутиловий метаболіт проявляє фармакодинамічну активність, але є у 3–10 разів менш потужним, аніж дронедарон. Цей метаболіт бере участь у фармакологічній дії дронедарону у людини.

Виведення. Після перорального прийому міченого радіоактивним ізотопом препарату приблизно 6 % введеної дози екскретувалися з сечею, переважно у вигляді метаболітів (у сечі не було виявлено незміненої первинної сполуки), і 84 % – з калом, переважно у вигляді метаболітів. Після внутрішньовенного застосування швидкість виведення дронедарону з плазми крові становить від 130 до 150 л/год. Термінальний період напіввиведення дронедарону становить приблизно 25–30 годин, а його метаболіту N-дебутилу – приблизно 20–25 годин. Після завершення лікування дронедароном у дозі 400 мг двічі на добу повна елімінація дронедарону та його метаболіту з плазми відбувалася протягом 2 тижнів після останнього прийому препарату.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетика дронедарону у пацієнтів з ФП є подібною до такої у здорових добровольців. На фармакокінетику дронедарону впливають такі фактори, як стать, вік та маса тіла. Але кожен з цих факторів має обмежений вплив на дронедарон.

Стать. Експозиція дронедарону та його N-дебутилового метаболіту у жінок була в середньому у 1,3–1,9 раза вищою порівняно з такою у чоловіків.

Пацієнти літнього віку. Серед всіх учасників клінічних досліджень дронедарону 73 % були у віці від 65 років, а 34 % – у віці від 75 років. У пацієнтів віком від 65 років експозиція дронедарону була на 23 % вищою порівняно із пацієнтами віком до 65 років.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з помірною печінковою дисфункцією експозиція незв'язаного дронедарону зростає у 2 рази. Експозиція його активного метаболіту зменшується на 47 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив тяжкої печінкової дисфункції на фармакокінетику дронедарону не оцінювався (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушенням функції нирок. Вплив ниркової дисфункції на фармакокінетику дронедарону не оцінювався у спеціально спланованих для цього дослідженнях. Зміни фармакокінетики дронедарону на тлі ниркової дисфункції не очікуються, оскільки незмінена сполука взагалі не виводиться з сечею і лише приблизно 6 % дози введеного препарату виводяться з сечею у вигляді метаболітів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Доклінічні дані з безпеки. Дронедарон не виявляв жодного генотоксичного ефекту згідно із результатами одного дослідження *in vivo* (мікроядерного тесту у мишей) та чотирьох досліджень *in vitro*.

За результатами цих досліджень спостерігалося зростання частоти розвитку пухлин молочної залози у самок мишей, гістіоцитарної саркоми у мишей та гемангіоми у мезентеріальних лімфовузлах у щурів, всі – лише на тлі застосування найвищої з досліджуваних доз препарату (що відповідала дозі, яка забезпечує експозицію препарату у 5–10 разів більшу за ту, яка зумовлюється застосуванням терапевтичної дози препарату у людини). Гемангіоми не є передраковими станами та не трансформуються у злоякісну гемангіосаркому ні у тварин, ні у

людини. Жоден з цих результатів не був розцінений як значущий для людини.

У дослідженнях хронічної токсичності препарату спостерігався невеликий та оборотний фосфоліпідоз (кумуляція пінистих макрофагів) у мезентеріальних лімфатичних вузлах, переважно у щурів. Цей ефект розглядався як специфічний для цього виду дослідних тварин та незначущий для людини.

При застосуванні дронедарону у високих дозах у щурів препарат значним чином впливав на ембріофетальний розвиток, зумовлюючи такі ефекти як збільшення постімплантаційних втрат ембріонів, зниження маси тіла плода та маси плаценти, а також зовнішні, вісцеральні та скелетні вади розвитку у плодів.

Клінічні характеристики.

Показання. Мультак® показаний для підтримання синусового ритму після успішної кардіоверсії у дорослих клінічно стабільних пацієнтів з пароксизмальною або персистуючою фібриляцією передсердь (ФП). У зв'язку з його профілем безпечності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») Мультак® слід призначати тільки після розгляду альтернативних підходів до лікування. Мультак® не слід призначати пацієнтам з лівошлуночковою систолічною дисфункцією або пацієнтам, які страждають на серцеву недостатність чи мають епізоди серцевої недостатності в анамнезі.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Атріовентрикулярна блокада II або III ступенів, повна блокада ніжки пучка Гіса, дистальна блокада, дисфункція синусового вузла, порушення провідності у передсердях або синдром слабкості синусового вузла (за винятком випадків застосування одночасно з функціонуючим водієм ритму).

Брадикардія <50 ударів на хвилину.

Постійна фібриляція передсердь (ФП) з тривалістю ФП ≥ 6 місяців (або з невідомою тривалістю), якщо лікар прийняв рішення припинити спроби відновлення синусового ритму.

Нестабільна гемодинаміка.

Серцева недостатність або лівошлуночкова систолічна дисфункція в анамнезі або нині.

Токсичне ураження печінки або легень, пов'язане з попереднім застосуванням аміодарону.

Одночасне застосування з потужними інгібіторами цитохрому 450 (CYP) 3A4, такими як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, телітроміцин, кларитроміцин, нефазодон і ритонавір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікарські засоби, що спричиняють тахікардію torsades de pointes, наприклад фенотіазини, цизаприд, бепридил, трициклічні антидепресанти, терфенадин і певні пероральні макроліди (наприклад еритроміцин), антиаритмічні засоби класу I та III (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інтервал QTc, визначений за допомогою формули Базетта: ≥ 500 мс.

Тяжка печінкова недостатність.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Одночасне застосування з дабігатраном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дронедарон метаболізується переважно CYP 3A4 (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому інгібітори та індуктори CYP 3A4 можуть взаємодіяти з дронедароном.

Дронедарон є помірним інгібітором CYP 3A4, слабким інгібітором CYP 2D6 і потужним інгібітором Р-глікопротеїнів (P-gP). У зв'язку з цим дронедарон може взаємодіяти з лікарськими засобами, які є субстратами Р-глікопротеїнів, CYP 3A4 або CYP 2D6. Також було продемонстровано, що дронедарон та/або його метаболіти інгібують транспортні білки родин транспортера органічних аніонів (OAT), транспортного поліпептиду органічних аніонів (OATP) і транспортера органічних катіонів (OCT) в умовах *in vitro*. Дронедарон не проявляє будь-якого значущого потенціалу щодо інгібування CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 і CYP 2B6.

Можливі фармакодинамічні взаємодії препарату з бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів і препаратами наперстянки.

Лікарські засоби, які індукують розвиток torsades de pointes. Лікарські засоби, які сприяють розвитку *torsades de pointes*, такі як фенотіазини, цизаприд, бепридил, трициклічні антидепресанти, деякі пероральні макроліди (такі як еритроміцин), терфенадин та антиаритмічні засоби I і III класів, протипоказані через можливий ризик проаритмогенної дії (див. розділ «Протипоказання»). Слід дотримуватися обережності також при одночасному застосуванні препарату з бета-блокаторами або дигоксином.

Вплив інших лікарських засобів на Мультак®.

Потужні інгібітори ферменту CYP 3A4. Багаторазовий прийом кетоконазолу у дозі 200 мг на добу призводив до підвищення експозиції дронедарону у 17 разів. У зв'язку з цим одночасне застосування кетоконазолу, а також інших потужних інгібіторів ферменту CYP 3A4, таких як ітраконазол, вориконазол, позаконазол, ритонавір, телітроміцин, кларитроміцин або нефазодон, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Помірні/слабкі інгібітори ферменту CYP 3A4.

Еритроміцин. Еритроміцин, пероральний макролід, може індукувати розвиток torsades de pointes і через це протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»). Застосування повторних доз еритроміцину (500 мг тричі на добу протягом 10 діб) призводило до збільшення рівноважної експозиції дронедарону в 3,8 раза.

Блокатори кальцієвих каналів. Блокатори кальцієвих каналів, дилтіазем і верапаміл, є субстратами та/або помірними інгібіторами ферменту CYP 3A4. Крім того, у зв'язку з їхніми властивостями зменшувати частоту серцевих скорочень верапаміл і дилтіазем можуть взаємодіяти з дронедароном з точки зору фармакодинаміки.

Застосування повторних доз дилтіазему (240 мг двічі на добу), верапамілу (240 мг 1 раз на

добу) і ніфедипіну (20 мг двічі на добу) призводив до збільшення експозиції дронедарону відповідно в 1,7, 1,4 і 1,2 раза. Дронедарон (400 мг двічі на добу) також призводив до збільшення експозиції блокаторів кальцієвих каналів (верапамілу в 1,4 раза і нізолдипіну в 1,5 раза). У ході клінічних випробувань 13 % пацієнтів приймали блокатори кальцієвих каналів одночасно з дронедароном. При цьому не спостерігалося будь-якого зростання ризику артеріальної гіпотензії, брадикардії і серцевої недостатності.

Загалом через фармакокінетичну взаємодію і можливу фармакодинамічну взаємодію блокатори кальцієвих каналів, що пригнічують функції синусового і атріовентрикулярного вузлів, такі як верапаміл і дилтіазем, слід з обережністю застосовувати разом із дронедароном. Ці лікарські засоби необхідно розпочинати застосовувати в низьких дозах, які можна збільшувати шляхом титрування тільки після оцінки ЕКГ. Пацієнтам, які на початок застосування дронедарону вже приймають блокатори кальцієвих каналів, слід виконувати ЕКГ і при потребі коригувати дозу блокатора кальцієвих каналів (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші помірні/слабкі інгібітори ферменту CYP 3A4. Інші помірні інгібітори ферменту CYP 3A4 також можуть збільшувати експозицію дронедарону.

Індуктори ферменту CYP 3A4. Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) зменшував експозицію дронедарону на 80 %, не впливаючи суттєво на експозицію його активного метаболіту. У зв'язку з цим одночасне застосування рифампіцину та інших потужних індукторів ферменту CYP 3A4, таких як фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн або звіробій звичайний, не рекомендується, оскільки вони зменшують експозицію дронедарону.

Інгібітори моноамінооксидази (МАО). У дослідженні *in vitro* інгібітори МАО впливали на метаболізм активного метаболіту дронедарону. Клінічна значущість цих даних невідома (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Вплив препарату Мультак® на інші лікарські засоби.

Взаємодія з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментом CYP 3A4.

Дабігатран. Коли дабігатрану етексилат в дозі 150 мг 1 раз на добу застосовували одночасно з дронедароном у дозі 400 мг двічі на добу, рівні AUC_{0-24} і C_{max} дабігатрану зростали відповідно на 100 % і 70 %. Клінічних даних щодо одночасного застосування цих засобів пацієнтам з ФП немає. Одночасне застосування цих засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Статини. Дронедарон може збільшувати експозицію статинів, які є субстратами ферменту CYP 3A4 і/або субстратами P-gP. Дронедарон (400 мг двічі на добу) зумовлював збільшення експозиції симвастатину та симвастатинової кислоти відповідно в 4 і в 2 рази. Передбачається, що дронедарон також може збільшувати експозицію ловастатину такою ж мірою, як і експозицію симвастатинової кислоти. Спостерігалася слабка взаємодія дронедарону з аторвастатином (яка призводила до збільшення експозиції аторвастатину в середньому у 1,7 раза). Спостерігалася слабка взаємодія дронедарону зі статинами, які транспортуються OATP, такими як розувастатин (яка призводила до збільшення експозиції розувастатину в середньому у 1,4 раза).

У клінічних дослідженнях не було отримано доказових даних стосовно небезпеки одночасного застосування дронедарону і статинів, які метаболізуються ферментом CYP 3A4. Проте надходили спонтанні повідомлення про зареєстровані випадки рабдоміолізу при застосуванні дронедарону в комбінації зі статинами (зокрема симвастатином), тому слід з обережністю

призначати статини одночасно з препаратом.

Рекомендуються нижчі початкові і підтримуючі дози статинів згідно з зазначеними в інструкціях для їх застосування, пацієнтам необхідно здійснювати моніторинг клінічних ознак м'язової токсичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Блокатори кальцієвих каналів. Взаємодія дронедарону з блокаторами кальцієвих каналів описана вище (див. розділ «Особливості застосування»).

Імуносупресанти. Застосування дронедарону може призводити до збільшення концентрацій імуносупресантів у плазмі крові (такролімусу, сиролімусу, еверолімусу і циклоспорину). У разі одночасного застосування з дронедароном рекомендується здійснювати моніторинг їхніх концентрацій у плазмі крові і відповідним чином коригувати дозування.

Пероральні контрацептиви. У здорових добровольців, які приймали дронедарон (800 мг двічі на добу) одночасно з пероральними контрацептивами, зменшення рівнів етинілестрадіолу і левоноргестрелу не спостерігалося.

Взаємодія з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментом CYP 2D6.

Бета-блокатори. Соталол необхідно відмінити перед початком застосування препарату Мультак® (див. розділи «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»). Дронедарон може підвищувати експозицію бета-блокаторів, які метаболізуються ферментом CYP 2D6. Крім того, бета-блокатори можуть взаємодіяти з дронедароном з точки зору фармакодинаміки. Дронедарон у дозі 800 мг на добу підвищував експозицію метопрололу в 1,6 раза, а експозицію пропранололу − в 1,3 раза (тобто набагато менше від 6-кратної різниці, яка спостерігається у повільних і швидких метаболізаторів ферменту CYP 2D6). У клінічних дослідженнях при застосуванні дронедарону разом із бета-блокаторами частіше спостерігалася брадикардія.

Загалом через фармакокінетичну взаємодію і можливу фармакодинамічну взаємодію бета-блокатори потрібно з обережністю застосовувати разом із дронедароном. Застосування цих лікарських засобів слід розпочинати з низьких доз, які потрібно збільшувати шляхом титрування тільки після оцінки ЕКГ. Пацієнтам, які на початок застосування дронедарону вже приймають бета-блокатори, необхідно виконати ЕКГ і за потреби відкоригувати дозу бета-блокатора (див. розділ «Особливості застосування»).

Антидепресанти. Оскільки у людини дронедарон є слабким інгібітором ферменту CYP 2D6, передбачається, що його взаємодія з антидепресантними лікарськими засобами, які метаболізуються ферментом CYP 2D6, обмежена.

Взаємодія з субстратами P-gP.

Дигоксин. Дронедарон (400 мг двічі на добу) підвищував експозицію дигоксину в 2,5 раза через інгібування транспортера P-gP. Крім цього препарати наперстянки можуть взаємодіяти з дронедароном з точки зору фармакодинаміки. Можлива синергічна дія на частоту серцевих скорочень і атріовентрикулярну провідність. У клінічних дослідженнях на тлі застосування дронедарону разом з препаратами наперстянки спостерігалося зростання рівнів препаратів наперстянки в крові та/або збільшення частоти шлунково-кишкових розладів, що свідчили про токсичні ефекти наперстянки.

Дозу дигоксину потрібно зменшувати приблизно на 50 %, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів дигоксину в сироватці крові, а також рекомендується клінічний і ЕКГ моніторинг.

Взаємодія з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментом CYP 3A4 та P-gP.

Ривароксабан. Дронедарон, ймовірно, збільшує вплив ривароксабану (субстрату CYP 3A4 та P-gp), отже, одночасне застосування може підвищити ризик кровотеч. Одночасне застосування ривароксабану та дронедарону не рекомендується.

Апіксабан. Дронедарон може збільшити вплив апіксабану (субстрату CYP 3A4 та P-gp). Однак при одночасному застосуванні із засобами, що не є сильними інгібіторами як CYP 3A4, так і P-gp, такими як дронедарон, коригування дози апіксабану не потрібне.

Едоксабан. У дослідженнях *in vivo* вплив едоксабану (субстрату CYP 3A4 та P-gp) збільшувався при застосуванні з дронедароном. Дозу едоксабану слід зменшити відповідно до рекомендацій, наведених в інструкції для медичного застосування едоксабану.

Взаємодія з варфарином і лозартаном (субстратами ферменту CYP 2C9)

Варфарин та інші антагоністи вітаміну К. Дронедарон (600 мг двічі на добу) підвищував рівень S-варфарину в 1,2 раза, не впливаючи на рівень R-варфарину, і міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) підвищувалося всього в 1,07 раза.

Однак повідомлялося про випадки клінічно значущого зростання МНВ (≥ 5 разів), що спостерігалося, як правило, протягом 1 тижня від початку застосування дронедарону у пацієнтів, які приймали пероральні антикоагулянти. У зв'язку з цим значення МНВ потрібно ретельно контролювати після початку застосування дронедарону пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К.

Лозартан та інші БРА II (блокатори рецепторів ангіотензину II). Взаємодії між дронедароном і лозартаном не спостерігалося, а також не передбачається взаємодії між дронедароном та іншими БРА II.

Взаємодія з теофіліном (субстратом ферменту CYP 1A2). Дронедарон у дозі 400 мг двічі на добу не збільшує рівноважної експозиції теофіліну.

Взаємодія з метформіном (субстратом OCT1 і OCT2). Взаємодії між дронедароном і метформіном, субстратом OCT1 і OCT2, не спостерігалося.

Взаємодія з омепразолом (субстратом ферменту CYP 2C19). Дронедарон не впливає на фармакокінетику омепразолу, субстрату ферменту CYP 2C19.

Взаємодія з клопідогрелем. Дронедарон не впливає на фармакокінетику клопідогрелю та його активного метаболіту.

Інша інформація.

Пантопразол (40 мг 1 раз на добу), лікарський засіб, який підвищує кислотність шлункового соку, не впливаючи на цитохром Р450, не чинив будь-якого значущого впливу на фармакокінетику дронедарону.

Грейпфрутовий сік (інгібітор ферменту CYP 3A4). Багаторазовий прийом грейпфрутового соку по 300 мл тричі на добу призводив до збільшення експозиції дронедарону у 3 рази. У зв'язку з цим пацієнтів слід застерегти від вживання напоїв з грейпфрутовим соком під час прийому дронедарону (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

При застосуванні дронедарону рекомендується здійснювати ретельний контроль шляхом регулярної оцінки функції серця, печінки і легень (див. нижче). У випадку рецидиву ФП слід розглянути доцільність відміни дронедарону. Лікування дронедароном слід припинити, якщо у пацієнта розвивається будь-який зі станів, які можуть призвести до протипоказання (див. розділ «Протипоказання»). Слід здійснювати контроль при одночасному застосуванні з такими засобами, як дигоксин і антикоагулянти.

Пацієнти, у яких під час лікування розвивається постійна ФП. Клінічне дослідження з участю пацієнтів з постійною ФП (при тривалості ФП щонайменше 6 місяців) і факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань було достроково припинене через надмірну кількість випадків летального наслідку з серцево-судинних причин, інсульту і серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували Мультак® (див. розділ «Фармакодинаміка»). Рекомендується регулярно, принаймні 1 раз на 6 місяців, виконувати ЕКГ. Якщо у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Мультак®, розвивається постійна ФП, то Мультак® необхідно відмінити.

Пацієнти з серцевою недостатністю або лівошлуночковою систолічною дисфункцією в анамнезі або на даний час. Мультак® протипоказаний пацієнтам з нестабільною гемодинамікою, з серцевою недостатністю або лівошлуночковою систолічною дисфункцією в анамнезі або на даний час (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів необхідно ретельно оцінювати наявність симптомів застійної серцевої недостатності. Надходили спонтанні повідомлення про випадки першого виникнення або погіршення існуючої серцевої недостатності при лікуванні препаратом Мультак®. Пацієнтам слід рекомендувати звертатися до лікаря у разі розвитку або наявності у них ознак або симптомів серцевої недостатності, таких як збільшення маси тіла, застійні набряки або посилення задишки. У разі розвитку серцевої недостатності лікування препаратом Мультак® слід припинити.

Пацієнти повинні перебувати під спостереженням щодо розвитку лівошлуночкової систолічної дисфункції на тлі лікування. У випадку розвитку лівошлуночкової систолічної дисфункції лікування препаратом Мультак® слід припинити.

Пацієнти з ішемічною хворобою серця. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з ішемічною хворобою серця.

Пацієнти літнього віку. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам літнього віку (віком від 75 років) з чисельними супутніми захворюваннями (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинамічні властивості»).

Ураження печінки. Протягом післяреєстраційного періоду повідомлялося про випадки гепатоцелюлярного ураження печінки, включаючи небезпечну для життя гостру печінкову недостатність, у пацієнтів, які отримували Мультак®. Перед початком лікування дронедароном оцінку показників функції печінки потрібно виконувати через 1 тиждень та через 1 місяць після початку лікування, а потім повторювати щомісяця впродовж шести місяців, на 9-й і на 12-й місяці і періодично після цього. Якщо рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) в три або більше разів перевищують верхню межу норми (ВМН), то рівні АЛТ потрібно повторно визначити протягом 48–72 годин. Якщо за результатами повторного визначення підтверджується, що

рівні АЛТ в три або більше разів перевищують ВМН, то лікування дронедароном слід припинити. Цим пацієнтам слід продовжувати обстеження належними методами і проводити ретельний нагляд до нормалізації рівнів АЛТ.

Пацієнти повинні негайно повідомляти своєму лікарю про будь-які симптоми можливого ураження печінки (стійкий, вперше виявлений біль у животі; втрата апетиту, нудота, блювання, підвищення температури тіла, нездужання, підвищена втомлюваність, жовтяниця, темне забарвлення сечі або свербіж).

Підвищення рівня креатиніну у плазмі крові. На тлі прийому 400 мг дронедарону двічі на добу у здорових добровольців та у хворих спостерігалося підвищення рівня креатиніну у плазмі крові (середнє підвищення – на 10 мкмоль/л). У більшості пацієнтів це підвищення виникає невдовзі після початку лікування і рівень креатиніну досягає плато через 7 днів. Рекомендується визначати рівень креатиніну у плазмі крові перед призначенням дронедарону і через 7 днів після початку його прийому. Якщо спостерігається збільшення креатинінемії, то рівень креатиніну в сироватці крові необхідно оцінити повторно через 7 днів. Якщо зростання сироваткових рівнів креатиніну не спостерігається, цей збільшений показник має надалі використовуватися як новий початковий рівень креатиніну даного пацієнта, враховуючи, що це є очікуваним для дронедарону. Якщо рівень креатиніну в сироватці крові продовжує зростати, то слід розглянути доцільність проведення більш детального обстеження і відміни препарату.

Збільшення рівня креатиніну не повинно обов’язково призводити до припинення лікування інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА II).

Протягом післяреєстраційного періоду повідомлялося про більш виражене підвищення рівня креатиніну після початку застосування дронедарону. У деяких випадках також повідомлялося про підвищення рівня азоту сечовини крові, можливо, через гіпоперфузію, вторинну по відношенню до розвитку ЗСН (преренальна азотемія). У таких випадках лікування дронедароном необхідно припинити (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Рекомендується періодично контролювати функцію нирок і розглянути необхідність проведення подальших досліджень у разі необхідності.

Порушення електролітного балансу. Оскільки антиаритмічні лікарські засоби можуть бути неефективними або можуть чинити аритмогенну дію у пацієнтів з гіпокаліємією, перед початком застосування і під час лікування дронедароном потрібно усунути будь-який дефіцит калію або магнію.

Подовження інтервалу QT. Фармакологічна дія дронедарону може спричиняти помірне подовження інтервалу QTc за формулою Базетта (приблизно на 10 мс), що пов’язується зі збільшенням часу реполяризації. Ці зміни пов’язуються з терапевтичним ефектом дронедарону і не відображають його токсичності. Під час лікування рекомендується здійснювати нагляд за пацієнтом, у тому числі з виконанням ЕКГ (електрокардіографії). Якщо інтервал QTc за формулою Базетта ≥500 мс, то прийом дронедарону слід припинити (див. розділ «Протипоказання»).

З огляду на клінічний досвід, дронедарон чинить невелику проаритмогенну дію, і в рамках дослідження ATHENA на тлі прийому цього препарату спостерігалося зменшення кількості летальних наслідків через аритмію (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Однак проаритмогенні ефекти можуть виникати у деяких ситуаціях, наприклад при одночасному застосуванні препарату з лікарськими засобами, які сприяють виникненню аритмії та/або порушенню електролітного балансу (див. розділи «Особливості застосування» і

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Протягом післяреєстраційного періоду повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи пневмоніт і легеневий фіброз. Виникнення задишки і непродуктивного кашлю може бути пов'язане із токсичною дією препарату на легені, і таким пацієнтам показана ретельна оцінка клінічного стану. При підтвердженні токсичної дії препарату на легені його слід відмінити.

Взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дигоксин. Призначення дронедарону пацієнтам, які приймають дигоксин, призводить до підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові і тому посилює симптоми та ознаки, пов'язані з токсичною дією дигоксину. Рекомендується здійснювати клінічний, ЕКГ і біологічний моніторинг, а також зменшити вдвічі дозу дигоксину. Також можлива синергічна дія цих препаратів на частоту серцевих скорочень та атріовентрикулярну провідність.

Одночасне застосування *бета-блокаторів або блокаторів кальцієвих каналів,* які пригнічують функції синусового і атріовентрикулярного вузлів, потрібно здійснювати з обережністю. Застосування цих лікарських засобів слід починати з низьких доз, які можна збільшувати шляхом титрування тільки після оцінки ЕКГ. Пацієнтам, які на початок застосування дронедарону вже приймають блокатори кальцієвих каналів або бета-блокатори, необхідно виконати ЕКГ і за потреби відкоригувати дозу.

Антикоагулянти. Згідно з клінічними рекомендаціями щодо лікування ФП пацієнтам потрібна належна антикоагулянтна терапія. Після початку застосування дронедарону пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К, потрібно здійснювати ретельний моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), як зазначено у інструкціях до цих препаратів.

Не рекомендується застосовувати такі *потужні індуктори CYP3A4,* як рифампіцин, фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн або звіробій.

Інгібітори моноамінооксидази можуть зменшувати кліренс активного метаболіту дронедарону, і тому їх слід застосовувати з обережністю.

З обережністю потрібно застосовувати *статини.* Рекомендуються низькі початкові та підтримуючі дози статинів, і пацієнтам необхідно здійснювати моніторинг клінічних ознак м'язової токсичності.

Пацієнтів потрібно застерегти від вживання *напоїв з грейпфрутовим соком* під час прийому дронедарону.

Пацієнти з непереносимістю галактози. У зв'язку з наявністю в цьому лікарському засобі лактози препарат не слід приймати пацієнтам з такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази саамів або синдром мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дотепер належних доказових даних щодо застосування дронедарону вагітним жінкам немає. За результатами експериментальних досліджень на тваринах було показано

токсичність препарату по відношенню до репродуктивних функцій (тератогенність у тварин). Тому дронедарон протипоказаний вагітним жінкам.

Тестування для визначення вагітності

Перед тим, як жінка репродуктивного віку почне застосовувати лікарський засіб Мультак®, необхідно переконатися, що вона не вагітна.

Контрацепція

Жінкам репродуктивного віку під час лікування дронедароном та протягом 7 днів після прийому останньої дози слід використовувати ефективні методи контрацепції.

Період годування груддю. Невідомо, чи екскретується дронедарон і його метаболіти у грудне молоко людини. Доступні фармакодинамічні/токсикологічні дані досліджень на тваринах показали наявність дронедарону і його метаболітів у грудному молоці. Ризик для новонароджених/немовлят не можна виключити. Необхідно рекомендувати жінкам утримуватися від годування груддю під час терапії лікарським засобом Мультак® та протягом 7 днів (приблизно 5 періодів напіввиведення препарату) після прийому останньої дози. Рішення про те, припиняти годування груддю чи припиняти/утримуватися від лікування препаратом Мультак®, потрібно приймати з урахуванням переваг годування груддю для дитини і необхідності лікування для жінки.

Фертильність. Дронедарон не впливав на фертильність у дослідженнях на тваринах.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Вплив препарату Мультак® на здатність керувати транспортними засобами чи працювати з іншими механізмами відсутній або незначний. Проте на здатність керувати транспортними засобами чи працювати з іншими механізмами можуть впливати небажані реакції, такі як підвищена втомлюваність.

Спосіб застосування та дози. Лікування слід починати і проводити тільки під наглядом спеціаліста (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування препаратом Мультак® можна розпочинати в амбулаторних умовах.

Перед початком застосування препарату Мультак® слід припинити лікування антиаритмічними засобами класу I або III (флекаїнід, пропафенон, хінідин, дизопірамід, дофетилід, соталол, аміодарон).

Дані про оптимальний час переходу з аміодарону на Мультак® наразі обмежені. Слід мати на увазі, що дія аміодарону після припинення його застосовування може продовжуватися тривалий час у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення. Якщо передбачається перехід на Мультак®, то його потрібно здійснювати під наглядом спеціаліста (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

Дорослим рекомендована доза становить по 400 мг 2 рази на добу. Застосовувати по 1 таблетці вранці та ввечері під час вживання їжі.

Рекомендується ковтати таблетку цілою, запиваючи водою. Таблетку не можна розділити на дві рівні дози.

Не слід запивати таблетки Мультак® грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі пропуску дози пацієнти повинні приймати наступну дозу згідно з визначеною схемою, подвоювати дозу не слід.

Особи літнього віку. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу для осіб літнього віку, які не страждали від інших серцево-судинних захворювань, та молодших пацієнтів були однаковими.

Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам віком від 75 років при наявності супутніх захворювань (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»). Хоча в рамках дослідження фармакокінетики з участю здорових добровольців експозиція препарату у плазмі крові у жінок літнього віку була підвищеною, коригування дозування не вважається потрібним (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність. Мультак® протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю через відсутність відповідних даних. Пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність. Мультак® протипоказаний пацієнтам з тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну (CrCl) <30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з іншими формами ниркової недостатності корекція дози не потрібна (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Діти. Досвіду застосування дітям і підліткам (віком до 18 років) немає. Відповідні дані відсутні.

Передозування.

Невідомо, чи може дронедарон та/або його метаболіти виводитися шляхом діалізу (гемодіаліз, перитонеальний діаліз або гемофільтрація).

Специфічний антидот відсутній. У разі передозування лікування має бути підтримуючим та спрямованим на полегшення симптомів.

Побічні реакції.

Профіль безпеки дронедарону у дозі 400 мг двічі на добу для пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) або тріпотінням передсердь (ТП) був встановлений у 5 плацебо-контрольованих дослідженнях. У них були рандомізовані та отримали лікування загалом 6285 пацієнтів, 3282 з яких лікувалися дронедароном по 400 мг двічі на добу, а 2875 − отримували плацебо. Середня тривалість лікування в цих дослідженнях становила 13 місяців. У дослідженні ATHENA максимальна тривалість періоду подальшого спостереження становила 30 місяців. Деякі небажані реакції також були ідентифіковані під час періоду післяреєстраційного нагляду.

Оцінка впливу таких характеристик пацієнтів, як стать або вік, на частоту побічних явищ, що виникали на тлі лікування, показала вплив статі (збільшення ризику у жінок) на частоту будь-яких побічних явищ та на частоту серйозних побічних явищ.

Під час клінічних досліджень передчасного припинення лікування через появу побічних реакцій потребували 11,8 % пацієнтів, які отримували дронедарон, та 7,7 % пацієнтів групи плацебо. Найчастішою причиною припинення терапії препаратом Мультак® були шлунково-кишкові розлади (3,2 % пацієнтів проти 1,8 % у групі плацебо). У всіх 5 дослідженнях під час отримання дронедарону по 400 мг двічі на добу найчастіше спостерігалися такі побічні ефекти, як діарея, нудота і блювання, підвищена втомлюваність та астенія.

У таблиці представлено побічні реакції, класифіковані за класами систем органів. Частота виникнення визначена як дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (не може бути оцінено через відсутність даних). У межах кожної групи за частотою виникнення побічні ефекти представлено в порядку зниження ступеня їхньої тяжкості.

Клас системи органів	Дуже часто (≥ 1/10)	Часто (від ³ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (від ³ 1/1000 до < 1/100)	Рідко (від ³ 1/10000 до < 1/1000)
З боку імунної системи				Анафілактичні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк
З боку нервової системи			Дисгевзія	Агевзія
Серцеві порушення	Застійна серцева недостатність (див. нижче)	Брадикардія (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»)		
Судинні розлади				Васкуліт, у тому числі лейкоцитоклластичний васкуліт
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння			Інтерстиціальне захворювання легень, включаючи пневмоніт і легеневий фіброз (див. нижче)	
Шлунково-кишкові розлади		Діарея Блювання Нудота Біль у животі Диспепсія		

Клас системи органів	Дуже часто (≥ 1/10)	Часто (від ³ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (від ³ 1/1000 до < 1/100)	Рідко (від ³ 1/10000 до < 1/1000)
Гепатобіліарні розлади		Відхилення від норми показників функції печінки		Гепатоцелюлярне ураження печінки, включаючи небезпечну для життя гостру печінкову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)
Патологія шкіри та підшкірної тканини		Висипання (включаючи генералізовані, макулярні, макуло-папулярні) Свербіж	Еритема (включаючи еритему і ерітематозні висипання) Екзема Реакції світлочутливості Алергічний дерматит Дерматит	
Загальні порушення та реакції у місці введення		Підвищена втомлюваність Астенія		
Розлади, виявлені за результатами досліджень	Підвищення рівня креатиніну в крові* Подовження інтервалу QTc за формулою Базетта[#]			

*Підвищений рівень креатиніну в крові ≥ 10 % через 5 днів після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

[#]Подовження інтервалу QTc, розрахованого за формулою Базетта (> 450 мс у чоловіків і > 470 мс у жінок) (див. розділ «Особливості застосування»).

Опис окремих побічних реакцій. У 5 плацебо-контрольованих дослідженнях у групі пацієнтів, які приймали дронедарон, застійна серцева недостатність виникала з частотою, подібною до такої у групі плацебо (дуже часто; відповідно 11,2 % та 10,9 %). Цей показник потрібно розглядати в контексті загалом властивого пацієнтам з ФП збільшення частоти випадків застійної серцевої недостатності. Про випадки застійної серцевої недостатності також повідомлялося за даними післяреєстраційного нагляду (частота невідома) (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході 5 плацебо-контрольованих досліджень у 0,6 % пацієнтів групи прийому дронедарону спостерігалися побічні явища з боку легень порівняно з 0,8 % пацієнтів групи плацебо. Про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи пневмоніт і легеневий фіброз, повідомлялося за даними післяреєстраційного нагляду (частота невідома). Частина цих пацієнтів раніше приймала аміодарон (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче 30 ºС.

Упаковка. № 60 (10×6): по 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1 ру де ля Вірж Амбаре ет Лаграв 33565 КАРБОН БЛАН СЕДЕКС, Франція.

Заявник.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Місцезнаходження заявника. Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А