

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

**МУЛЬТАК®**  
(MULTAQ®)

### **Склад:**

діюча речовина: дронедазон;

1 таблетка містить дронедазону гідрохлориду у перерахуванні на дронедазон – 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 оболонкою.

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

**Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби. Код АТХ С01В D07.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

**Механізм дії.** Дронедазон є мультіканальним блокатором, який інгібує калієві канали (включаючи ІК(Ach), ІКуr, ІКг, ІКs) 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 дронедазон попереджав фібриляцію передсердь або відновлював нормальний синусовий ритм залежно від експериментальної моделі, що використовувалася. Він також попереджав шлуночкову тахікардію та фібриляцію шлуночків у декількох тваринних моделях. Така дія, найбільш імовірно, зумовлена його електрофізіологічними властивостями, які притаманні всім IV класам за класифікацією Вогана-Вільямса.

**Фармакодинамічні властивості.** В експериментальних моделях на тваринах дронедазон сповільнює частоту серцевих скорочень. Він подовжує довжину циклу Венкебаха та інтервали АН, 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. Дронедазон знижує артеріальний тиск та скоротливу здатність міокарда (dP/dt max), не змінюючи фракцію викиду лівого шлуночка та знижуючи споживання міокардом кисню.

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

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

**Клінічна ефективність та безпечність.**

**Зниження ризику госпіталізації з приводу фібриляції передсердь (ФП)** Ефективність дронедазону 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 подвійному-сліпому 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  $\geq 50$  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 до 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 %).

У якості первинної кінцевої точки 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, і 42 % з них були у віці понад 75 років. 47 % пацієнтів були пацієнтами жіночої статі, і більшість учасників дослідження належали до білої раси (89 %).

У більшості пацієнтів була артеріальна гіпертензія (86 %) та органічне захворювання серця (60 %) (в тому числі ішемічна хвороба серця у 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 від будь-яких причин.

Характеристика

Кількість  
ВР [95 % ІД] (a)  
Значення P (b)

Вік (років)

< 65

873

0,89 [0,71; 1,11]

1 830  
0,71 [0,60; 0,83]

≥ 75  
1 925  
0,75 [0,65; 0,87]





0,74 [0,64; 0,85]

Жінки

2 169

0,77 [0,67; 0,89]







0,74 [0,61; 0,91]

Hi

3 473

0,76 [0,68; 0,85]



Так

2 732

0,76 [0,67; 0,85]

Hi

1 853

0,77 [0,65; 0,92]



Так

1 417

0,74 [0,63; 0,87]

Hi

3 146

0,77 [0,68; 0,87]



0,71

**ФВЛШ (%)**



0,68 [0,44; 1,03]

4 365  
0,76 [0,69; 0,84]

≥ 35





0,78 [0,69; 0,87]

Hi

1 359

0,71 [0,58; 0,86]



Так

3 216

0,74 [0,66; 0,83]









0,76 [0,59; 0,98]

Hi

3 999

0,76 [0,68; 0,84]





0,63 [0,48; 0,82]

Hi

3 990

0,78 [0,70; 0,87]





Дронедарон краще / плацебо краще

а Визначається за моделлю регресії Кокса.

б Значення Р - взаємодія між початковими характеристиками і показниками лікування на моделі регресії Кокса.

с Антагоністи кальцію з ефектами зменшення частоти серцевих скорочень обмежуються дилтіаземом, верапамілом і беприділом.

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 дронедазон (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 дронедазону 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 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 білої 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 дронедазон послідовно віддавав настання першого повторного епізоду фібриляції/тріпотіння передсердь (первинна кінцева точка). Порівняно з плацебо дронедазон 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 дронедазону становила 116 днів, що було у 2,2 раза тривалішим, ніж у групі плацебо (53 дні).

У дослідженні DIONYSOS порівнювалися ефективність та безпечність дронедазону (400 мг двічі на добу) порівняно з аміодароном (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 дронедазон 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 дронедазону та 59 % у групі аміодарону (відношення ризиків (ВР) = 1,59, р-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 дронедазону, у той час 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 дронедазону 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 дронедазон, 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 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 зупинене достроково у зв'язку з поміченими відмінностями у кількості випадків летального наслідку пацієнтів на тлі прийому дронедазону (25 у групі дронедазону 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 дронедазону 400 мг, що застосовується двічі на добу, на додаток до стандартної терапії, у пацієнтів з постійною ФП і додатковими факторами ризику (пацієнти з застійною серцевою недостатністю  $\sim 9\%$ , ішемічною хворобою серця  $\sim 41\%$ , раніше перенесеним інсультом або ТІА  $\sim 27\%$ ; ФВ ЛШ  $\leq 40\%$   $\sim 20,7\%$  і пацієнти  $\geq 75$  років з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом  $\sim 18\%$ ). Дослідження було передчасно припинено після рандомізації 3149 пацієнтів (плацебо=1577; дронедазон=1572) у зв'язку зі значним збільшенням випадків серцевої недостатності (плацебо=33; дронедазон=80; ВР=2,49 (1,66-3,74)); інсульт [плацебо=8; дронедазон=17; ВР=2,14 (0,92-4,96)] і летального наслідку через серцево-судинну патологію [плацебо=6; дронедазон=15; ВР=2,53 (0,98-65,3)] (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

**Фармакокінетика.**

**Абсорбція.** Дронедазон добре всмоктується після перорального прийому разом з їжею (принаймні на 70%). Однак у зв'язку з пресистемним метаболізмом «першого проходження» абсолютна біодоступність дронедазону (що приймається під час їди) становить 15%. Одночасний прийом їжі збільшує біодоступність дронедазону в середньому у 2-4 рази. Після перорального прийому разом з їжею пікові плазмові концентрації дронедазону 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 акумуляції дронедазону знаходиться у межах від 2,6 до 4,5. Середня  $C_{max}$  для дронедазону у рівноважному стані становить 84-147 нг/мл, експозиція основного N-дебутилового метаболіту подібна до експозиції первинної сполуки. Фармакокінетика дронедазону 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 дронедазону 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 ( $V_{ss}$ ) знаходиться в діапазоні від 1200 до 1400 л.

**Біотрансформація** Дронедазон 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-дебутилювання з утворенням основного циркулюючого активного метаболіту, з подальшим окисленням, окисним дезамінуванням з утворенням неактивного метаболіту – пропіонової кислоти, з подальшим окисленням та прямим окисленням. У метаболізмі активного метаболіту дронедазону частково беруть участь моноаміноксидази (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»). N-дебутиловий метаболіт проявляє фармакодинамічну активність, але є у 3-10 разів менш потужним, аніж дронедазон. Цей метаболіт бере участь у фармакологічній дії дронедазону 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 дронедазону з плазми крові становить від 130 до 150 л/год.

Термінальний період напіввиведення дронедазону становить приблизно 25-30 годин, а його метаболіту N-дебутилу – приблизно 20-25 годин. Після завершення лікування пацієнтів дронедазоном у дозі 400 мг двічі на добу повна елімінація дронедазону та його метаболіту з плазми відбувалася протягом 2 тижнів після останнього прийому препарату.

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

**Стать.** Експозиція дронедазону 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 з вивчення дронедазону 73 % були у віці від 65 років, а 34 % – у віці від 75 років. У пацієнтів віком від 65 років експозиція дронедазону була на 23 % вищою порівняно із пацієнтами віком до 65 років.

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

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

**Пацієнти з порушенням функції нирок** Вплив ниркової дисфункції на фармакокінетику дронедазону не оцінювався у спеціально спланованих для цього дослідженнях. Зміни фармакокінетики дронедазону 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** Дронедазон 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 спостерігалось 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 з вивчення хронічної токсичності препарату спостерігався невеликий та зворотний фосфоліпідоз (акумуляція 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 дронедазону 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 персистою 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 лівої 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.

Пацієнти з нестабільною гемодинамікою.

Серцева недостатність або лівошлуночкова систолічна дисфункція в анамнезі або існує на даний момент.

Пацієнти з токсичними ураженнями печінки або легень, пов'язаними з попереднім застосуванням аміодарону.

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

Лікарські засоби, що спричиняють тахікардію, наприклад фенотіазини, цизаприд, бепридил, трициклічні антидепресанти, терфенадин і певні оральні 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:  $\geq 500$  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 P-глікопротеїнів (P-gP). У зв'язку з цим дронедарон може взаємодіяти з лікарськими засобами, які є субстратами P-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). Дронедарон не проявляє будь-якого значущого потенціалу з 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»). Слідотримуватися 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) призводив 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 спостерігалось 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 необхідно 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 дронедаарону.

Індуктори ферменту CYP 3A4. Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) зменшував експозицію дронедаарону 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 дронедаарону.

Інгібітори моноаміноксидази (MAO) У дослідженні *in vitro* інгібітори MAO впливали на метаболізм активного метаболіту дронедаарону. 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.

Статини. Дронедаарон може збільшувати експозицію статинів, які є субстратами ферменту CYP 3A4 і/або субстратами P-gP. Дронедаарон (400 мг двічі на добу) зумовлював збільшення експозицію симвастатину та симвастатинової кислоти відповідно в 4 і в 2 рази. Передбачається, що дронедаарон також може збільшувати експозицію ловастатину такою ж мірою, як і експозицію симвастатинової кислоти. Спостерігалася слабка взаємодія дронедаарону з аторвастатином (яка призводила до збільшення експозиції аторвастатину в середньому у 1,7 раза). Спостерігалася слабка взаємодія дронедаарону 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 дронедаарону і статинів, які метаболізуються ферментом CYP 3A4. Проте були зареєстровані випадки, про які надходили спонтанні повідомлення, рабдоміолізу при застосуванні дронедаарону в комбінації зі статинами (зокрема симвастатином), тому слід з обережністю призначати статини одночасно з препаратом.

Оскільки високі дози статинів підвищують ризик міопатії, одночасне застосування статинів потрібно здійснювати з обережністю. Рекомендуються нижчі початкові 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 дронедаарону з блокаторами кальцієвих каналів описана вище (див. розділ «Особливості застосування»).

Імуносупресанти. Застосування дронедаарону може призводити до збільшення концентрацій імуносупресантів у плазмі крові (такролімусу, сіролімусу, еверолімусу і циклоспорину). У випадку одночасного застосування з дронедаароном рекомендується здійснювати моніторинг їхніх концентрацій у плазмі крові і відповідним чином коригувати дозування.

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

Взаємодія з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментом CYP 2D6: бета-блокатори, антидепресанти.

Бета-блокатори. Дронедаарон може підвищувати експозицію бета-блокаторів, які метаболізуються ферментом CYP 2D6. Крім того, бета-блокатори можуть взаємодіяти з дронедаароном з точки зору фармакодинаміки. Дронедаарон 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 дронедаарону разом із бета-блокаторами частіше спостерігалася брадикардія.

Загалом через фармакокінетичну взаємодію і можливу фармакодинамічну взаємодію бета-блокатори потрібно з обережністю застосовувати разом із дронедаароном. Застосування цих лікарських засобів слід розпочинати з низьких доз, які потрібно збільшувати шляхом титрування тільки після оцінки ЕКГ.

Пацієнтам, які на початок застосування дронедаарону вже приймають бета-блокатори, необхідно виконати ЕКГ і за потреби відкоригувати дозу бета-блокатора (див. розділ «Особливості застосування»).

Антидепресанти. Оскільки у людини дронедаарон виступає 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 спостерігалось 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 здійснювати клінічний і ЕКГ моніторинг.

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<sub>0-24</sub> і C<sub>max</sub> 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»).

Інші субстрати P-gP.

Дронедарон інгібує субстрати P-gP та може виникнути взаємодія з доксорубіцином, фексофенадином та талінололом.

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 спостерігалось, 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, згідно з їхнім маркуванням.

Лозартан та інші БРА II (блокатори рецепторів ангіотензину II). Взаємодії між дронедароном і лозартаном не спостерігалось, 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 ферментів OCT1 і OCT2) Взаємодії між дронедароном і метформіном, субстратом ферментів OCT1 і OCT2, не спостерігалось.

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 шлунка, не впливаючи на цитохром P450, 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 у випадку, 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.

Находили спонтанні повідомлення про випадки першого виникнення або погіршення існуючої серцевої недостатності при лікуванні препаратом Мультак®. Пацієнтам слід рекомендувати звертатися до лікаря у випадку розвитку або наявності у них ознак або симптомів серцевої недостатності, таких як збільшення маси тіла, застійні набряки або посилення задишки. У випадку 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 у пацієнтів 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 постмаркетингового 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 належні методи обстеження 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 спостерігалось 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 визначити 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. 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 блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II).

Протягом постмаркетингового періоду повідомлялося про більш виражене підвищення рівня креатиніну після початку застосування дронедарону. У деяких випадках також повідомлялося про підвищення рівня сечовини в 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.

Ниркова недостатність. Мультак® протипоказаний до застосування пацієнтам з  $CrCl < 30$  мл/хв (див. розділ «Протипоказання»).



Порушення електролітного балансу. Оскільки антиаритмічні лікарські засоби можуть бути неефективними або можуть виявляти 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 спричинити 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 Базеттом  $\geq 500$  мс, то прийом дронедарону слід припинити (див. розділ «Протипоказання»).

З огляду на клінічний досвід, дронедарон має невелику проаритмогенну дію, і в рамках дослідження ATHENA на тлі прийому цього препарату спостерігалось 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, грудної клітки та середостіння Протягом постмаркетингового 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 у пацієнтів потрібно здійснювати належну антикоагулянтну терапію. Після початку застосування дронедарону пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К, потрібно здійснювати ретельний моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), як зазначено у маркуванні цих препаратів.

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

Інгібітори моноаміноксидази 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 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 у вагітних жінок немає. За результатами експериментальних досліджень на тваринах було показано токсичність препарату по відношенню до репродуктивних функцій (тератогенність у тварин). Тому дронедарон протипоказаний вагітним жінкам

Жінкам репродуктивного віку під час лікування дронедавроном слід використовувати ефективні методи контрацепції.

**Період годування груддю.** Невідомо, чи екскретується дронедавроном і його метаболіти у грудне молоко людини. Доступні фармакодинамічні/токсикологічні дані досліджень на тваринах показали наявність дронедаврону і його метаболітів у грудному молоці. Ризик для новонароджених/немовлят не можна виключити. Рішення про те, припинити годування груддю чи припинити/утримуватися від лікування препаратом Мультак<sup>®</sup>, потрібно приймати з урахуванням переваг годування груддю для дитини і лікування для жінки.

**Фертильність.** Дронедавроном не впливав на фертильність у дослідженнях на тваринах.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.**

Не було проведено жодних досліджень щодо вивчення впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

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

Лікування препаратом Мультак<sup>®</sup> можна розпочинати в амбулаторних умовах.

Перед початком застосування препарату Мультак<sup>®</sup> слід припинити лікування антиаритмічними засобами класу I або III (флекаїнід, пропafenон, хінідин, дизопіраміддофетилід, соталол, аміодарон).

Дані про оптимальний час переходу з аміодарону на Мультак<sup>®</sup> наразі обмежені. Слід мати на увазі, що дія аміодарону після припинення його застосування може продовжуватися тривалий час у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення. Якщо передбачається перехід на Мультак<sup>®</sup>, то його потрібно здійснювати під наглядом лікаря (див. розділ «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.

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

У випадку пропуску дози пацієнти повинні приймати наступну дозу згідно з визначеною схемою і не повинні подвоювати дозу.

**Особливі риси літнього віку.** Ефективність та безпека застосування лікарського засобу для осіб літнього віку 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 жінок літнього віку була підвищеною, коригування дозування не вважається потрібним (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

**Печінкова недостатність.** Мультак<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 немає, тому препарат Мультак<sup>®</sup> не рекомендується застосовувати цій групі пацієнтів.

**Передозування.**

Невідомо, чи може дронедавроном 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 дронедазону 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 дронедазоном 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.

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 дронедазон, 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 дронедазону по 400 мг двічі на добу найчастіше спостерігалися такі побічні ефекти як діарея, нудота і блювання, втомлюваність та астенія.

У таблиці представлені побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів з ФП або ТП під час прийому дронедазону в дозі 400 мг 2 рази на добу, класифіковані за класом системи органів та за зниженням частоти їх виникнення.

Частота виникнення визначена як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ). У межах кожної групи за частотою виникнення побічні ефекти представлені в порядку зниження ступеня їхньої тяжкості.

Клас системи органів	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Часто (від $\square 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто (від $\square 1/1000$ до $< 1/100$ )	Рідко (від $\square 1/10000$ до $< 1/1000$ )
З боку імунної системи				Анафілактичні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк
З боку нервової системи			Дисгевзія (розлад смакового відчуття)	Агевзія (втрата смакової чутливості)
Серцеві порушення	Застійна серцева недостатність (див. підрозділ «Опис побічних реакцій»)	Брадикардія		
Судинні розлади				Васкуліт, у тому числі лейкоцитокластичний васкуліт
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння			Інтерстиціальне захворювання легень, включаючи пневмоніт і легеневий фіброз (див. підрозділ «Опис побічних реакцій»)	
Шлунково-кишкові розлади		Діарея Блювання Нудота Біль у животі Диспепсія		

Клас системи органів	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Часто (від $\square 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто (від $\square 1/1000$ до $< 1/100$ )	Рідко (від $\square 1/10000$ 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) Свербіння	Еритема (включаючи еритематозні висипання) Екзема Реакції світлочутливості Дерматит (включаючи алергічний)	
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  $\geq 10$  % через п5 днів після початку лікування.

#Подовження інтервалу QTc, розрахованого за формулою Базетта ( $> 450$  мс у чоловіків і  $> 470$  мс у жінок).

Опис окремих побічних реакцій. У 5 плацебо-контрольованих дослідженнях у групі пацієнтів, які приймали дронедазон, застійна серцева недостатність виникала з частотою, подібною до такої у групі плацебо (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 постмаркетингового нагляду (частота невідома) (див. розділ «Особливості застосування»).

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про декілька випадків виникнення трепотіння передсердь з атріовентрикулярною провідністю 1:1.

У ході 5 плацебо-контрольованих досліджень у 0,6 % пацієнтів групи прийому дронедазону 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 постмаркетингового нагляду (частота невідома). Частина цих пацієнтів раніше приймала аміодарон (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Упаковка.** № 20 (10x2), № 50 (10x5), № 60 (10x6), № 100 (10x10): по 10 таблеток у блістері; по 2, або 5, або 6, або 10 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Санофі Вінтроп Індастріа, Франція

**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