

## **DŮLEŽITÉ INFORMACE PRO PŘEDEPISOVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU MULTAQ®**

Před předepsáním přípravku Multaq® se podrobně  
seznamte s těmito materiály

Vážená paní magistro/doktorko,  
Vážený pane magistře/doktore,

Léčivý přípravek Multaq® (dronedaron) byl přednedávnem schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA – European Medicines Agency) pro léčbu dospělých, klinicky stabilních pacientů, kteří mají v anamnéze nebo v současnosti trpí nepermanentní fibrilací síní (AF) jako prevence rekurence AF nebo ke snížení komorové frekvence.

Dostupná data prokázala antiarytmické účinky 400 mg dronedaronu podávaného 2x denně spolu s jídlem u pacientů s AF při kontrole srdečního rytmu i frekvence. Účinnost dronedaronu z hlediska snížení rizika hospitalizace z důvodu AF u pacientů s AF nebo s AF v anamnéze byla potvrzena klinickým výzkumem, dronedaron snížil ve srovnání s placebem incidenci hospitalizací z kardiovaskulárních příčin.

Tento dopis si klade za cíl zdůraznit informace, o kterých by jste měli vědět předtím, než předepíšete léčivý přípravek Multaq® a připomenout zásady správného užívání přípravku Multaq® s cílem maximalizovat bezpečí a prospěch Vašich pacientů.

Neustálé hodnocení všech potenciálních rizik dronedaronu během jeho vývoje identifikovalo tři důležitá rizika, která vyžadují Vaši zvýšenou pozornost při používání přípravku Multaq®:

- Multaq® nesmí užívat hemodynamicky nestabilní pacienti včetně pacientů s příznaky srdečního selhání v klidu nebo při minimální námaze (odpovídá NYHA třídě IV a nestabilní třídě III). Podávání přípravku Multaq® se nedoporučuje stabilním pacientům s recentním (1 až 3 měsíce) srdečním selháním NYHA třídy III nebo s LVEF < 35 %.
- Plazmatické hladiny kreatininu mohou na počátku léčby vzrůst v důsledku inhibice renální tubulární exkrece kreatininu, což nevypovídá o zhoršení renálních funkcí. Doporučuje se měřit hodnoty kreatininu v plazmě 7 dní po zahájení léčby dronedaronem. Více informací naleznete v příloženém Souhrnu údajů o přípravku (SPC), bod 4.4.
- Při podávání přípravku Multaq® ve spojení s digoxinem, betablokátory, antagonisty vápníkových kanálů a statiny je třeba postupovat s opatrností. Multaq® může vykazovat interakce s řadou jiných léčivých přípravků. Proto se před předepsáním přípravku Multaq® a před předepsáním dalších léků pacientovi, který již Multaq® užívá, informujte v SPC.

MULTAQ nesmí být podáván především:

- pacientům užívajícím silné inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon a ritonavir;
- v kombinaci s léčivými přípravky navozujícími torsades de pointes jako jsou fenothiaziny, cisaprid, bepridil, tricyklická antidepresiva, terfenadin a některé perorální makrolidy;
- v kombinaci s antiarytmiky třídy I a III. (jako je flekainid, propafenon, chinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron).

Příložená karta interakcí Vám pomůže předepisovat dronedaron vhodným pacientům. Více informací naleznete v příloženém SPC.

Pacienty je třeba upozornit, že:

- Multaq® vykazuje interakce s mnoha jinými léky;
- v případě, že navštíví jiného lékaře, měli by ho informovat, že užívají Multaq®;
- spolu s přípravkem Multaq® nemají užívat třezalku tečkovanou;
- spolu s přípravkem Multaq® nemají konzumovat grapefruitový džus.

Tento dopis a k němu příložená karta interakcí a Souhrn údajů o přípravku Vám chtějí pomoci při předepisování přípravku Multaq® vhodným pacientům a předcházet případným rizikům.

Příložená karta interakcí nicméně neobsahuje veškerá varování a doporučení. Před předepsáním přípravku Multaq® se prosím seznamte s příloženým SPC.

S pozdravem

MUDr. Zuzana Příborská, CSc.  
Medical Director

Příloha:

Karta interakcí

Souhrn údajů o přípravku (SPC) Multaq

## Důležité informace pro zahájení léčby přípravkem MULTAQ® (dronedaron)

Vezměte prosím v úvahu možné lékové interakce přípravku MULTAQ®:

MULTAQ® (dronedaron) je kontraindikován a nesmí být užíván v kombinaci s následujícími léčivými látkami:

- inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon a ritonavir
- léčivé přípravky navozující torsades de pointes, jako jsou fenothiaziny, cisaprid, bepridil, tricyklická antidepresiva, terfenadin a některé perorální makrolidy
- antiarytmika třídy I a III (jako je flekainid, propafenon, chinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron)

(Viz příložený Souhrn údajů o přípravku, body 4.3 a 4.5)

MULTAQ® (dronedaron) se nedoporučuje podávat v kombinaci s následujícími léčivými látkami a potravinami:

- silné induktory CYP3A4, jako je rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná
- grapefruitový džus

(Viz příložený Souhrn údajů o přípravku, body 4.4 a 4.5)

MULTAQ® (dronedaron) se užívá se zvýšenou opatrností v kombinaci s následujícími léčivými látkami:

- digoxin, beta blokátory, antagonisté vápníkových kanálů, statiny

(Viz příložený Souhrn údajů o přípravku, body 4.4 a 4.5)

Pozor: Tato karta neuvádí všechna upozornění pro léčbu.

Před předepsáním přípravku MULTAQ si přečtěte příložený Souhrn údajů o přípravku.

# Před předepsáním přípravku MULTAQ® musí mít lékař na paměti následující upozornění

MULTAQ® (dronedaron) je kontraindikován a nesmí být použit:

- hemodynamicky nestabilních pacientů včetně pacientů s příznaky srdečního selhání v klidu nebo při minimální námaze (odpovídá NYHA třídě IV a nestabilní třídě III)

(Viz příložený Souhrn údajů o přípravku, body 4.3 a 4.4)

MULTAQ® (dronedaron) se nedoporučuje:

- u stabilních pacientů s recentním (1 až 3 měsíce) srdečním selháním NYHA třídy III nebo se LVEF < 35 %

(Viz příložený Souhrn údajů o přípravku, bod 4.4)

Po zahájení léčby přípravkem MULTAQ (dronedaron) je pozorována zvýšená hladina kreatininu v plazmě

Doporučuje se měřit hodnoty kreatininu v plazmě 7 dní po zahájení léčby dronedaronem. Zvýšení kreatininu v plazmě bylo pozorováno u zdravých subjektů i u pacientů při podávání 400 mg dronedaronu dvakrát denně. Zvýšení nastalo záhy po zahájení léčby a plató bylo dosaženo po 7 dnech. Jestliže je zaznamenáno zvýšení kreatininémie, je zapotřebí tuto hodnotu brát jako novou referenční výchozí hodnotu, kterou je možné očekávat při léčbě dronedaronem.

**Zvýšení kreatininémie by nemělo nezbytně vést k ukončení léčby ACE inhibitory nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIRA).**

(Viz příložený Souhrn údajů o přípravku, bod 4.4)

Prosím upozorněte pacienty na následující skutečnosti:

- Přípravek MULTAQ® by neměl být užíván v kombinaci s určitými jinými léčivými přípravky
- Pokud pacient navštíví jiného lékaře, měl by ho informovat o tom, že užívá přípravek MULTAQ®
- Přípravek MULTAQ® se nesmí užívat společně s grapefruitovým džusem a s třezalkou tečkovanou

Pokud máte další dotazy, volejte prosím tel. číslo 233 086 111.

**SPC Multaq®**

## PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MULTAQ 400 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje dronedaronum 400 mg (ve formě hydrochloridu).

Pomocné látky:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

MULTAQ je indikován u dospělých klinicky stabilních pacientů, kteří mají v anamnéze nebo v současnosti trpí nepermanentní fibrilací síní (AF) jako prevence rekurence AF nebo ke snížení komorové frekvence (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem MULTAQ je možno zahájit ambulantně.

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

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

Spolu s přípravkem MULTAQ by neměl být konzumován grapefruitový džus (viz bod 4.5).

Pokud dojde k vynechání dávky, pacienti by měli užít příští dávku v pravidelném čase a dávku nezdvojit.

Léčba antiarytmiky třídy I nebo III (jako je flekainid, propafenon, chinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron) musí být před zahájením léčby přípravkem MULTAQ ukončena (viz body 4.3 a 5.1).

#### Pediatrická populace

U dětí a mladistvých do 18 let nejsou zkušenosti, proto se MULTAQ v této populaci nedoporučuje.

#### Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost byla obdobná jak u starších, tak u mladších pacientů. Přestože byla u starších žen ve farmakokinetické studii prováděné u zdravých subjektů zvýšena plazmatická expozice, nepovažuje se za nutné upravovat dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

#### Porucha funkce jater

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

#### Porucha funkce ledvin

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

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

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Síňokomorový blok druhého nebo třetího stupně nebo sick sinus syndrom (výjimkou je užití spolu s funkčním kardiostimulátorem)
- Bradykardie < 50 tepů za minutu (bpm)

- Hemodynamicky nestabilní pacienti včetně pacientů s příznaky srdečního selhání v klidu nebo při minimální námaze (odpovídá NYHA třídě IV a nestabilní třídě III)
- Současné podávání silných inhibitorů cytochromu P450 (CYP) 3A4, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon a ritonavir (viz bod 4.5)
- Léčivé přípravky navozující torsades de pointes, jako jsou fenothiaziny, cisaprid, bepridil, tricycklická antidepresiva, terfenadin a některé perorální makrolidy, antiarytmika třídy I a III (viz bod 4.5)
- QTc interval (dle Bazetta)  $\geq$  500 milisekund
- Závažná porucha funkce jater
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu  $<$  30 ml/min)

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Pacienti se stabilním srdečním selháním NYHA třídy III nebo s LVEF $<$ 35 %

Vzhledem k nevysvětleným výsledkům studie ANDROMEDA je použití dronedaronu u nestabilních pacientů se srdečním selháním NYHA třídy III nebo IV kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.1).

Vzhledem k omezeným zkušenostem se podávání přípravku MULTAQ nedoporučuje u stabilních pacientů s recentním (1 až 3 měsíce) srdečním selháním NYHA třídy III nebo s ejekční frakcí levé komory (LVEF)  $<$  35 %.

##### Opatření při zvýšené plazmatické koncentraci kreatininu

Doporučuje se měřit hodnoty kreatininu v plazmě 7 dní po zahájení léčby dronedaronem. Zvýšení kreatininu v plazmě bylo pozorováno u zdravých subjektů i u pacientů při podávání 400 mg dronedaronu dvakrát denně. Zvýšení nastalo záhy po zahájení léčby a plató bylo dosaženo po 7 dnech. Jestliže je zaznamenáno zvýšení kreatininémie, je zapotřebí tuto hodnotu brát jako novou referenční výchozí hodnotu, kterou je možné očekávat při léčbě dronedaronem.

Zvýšení kreatininémie by nemělo nezbytně vést k ukončení léčby ACE inhibitory nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIRA).

##### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s CrCl  $<$  30 ml/min je MULTAQ kontraindikován (viz bod 4.3).

##### Elektrolytová dysbalance

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

##### Prodloužení QT

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

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

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

##### Pacienti s intolerancí galaktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu, proto by jej neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

##### Interakce (viz bod 4.5)

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

Podávání dronedaronu pacientům léčeným digoxinem způsobuje zvýšení koncentrace digoxinu v plazmě, a proto se mohou rychle projevit známky a příznaky spojené s toxicitou digoxinu. Doporučuje se klinické a biologické sledování pacienta a monitorování EKG; dávka digoxinu by měla být poloviční. Rovněž je možný synergický efekt na srdeční frekvenci a atriioventrikulární vedení. Při současném podávání betablokátorů nebo vápníkových antagonistů je třeba vzít v úvahu tlumící účinek na sinusový uzel a atriioventrikulární uzel a postupovat s opatrností. Tyto léčivé přípravky je třeba zpočátku podávat v nižší dávce a titrovat do vyšší dávky pouze po vyhodnocení EKG. U pacientů, kteří užívají antagonisty vápníkových kanálů nebo

betablokátory v době, kdy je zahajována léčba dronedaronem, je třeba provést vyšetření EKG a v případě potřeby přizpůsobit dávku.

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

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Dronedaron je primárně metabolizován cestou CYP3A4 (viz bod 5.2). Inhibitory a induktory CYP3A4 tudíž mají potenciál s dronedaronem interagovat. Dronedaron je středně silný inhibitor CYP3A4, mírný inhibitor CYP2D6 a silný inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). Proto má potenciál reagovat se substráty P-glykoproteinu, CYP3A4 nebo CYP2D6. Dronedaron nemá žádný významný potenciál pro inhibici CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 a CYP2B6.

Významnou farmakodynamickou interakci je možné očekávat u betablokátorů, antagonistů vápníkových kanálů a digitalisu.

##### Léčivé přípravky navozující torsades de pointes

Léčivé přípravky navozující torsades de pointes, jako je fenothiazin, cisaprid, bepridil, tricyklická antidepresiva, některé perorální makrolidy, terfenadin a antiarytmika třídy I a III, jsou kontraindikovány kvůli potenciálnímu riziku proarytmogenního efektu (viz bod 4.3). S opatrností je zapotřebí postupovat také při současném podávání s betablokátory nebo digoxinem.

##### Účinky jiných léčivých přípravků na MULTAQ

###### *Silné inhibitory CYP3A4*

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

###### *Středně silné/slabé inhibitory CYP3A4: antagonisté vápníkových kanálů*

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

Při opakovaných dávkách diltiazemu (240 mg dvakrát denně) se projevilo 1,7násobné zvýšení expozice dronedaronem, u verapamilu (240 mg jednou denně) došlo k 1,4násobnému zvýšení expozice dronedaronem a u nifedipinu (20 mg dvakrát denně) došlo k 1,2násobnému zvýšení expozice dronedaronem.

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

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

Ostatní středně silné inhibitory CYP3A4, jako je erytromycin, pravděpodobně rovněž zvyšují expozici dronedaronem.

###### *CYP3A4 induktory*

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

##### Účinek přípravku MULTAQ na jiné léčivé přípravky

###### *Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými cestou CYP3A4*



- Statiny

Dronedaron může zvyšovat expozici statiny, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gp. Dronedaron (400 mg dvakrát denně) zvyšuje expozici simvastatinem 4násobně a kyselinou simvastatinovou 2násobně. Předpokládá se, že by dronedaron rovněž mohl zvyšovat expozici lovastatinem a atorvastatinem ve stejném rozsahu, jako u kyseliny simvastatinové. Interakce dronedaronu se statiny transportovanými OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide), jako je fluvastatin a rosuvastatin, dosud nebyla studována. V klinických studiích se neprojeví žádné důkazy ohledně bezpečnostních problémů při podávání dronedaronu spolu se statiny metabolizovanými CYP3A4.

Vzhledem k tomu, že vysoké dávky statinů zvyšují riziko myopatie, je zapotřebí k současnému použití statinů přistupovat s opatrností. Je třeba uvážit nižší úvodní dávku a udržovací dávky statinů, jak se doporučuje v informacích pro statiny a u pacientů monitorovat příznaky muskulární toxicity (viz bod 4.4).

- Antagonisté vápníkových kanálů

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

- Sirolimus, takrolimus

Dronedaron by mohl zvyšovat plazmatické koncentrace takrolimu a sirolimu. V případě kombinace s dronedaronem se doporučuje monitorování jejich plazmatické koncentrace a vhodná úprava dávkování.

- Perorální antikoncepce

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

*Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP2D6: betablokátory, antidepressivy*

- Betablokátory

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

Vzhledem k farmakokinetickým interakcím a možné farmakodynamické interakci by při současném podávání dronedaronu a betablokátorů mělo být postupováno s opatrností. Tyto léčivé přípravky by měly být zpočátku podávány v nízké dávce, a titrovány směrem k vyšší dávce pouze po vyhodnocení EKG.

U pacientů, kteří betablokátory již užívali v době zahájení léčby dronedaronem, by mělo být provedeno vyšetření EKG a dávka betablokátorů v případě potřeby upravena (viz bod 4.4).

- Antidepressiva

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

*Interakce se substrátem P-gp*

- Digoxin

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

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

*Interakce s warfarinem a losartanem (substráty CYP2C9)*

Dronedaron (600 mg dvakrát denně) zvýšil 1,2násobně S-warfarin beze změny R-warfarinu a při pouze 1,07násobném zvýšení INR (International Normalized Ratio).

Nebyly pozorovány žádné interakce mezi dronedaronem a losartanem. Interakce mezi dronedaronem a jinými antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIRA) se neočekávají.

### *Interakce s teofylinem (substráty CYP1A2)*

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

### *Další informace*

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

### Grapefruitový džus (inhibitor CYP3A4)

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

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se použití dronedaronu u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dronedaron se během těhotenství nedoporučuje.

Ženy v plodném věku by během léčby přípravkem MULTAQ měly užívat účinnou metodu antikoncepce.

### Kojení

Není známo, zda je dronedaron u lidí vylučován do mateřského mléka.

Studie na zvířatech prokázaly vylučování dronedaronu a jeho metabolitů do mléka. Při rozhodování, zda pokračovat / ukončit kojení anebo pokračovat / ukončit léčbu přípravkem MULTAQ, je třeba posoudit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem MULTAQ pro matku.

### Plodnost

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## **8.8 Nežádoucí účinky**

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

Průměrná expozice napříč studiemi byla 13 měsíců. Ve studii ATHENA byla maximální doba sledování 30 měsíců.

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

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

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované v 5 klinických studiích s dronedaronem podávaným v dávce 400 mg dvakrát denně byly průjem, nauzea a zvracení, únava a asténie.

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky, které se objevily ve spojitosti s dronedaronem 400 mg dvakrát denně u pacientů s AF nebo AFL. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a podle klesající četnosti výskytu.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

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

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ( <sup>3</sup> 1/10)	Časté ( <sup>3</sup> 1/100 až <1/10)	Méně časté ( <sup>3</sup> 1/1 000 až <1/100)	Vzácné ( <sup>3</sup> 1/10 000 až <1/1 000)
<b>Poruchy nervového systému</b>			Dysgeusie	Ageusie
<b>Srdeční poruchy</b>		Bradykardie		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Průjem Zvracení Nauzea Bolest břicha Dyspepsie		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		Vyrážky (včetně generalizovaných, makulárních, makulopapulárních Pruritus	Erytémy (včetně erytému a erytematózní vyrážky) Ekzém Fotosenzitivní reakce Alergická dermatitida Dermatitida	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Únava Asténie		
<b>Vyšetření</b>	Zvýšení kreatininu v krvi* Prodloužení QTc (dle Bazetta) #			

\* ≥ 10 % pět dní po zahájení léčby

# > 450 msec u mužů, > 470 msec u žen

#### 4.9 Předávkování

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmika, ATC kód: *dosud nepřirazen*

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

Dronedaron vykazuje nepřímé antiadrenergické účinky a částečný antagonismus k adrenergické stimulaci. Redukuje alfa-adrenergickou odpověď krevního tlaku na epinefrin a beta1 a beta2 odpověď na isoproterenol.

### Klinické údaje

#### *Snížení rizika hospitalizace v souvislosti s AF*

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

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

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

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

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

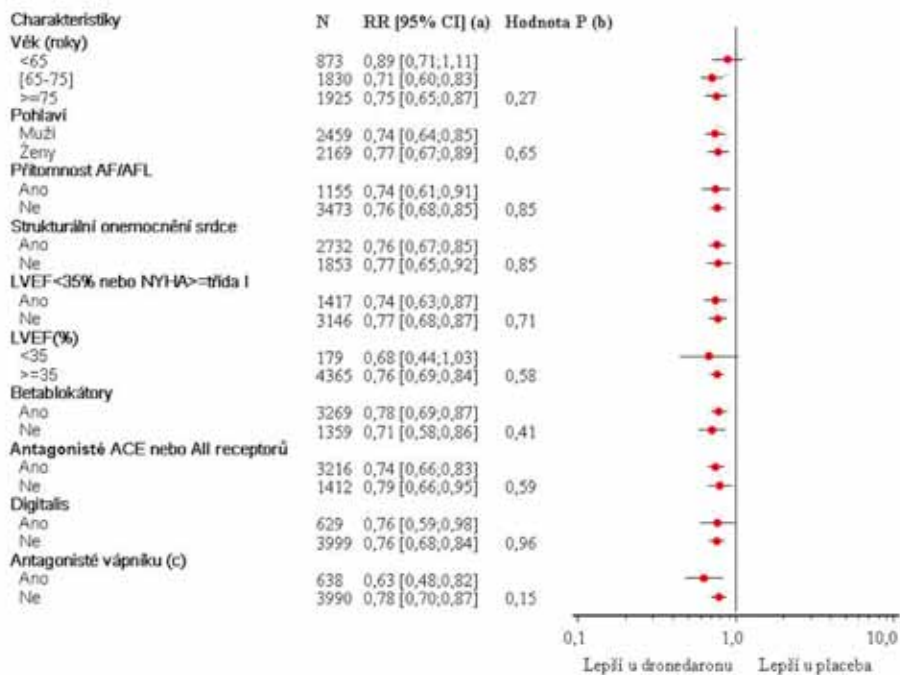
Většina pacientů měla hypertenzi (86 %) a strukturální onemocnění srdce (60 %) (zahrnující onemocnění věnčitých tepen v 30 %, městnavé selhání srdce v 30 % a LVEF  $< 45\%$  v 12 %).

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

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

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

Obrázek 1. Odhad relativního rizika první hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo úmrtí z jakékoli příčiny (dronedaron 400 mg dvakrát denně oproti placebo) s 95% intervalem spolehlivosti podle zvolené výchozí charakteristiky



a Určeno na základě Coxova regresního modelu

b Hodnota P je založena na Coxově regresním modelu a vyjadřuje interakci mezi hodnotou výchozí charakteristiky a léčbou

c Antagonisté vápníkových kanálů s účinkem tlumícím srdeční frekvenci s omezením na diltiazem, verapamil a bepridil

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

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

#### Udržení sinusového rytmu

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

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

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

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

Ve skupině léčené dronedaronem bylo pozorováno více gastrointestinálních nežádoucích příhod, především šlo o průjem (12,9 % oproti 5,1 %).

#### *Kontrola komorové frekvence*

Do dvojité zaslepené, placebem kontrolované šestiměsíční studie ERATO bylo randomizováno 174 pacientů se symptomatickou permanentní AF (trvajícím více než 6 měsíců), kteří byli kromě konvenční terapie léčení buď dronedaronem 400 mg dvakrát denně (85 pacientů) nebo jim bylo podáváno placebo (89 pacientů). Věk pacientů se pohyboval v rozsahu od 31 do 86 let, převažovala kavkazská populace (99 %) a muži (70 %). Nejčastějšími komorbiditami byla hypertenze (49 %) a strukturální onemocnění srdce (39 %).

Při porovnání s placebem snížil dronedaron 14. den studie průměrnou komorovou frekvenci. Tento účinek nezávisel na základních léčivých používaných ke kontrole komorové frekvence a přetrvával 4 měsíce po zahájení léčby s průměrným snížením o 8,8 bpm ( $p < 0,0001$ ) oproti výchozí hodnotě. Při užívání betablokátorů, digitalisu a antagonistů vápníkových kanálů navozujících zpomalení srdeční frekvence, byl průměrný pokles ventrikulární frekvence a 95% CI následující: betablokátor 14,9 bpm [-20; -10], digitalis 11,5 bpm [-17; -6,4] a antagonisté vápníkových kanálů 5,05 bpm [-11; 0,92].

Snížení komorové frekvence bylo rovněž pozorováno během největší tělesné zátěže ve den 14 (-24,5 bpm,  $p < 0,0001$ ).

Ve spojených datech ze studií EURIDIS a ADONIS měli pacienti léčení dronedaronem 400 mg dvakrát denně, nižší průměrnou frekvenci komor v době první rekurence (103,4 bpm) ve srovnání s pacienty na placebo (117,1 bpm) (metoda TTEM,  $p < 0,0001$ ).

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

Studie ANDROMEDA zahrnovala 627 pacientů s dysfunkcí levé komory, kteří byli hospitalizováni s novým výskytem nebo zhoršením srdečního selhání a kteří prodělali alespoň jednu epizodu dušnosti při minimální námaze nebo v klidu (NYHA třída III nebo IV) nebo paroxysmální noční dušnost během jednoho měsíce před zařazením do studie.

Studie byla předčasně ukončena z důvodu zjištěné nerovnováhy počtu úmrtí ve skupině s dronedaronem [ $n = 25$  oproti 12 (placebo),  $p = 0,027$ ] (viz body 4.3 a 4.4).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

Po perorálním podání po jídle je dronedaron dobře absorbován (nejméně 70 %). Přesto, vzhledem k presystémovému first pass metabolismu, je absolutní biologická dostupnost dronedaronu (podáváného s jídlem) 15 %. Užívání spolu s jídlem zvyšuje biologickou dostupnost dronedaronu v průměru 2krát až 4krát. Po perorálním podání po jídle je vrcholová plazmatická koncentrace dronedaronu a hlavního cirkulujícího aktivního metabolitu (N-debutyl metabolit) dosažena během 3 až 6 hodin. Po opakovaném podání dávky 400 mg dvakrát denně je dosaženo ustáleného stavu během 4 až 8 dní léčby a průměrný koeficient akumulace dronedaronu se pohybuje v rozsahu 2,6 až 4,5. Průměrná  $C_{max}$  dronedaronu v ustáleném stavu je 84-147 ng/ml a expozice hlavnímu N-debutyl metabolitu je obdobná, jako u původní látky. Farmakokinetika dronedaronu i jeho N-debutyl metabolitu se mírně liší

od proporcionality dávky: 2násobné zvýšení dávky se projeví přibližně 2,5 až 3,0násobným zvýšením  $C_{max}$  a AUC.

#### *Distribuce*

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

#### *Metabolismus*

Dronedaron je rychle metabolizován hlavně cestou CYP3A4 (viz bod 4.5). Hlavní metabolická cesta zahrnuje N-debutylaci, kterou vzniká hlavní cirkulující aktivní metabolit, a poté dochází k oxidaci a oxidativní deaminaci na neaktivní metabolit kyseliny propanové, následně k oxidaci a přímé oxidaci. N-debutyl metabolit má farmakodynamickou aktivitu, která je však 3krát až 10 krát slabší než u dronedaronu. Tento metabolit přispívá k farmakologické aktivitě dronedaronu u lidí.

#### *Eliminace*

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

#### *Zvláštní populace*

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

#### Pohlaví

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

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce jater

U subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater je expozice nenavázaným dronedaronem 2násobně zvýšena. Expozice aktivnímu metabolitu je o 47 % snížena (viz bod 4.2).

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

#### Porucha funkce ledvin

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

Ve studiích chronické toxicity byla především u potkanů zjištěna mírná a reverzibilní fosfolipidóza

(akumulace „pěnových“ makrofágů) v mezenterických lymfatických uzlinách. Tento účinek se považuje za druhově specifický a není relevantní u lidí.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Hypromelóza (E464),  
kukuřičný škrob,  
krospovidon (E1202),  
poloxamer 407,  
monohydrát laktózy,  
bezvodý koloidní oxid křemičitý,  
magnesium-stearát (E572).

*Potah / Politura tablety:*

hypromelóza (E464),  
makrogol 6000,  
oxid titaničitý (E171),  
karnaubský vosk (E903).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

- 20, 50 a 60 potahovaných tablet v neprůhledném PVC/Aluminium blistru
- 100x1 potahovaná tableta v neprůhledném PVC/Aluminium jednodávkovém blistru

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. listopadu 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.









Tyto informační materiály jsou k dispozici na [www.sanofi-aventis.cz/multaq](http://www.sanofi-aventis.cz/multaq)  
Kontaktní adresa: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6  
Tel.: 233 086 111, [cz-info@sanofi-aventis.com](mailto:cz-info@sanofi-aventis.com)