



### *Діти та підлітки*

Досвід застосування у дітей і підлітків до 18 років відсутній. Тому препарат Мультак® не рекомендується до застосування цією групою пацієнтів.

### *Особи літнього віку*

Ефективність та безпечність лікарського засобу для осіб літнього віку та молодших пацієнтів були порівняними.

Хоча в рамках дослідження фармакокінетики у здорових добровольців рівень у плазмі крові у жінок літнього віку був підвищеним, корекція дози є недоцільною.

### *Печінкова недостатність*

Мультак® протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю через відсутність відповідних даних. Пацієнти з легкою або помірною печінковою недостатністю корекції дози не потребують.

### *Ниркова недостатність*

Мультак® протипоказаний пацієнтам з тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну (CrCl) <30 мл/хв). Пацієнти з іншими формами ниркової недостатності корекції дози не потребують.

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки дронедазону в 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.

Середній час лікування в цих дослідженнях становив 13 місяців. У дослідженні ATHENA максимальна тривалість періоду подальшого спостереження становила 30 місяців.

Оцінка залежності частоти виникнення будь-яких побічних ефектів та серйозних побічних ефектів, спричинених лікуванням, від таких факторів, як стать та вік, показала залежність від статі (жіноча стать).

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 і астенія.

У таблиці 1 представлені побічні реакції, що спостерігалися в пацієнтів з ФП або ТП під час прийому дронедазону в дозі 400 мг двічі 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ).

У межах кожної групи за частотою виникнення побічні ефекти представлені в порядку зниження ступеня їхньої тяжкості.

### *Побічні реакції на лікарський засіб*

Таблиця 1:

<b>Клас системи органів</b>	<b>Дуже часто</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Часто</b> (від 1/100 до $< 1/10$ )	<b>Нечасто</b> (від 1/1 000 до $< 1/100$ )	<b>Зрідка</b> (від 1/10 000 до $< 1/1\ 000$ )
<b>Серцеві порушення</b>		Брадикардія		

Клас системи органів	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Часто (від 1/100 до < 1/10)	Нечасто (від 1/1 000 до < 1/100)	Зрідка (від 1/10 000 до < 1/1 000)
Розлади з боку нервової системи		Дисгевзія (розлад смакового відчуття)		Агевзія (втрата смакової чутливості)
Шлунково-кишкові розлади		Діарея Блювання Нудота Біль у животі Диспепсія		
Патологія шкіри та підшкірної тканини		Висипання (включаючи генералізовані, макулярні, макуло-папулярні) Свербіж	Еритема (включаючи еритематозні висипання) Екзема Реакції світлочутливості Дерматит (включаючи алергічний)	
Загальні порушення та реакції в місці введення		Втомлюваність Астенія		
Обстеження	Підвищення рівня креатиніну в крові*  Подовження інтервалу QTc Базетта#			

\*Підвищений рівень креатиніну в крові  $\geq 10\%$  через п'ять днів після початку лікування

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

#### **Передозування.**

Невідомо, чи може дронедазон і/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.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### **Вагітність.**

Належних даних стосовно застосування дронедаарону вагітними жінками немає. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (тератогенний вплив у щурів). Застосування дронедаарону під час вагітності не рекомендується.

Жінки дітородного віку під час лікування препаратом Мультак® повинні застосовувати ефективні методи контрацепції.

#### **Період годування груддю.**

Невідомо, чи потрапляє дронедаарон у грудне молоко людини.

Дослідження показали, що дронедаарон та його метаболіти виводяться у грудне молоко у тварин. Рішення про те, чи продовжувати/припинити годування груддю або продовжувати/припинити лікування препаратом Мультак®, повинно ухвалюватися з урахуванням користі від годування груддю для дитини і користі від лікування препаратом Мультак® для жінки.

#### **Фертильність.**

Дронедаарон не впливав на фертильність у дослідженнях на тваринах.

***Діти.*** Досвід застосування у дітей і підлітків до 18 років відсутній. Тому препарат Мультак® не рекомендується застосовувати цій групі пацієнтів.

### **Особливості застосування. Пацієнти зі стабільною серцевою недостатністю класу III відповідно до класифікації NYHA або ФВЛШ < 35%**

У зв'язку з наявністю неояснених результатів дослідження ANDROMEDA застосування дронедаарону пацієнтами з нестабільною серцевою недостатністю класу III і IV відповідно до класифікації NYHA протипоказане (див. пункти 4.3 і 5.1).

У зв'язку з обмеженим досвідом застосування препарату пацієнтами зі стабільною серцевою недостатністю, які нещодавно (від 1 до 3 місяців тому) мали серцеву недостатність класу III відповідно до класифікації NYHA або ФВЛШ < 35%, застосування засобу Мультак® не рекомендується.

#### **Заходи при підвищенні рівня креатиніну плазми**

Рекомендується виміряти рівень креатиніну в плазмі крові через 7 днів після початку прийому дронедаарону. Зростання рівня креатиніну в плазмі спостерігали у здорових і хворих суб'єктів, які отримували дронедаарон 400 мг двічі на добу. Таке підвищення спостерігається невдовзі після початку лікування і досягає стабільного значення через 7 днів. Якщо спостерігається креатинінемія, її величину слід вважати за новий вихідний рівень, беручи до уваги, що на це можна очікувати під час прийому дронедаарону. Посилення креатинінемії не повинно обов'язково ставати причиною припинення лікування інгібіторами АПФ чи антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРАII).

#### **Пацієнти з нирковою недостатністю**

Мультак® протипоказаний для застосування пацієнтам з CrCl <30 мл/хв.

#### **Порушення балансу електролітів**

Оскільки антиаритмічні засоби можуть бути неефективними або навіть викликати аритмію у пацієнтів з гіпокаліємією, слід провести корекцію будь-якої недостатності калію або магнію перед початком та під час терапії дронедаароном.

#### **Подовження QT-інтервалу**

Фармакологічна дія дронедаарону може стати причиною помірної (близько 10 мс) пролонгації інтервалу QTc, розрахованої за формулою Базетта, пов'язаної з подовженням реполяризації. Такі зміни

пов'язані з терапевтичним ефектом дронедазону та не є проявом токсичності. Під час лікування рекомендується здійснювати спостереження, включаючи проведення ЕКГ. Якщо інтервал QTc Базетта становить  $\geq 500$  мс, прийом дронедазону необхідно припинити.

Як свідчить клінічний досвід, дронедазон має незначний проаритмогенний вплив. Зниження кількості фатальних випадків від аритмій спостерігали у дослідженні ATHENA.

Проте можуть спостерігатися проаритмогенні ефекти в певних ситуаціях, зокрема при одночасному застосуванні з препаратами, які сприяють виникненню аритмії і/або порушенню балансу електролітів.

#### Пацієнти з непереносимістю галактози

Через наявність лактози як допоміжної речовини пацієнти, які мають такі рідкісні спадкові проблеми, як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози, не повинні приймати цей засіб.

#### Взаємодії

Такі сильнодіючі індуктори CYP3A4, як рифампіцин, фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн або звіробій для застосування не рекомендуються.

Призначення дронедазону пацієнтам, які приймають дигоксин, призводить до підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові і тому посилює симптоми і ознаки, пов'язані з токсичною дією дигоксину. Рекомендується здійснювати клінічний, ЕКГ і біологічний моніторинг, а також зменшити дозу дигоксину вдвічі. Також можливий взаємопосилюючий ефект на частоту серцевих скорочень і атріовентрикулярну провідність. Одночасне застосування бета-блокаторів або антагоністів кальцію з пригнічувальною дією на синусовий та атріовентрикулярний вузли повинно здійснюватися з обережністю. Застосування лікарських засобів повинно починатися з малих доз, які повинні збільшуватися тільки після оцінки ЕКГ. У пацієнтів, які на початок застосування дронедазону вже приймають антагоністи кальцію або бета-блокатори, повинна проводитися ЕКГ, за потребою – корекція дози.

З обережністю повинні застосовуватися статини. Призначення статинів слід починати з низької початкової дози з переходом на підтримуючу, пацієнт потребує клінічного спостереження на предмет наявності клінічних ознак м'язової токсичності.

Пацієнтів необхідно попереджати про необхідне уникнення вживання напоїв з грейпфрутовим соком під час прийому дронедазону.

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

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

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Метаболізм дронедазону відбувається здебільшого за допомогою CYP 3A4. Він є помірним інгібітором CYP 3A4 та слабким інгібітором CYP 2D6. Тому інгібітори та індуктори CYP 3A4 потенційно можуть взаємодіяти з дронедазоном, а дронедазон може потенційно взаємодіяти з речовинами, які є субстратами CYP 3A4 та CYP 2D6. Він також може пригнічувати транспорт Р-глікопротеїнів (P-gP). Дронедазон не має здатності істотного інгібування CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 та CYP 2B6.

Можна очікувати на потенційну фармакодинамічну взаємодію з бета-блокаторами, антагоністами кальцію та дигіталісом.

У клінічних дослідженнях пацієнти, яких лікували дронедазоном, одночасно отримували різні препарати, зокрема бета-блокатори, дигіталіс, антагоністи кальцію (включаючи ті, дія яких спрямована на уповільнення частоти серцевих скорочень), статини та оральні антикоагулянти.

### Лікарські засоби, які викликають двонаправлену веретеноподібну шлуночкову тахікардію

Лікарські засоби, які викликають двонаправлену веретеноподібну шлуночкову тахікардію, наприклад, фенотіазини, цисаприд, бепридил, трициклічні антидепресанти, певні оральні макроліди, терфенадин та антиаритмічні засоби класу I та III є протипоказаними, оскільки існує потенційний ризик проаритмічного ефекту. З обережністю слід застосовувати одночасно з бета-блокаторами і дигоксином.

### Вплив інших лікарських засобів на дію препарату Мультак®

#### *Сильні інгібітори CYP 3A4*

Багаторазові введення кетоконазолу по 200 мг щоденно спричиняли збільшення рівня впливу дронедарону в 17 разів. Тому протипоказано одночасне застосування кетоконазолу, так само як і інших сильних інгібіторів CYP 3A4, наприклад, ітраконазолу, вориконазолу, ритонавіру, телітроміцину, кларитроміцину, циклоспорину, нефазодону.

#### *Помірні/слабкі інгібітори CYP 3A4: антагоністи кальцію*

Антагоністи кальцію є субстратами і/або помірними інгібіторами CYP 3A4. Крім того, антагоністи кальцію, які здатні зменшувати частоту серцевих скорочень, потенційно можуть взаємодіяти з дронедароном з фармакологічної точки зору.

Багаторазове введення дилтіазему (по 240 мг двічі на добу), верапамілу (по 240 мг один раз на добу) та ніфедипіну (по 20 мг двічі) спричиняло збільшення рівня впливу дронедарону у 1,7; 1,4 та 1,2 разу, відповідно. Рівень впливу антагоністів кальцію також зростає під дією дронедарону (в дозі 400 мг двічі) (верапамілу – в 1,4 разу та нісолдипіну - в 1,5 разу). У проведених клінічних дослідженнях 13% пацієнтів отримували одночасно антагоністи кальцію та дронедарон, збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії, брадикардії та серцевої недостатності не спостерігалось.

Загалом, зважаючи на фармакокінетичну та можливу фармакодинамічну взаємодію, антагоністи кальцію, які здійснюють пригнічувальний вплив на синусовий та атріо-вентрикулярний вузли, зокрема верапаміл та дилтіазем, слід з обережністю застосовувати разом з дронедароном. Застосування цих лікарських засобів повинно починатися з малих доз з подальшою титрацією дози під контролем ЕКГ. Пацієнтам, які на час призначення дронедарону вже приймають антагоністи кальцію, повинна проводитися ЕКГ, і за потребою, корекція дози антагоніста кальцію.

Інші інгібітори CYP3A4 помірної дії, такі як еритроміцин, також можуть посилювати дію дронедарону.

#### *Індуктори CYP 3A4*

Рифампіцин (у дозі 600 мг один раз на добу) знижує вивільнення дронедарону на 80%, при цьому не впливає на вивільнення його активних метаболітів. Таким чином, одночасне введення рифампіцину та інших сильних індукторів CYP 3A4, таких як фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн, звіробій, не рекомендується, оскільки вони зменшують вивільнення дронедарону.

### Вплив препарату Мультак® на дію інших лікарських засобів

#### *Взаємодія з лікарськими засобами, які метаболізуються за допомогою CYP 3A4*

##### *Статини*

Дронедарон може збільшувати вивільнення статинів, які є субстратами CYP 3A4 і/або субстратами P-gP. Дронедарон (по 400 мг двічі на добу) посилював вивільнення симвастатину та кислоти симвастатину у 4 та 2 рази відповідно. Можна очікувати, що дронедарон також може збільшувати вивільнення ловастатину і аторвастатину в такій же мірі, як і симвастатинової кислоти. Взаємодія дронедарону зі статинами, які переносяться ОАТП, такими як флувастатин і розувастатин, не

вивчалася. У клінічних дослідженнях не отримано свідчень про негативні впливи з точки зору безпеки при прийомі дронедадону разом зі статинами, які метаболізуються за допомогою CYP 3A4.

Оскільки застосування високих доз статинів підвищує ризик розвитку міопатії, одночасне застосування статинів слід здійснювати з обережністю, а пацієнтів потрібно спостерігати на наявність клінічних ознак м'язової токсичності.

#### Антагоністи кальцію

Взаємодія дронедадону з антагоністами кальцію описана вище.

#### Сиролімус, такролімус

Дронедадон може збільшувати концентрацію в плазмі такролімусу та сиролімусу. При одночасному введенні з дронедадоном рекомендується відстежувати плазмові концентрації та відповідно корегувати дозування.

#### Оральні контрацептиви

У здорових добровольців, які отримували дронедадон (по 800 мг двічі на добу) одночасно з оральними контрацептивами, зменшення рівнів етинілестрадіолу та левоноргестрелу не спостерігалось.

*Взаємодія з лікарськими засобами, метаболізм яких відбувається за допомогою CYP 2D6: бета-блокатори, антидепресанти*

#### Бета-блокатори

Під дією дронедадону може відбуватися збільшення рівня впливу бета-блокаторів, які метаболізуються за допомогою CYP 2D6. Крім того, бета-блокатори потенційно можуть взаємодіяти з дронедадоном з точки зору фармакодинаміки. Дронедадон у дозі 800 мг щоденно збільшував вплив метопрололу в 1,6 разу та порпранололу – в 1,3 разу (це набагато менше за ті 6-кратні відмінності, які спостерігалися для речовин, залежно від того, чи залежить метаболізм їх від CYP 2D6 великою чи незначною мірою). У клінічних дослідженнях брадикардія частіше спостерігалася при застосуванні дронедадону в комбінації з бета-блокаторами.

Зважаючи на фармакокінетичну взаємодію та можливу фармакодинамічну взаємодію, бета-блокатори слід застосовувати з обережністю у поєднанні з дронедадоном. Ці лікарські засоби слід починати застосовувати в малих дозах, які необхідно збільшувати тільки після оцінки ЕКГ. У пацієнтів, які на початок застосування дронедадону вже приймають бета-блокатори, повинна проводитися ЕКГ, за потребою слід корегувати дозу бета-блокатора.

#### Антидепресанти

Оскільки дронедадон є слабким інгібітором CYP 2D6 у людини, можна передбачити, що він певною мірою впливатиме на дію антидепресантів, метаболізм яких відбувається за участю CYP 2D6.

*Взаємодія із субстратом P gP*

#### Дигоксин

Дронедадон (по 400 мг двічі на добу) збільшує рівень впливу дигоксину в 2,5 разу, інгібуючи переносник P-gP. Крім того, можлива взаємодія дигіталісу з дронедадоном з точки зору фармакодинаміки. Також можливий взаємопосилюючий ефект на частоту серцевих скорочень і атріовентрикулярну провідність. У рамках клінічних випробувань спостерігалися підвищені рівні дигіталісу і/або розлади шлунково-кишкового тракту, які вказували на токсичну дію дигіталісу, коли дронедадон застосовувався одночасно з дигіталісом.

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

#### *Взаємодія з варфарином та лозартаном (субстрати CYP 2C9)*

Дронедарон (600 мг двічі на добу) збільшував рівень S-варфарину у 1,2 разу і не змінював рівень R-варфарину, а також збільшував міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) лише у 1,07 разу. Взаємодії між дронедаоном та лозартаном не спостерігалось, взаємодія між дронедаоном та іншими АРА II (антагоністами рецепторів ангіотензину II) не припускається.

#### *Взаємодія з теофіліном (субстрат CYP 1A2)*

Дронедарон у дозі 400 мг двічі на добу не збільшував стабільність вивільнення теофіліну.

#### *Інша інформація*

Пантопразол (40 мг один раз на добу), який збільшує рівень рН шлунка, без впливу на цитохром P<sub>450</sub>, суттєво не змінює фармакокінетику дронедаонону.

#### Сік грейпфрута (інгібітор CYP 3A4)

Багаторазове вживання грейпфрутового соку по 300 мл тричі на добу щоденно втричі збільшує експозицію дронедаонону. Отже, пацієнтів слід застерігати від вживання напоїв, які містять сік грейпфрута, під час лікування дронедаоном.

### **Фармакологічні властивості.**

#### Механізм дії

У тварин дронедаонон 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 чотирьом класам за класифікацією Вогана-Вільямса. Дронедарон є мультиканальним блокатором, який інгібує калієві канали (включаючи IK(Ach), IK<sub>Kr</sub>, IK<sub>K</sub>, IK<sub>s</sub>) і таким чином подовжує потенціал дії серцевого м'язу 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).

#### Фармакодинамічні властивості

В експериментальних моделях на тваринах дронедаонон сповільнює частоту серцевих скорочень. Він продовжує тривалість періодики Венкебаха та інтервали AN, PQ, QT; в той же час він не виявляє помітного впливу або незначно подовжує інтервали QTc, HV та QRS. Він збільшує ефективні рефрактерні періоди в передсерді, передсердно-шлуночковому вузлі та шлуночку з мінімальним ступенем зворотної залежності від застосування (reverse-use dependency).

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

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

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

#### Клінічні дані

##### *Зниження ризику госпіталізації з приводу ФП*

Ефективність дронедаонону щодо зменшення ризику госпіталізації у зв'язку з ФП була показана у пацієнтів з ФП або ТП або тих, що перенесли ФП/ТП та мають додаткові фактори ризику в багатоцентровому, багатонаціональному, подвійному, сліпому, рандомізованому, плацебоконтрольованому дослідженні ATHENA.

Пацієнти повинні мати принаймні один фактор ризику (включаючи вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, перенесені розлади мозкового кровообігу, діаметр лівого передсердя  $\geq 50$  мм або



ФВЛШ  $< 0,40$ ) разом з ФП/ТП та синусовим ритмом, зафіксованими протягом останніх 6 місяців. Пацієнти повинні мати ФП/ТП або синусовий ритм після спонтанної конверсії або після будь-яких процедур.

Всього 4628 пацієнтів були рандомізовані та отримали лікування протягом до 30 місяців максимум (медіана тривалості періоду подальшого спостереження: 22 місяці) або дронедароном у дозі 400 мг двічі на добу (2301 пацієнт), або плацебо (2327 пацієнтів), додатково до терапії традиційними засобами, включаючи бета-блокатори (71%), інгібітори АПФ або АРАІ (69%), серцеві глікозиди (14%), антагоністи кальцію (14%), статини (39%), оральні антикоагулянти (60%), хронічну терапію антиагрегантними засобами (5%) і/або діуретиками (54%).

Первинною кінцевою точкою дослідження були період до першої госпіталізації у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями або фатальні випадки з будь-яких причин.

Віковий діапазон пацієнтів становив від 23 до 97 років і 42% з них були старше за 75 років. Жінки становили 47% від усіх пацієнтів, особи білої раси становили більшість (89%).

Більшість хворих мали артеріальну гіпертензію (86%) та структурне захворювання серця (60%) (включаючи захворювання коронарних артерій: 30%; застійну серцеву недостатність (ЗСН): 30%; дисфункцію лівого шлуночка  $< 45\%$ : 12%).

У 25% пацієнтів була ФП.

Порівняно з плацебо дронедарон зменшував кількість випадків госпіталізації у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями або фатальні випадки з будь-яких причин на 24,2% ( $p < 0,0001$ ).

Зменшення кількості випадків госпіталізації у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями або фатальними випадками з будь-яких причин було однаковим у всіх підгрупах незалежно від початкових характеристик або прийому лікарських засобів (інгібіторів АПФ або АПРА; бета-блокаторів, серцевих глікозидів, статинів, антагоністів кальцію і сечогінних засобів) (див. рис. 1).

Рис. 1 – Відносний ризик (дронедарон у дозі 400 мг двічі на добу порівняно з плацебо) оцінюється за 95%-м довірчим інтервалом відповідно до вибраних початкових характеристик – першої госпіталізації у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями або смерті з будь-якої причини.

Характеристика	Кількість	ВР 95% ІДІ (а)	Значення Р (b)
----------------	-----------	----------------	----------------

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

а Визначається за моделлю регресії Кокса.

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

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

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 фатальних 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 і ADONIS брало участь 1 237 пацієнтів, з епізодами ФП або ТП в анамнезі, які були відібрані у випадковому порядку в амбулаторних умовах; пацієнти проходили лікування дронедазоном у дозі 400 мг двічі на добу ( $n = 828$ ) або плацебо ( $n = 409$ ) додатково до звичайної терапії (включаючи прийом пероральних антикоагулянтів, бета-блокаторів, інгібіторів АПФ або АПРА, антитромбоцитарних засобів при хронічних станах, сечогінних засобів, статинів, серцевих глікозидів і антагоністів кальцію). Пацієнти мали принаймні один задокументований на ЕКГ випадок ФП/ТП протягом останніх 3 місяців, мали синусовий ритм щонайменше протягом однієї години, а також спостерігалися протягом 12 місяців. У пацієнтів, які приймали аміодарон, ЕКГ повинна була зніматися приблизно через 4 години після прийому першої дози з метою перевірки толерантності (переносимості). Прийом інших протиаритмічних засобів припиняли щонайменше на 5 періодів напіввиведення з плазми крові перед прийомом першої дози.

Віковий діапазон пацієнтів становив від 20 до 88 років, причому більшість з них була кавказького походження (97%), з яких більшість чоловічої статі (69%). Найчастішими частими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія (56,8%) і структурні захворювання серця (41,5%), включаючи ішемічну хворобу серця (21,8%).

Згідно об'єднаних даних досліджень EURIDIS і ADONIS, даних окремих індивідуальних досліджень, дронедазон постійно подовжував час до виникнення першого рецидиву ФП/ТП (первинної кінцевої

точки). Порівняно з плацебо, дронедазон зменшував ризик першого рецидиву ФП/ТП протягом 12-місячного періоду спостереження на 25% ( $p = 0,00007$ ). Середній час від рандомізації до виникнення першого рецидиву ФП/ТП у групі, яка приймала дронедазон, становив 116 днів, тобто він був у 2,2 разу довшим за цей показник у групі, яка приймала плацебо (53 дні).

У рамках дослідження DIONYSOS порівнювалася ефективність і безпека дронедазону (в дозі 400 мг двічі на добу) з аміодароном (в дозі 600 мг на добу протягом 28 днів з наступним переходом на 200 мг на добу) протягом 6 місяців. У випадковому порядку було відібрано загалом 504 пацієнти з документально підтвердженою ФП, 249 з них отримували дронедазон, а 255 – аміодарон. Первинна кінцева точка ефективності, яка визначалася як перший рецидив ФП або дострокове припинення прийому досліджуваного препарату через непереносимість або недостатню ефективність, через 12 місяців у групі, яка приймала дронедазон, становила 75%, а в групі, яка приймала аміодарон, — 59% (похибка співвідношення = 1,59, зареєстроване значення  $p < 0,0001$ ). Випадки рецидивів ФП відповідно становили 63,5% проти 42%. Випадки рецидивів ФП (включаючи відсутність конверсії) траплялися частіше в групі, яка приймала дронедазон, тоді як дострокове припинення прийому досліджуваного препарату через непереносимість частіше траплялося в групі, яка приймала аміодарон. Поява випадків основної кінцевої точки безпеки, яка визначалася як поява специфічної дії на щитовидну залозу, печінку, легені, неврологічні симптоми, зміни з боку шкіри, очей або шлунково-кишкового тракту, дострокове припинення прийому досліджуваного препарату в результаті будь-якої побічної дії, в групі, яка приймала дронедазон, зменшилася на 20% порівняно з групою, яка приймала аміодарон ( $p = 0,129$ ). Це зменшення було обумовлено значно меншою кількістю випадків впливу на щитовидну залозу і неврологічну функцію та тенденцією до зменшення випадків дії на шкіру або орган зору, а також до зменшення кількості випадків дострокового припинення прийому досліджуваного препарату порівняно з групою, яка приймала аміодарон.

Більша кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, головним чином діареї, спостерігалася в групі, яка приймала дронедазон (12,9% проти 5,1%).

#### *Контроль частоти шлуночкових скорочень*

У рамках 6-місячного клінічного, подвійного, сліпого, плацебоконтрольованого дослідження ERATO було рандомізовано 174 пацієнти з симптоматичною постійною (яка триває протягом 6 місяців) ФП, які отримували лікування дронедазоном у дозі 400 мг двічі на добу (85 пацієнтів), або плацебо (89 пацієнтів) додатково до звичайної терапії. Віковий діапазон пацієнтів становив від 31 до 86 років, причому більшість із них була кавказького походження (99%), з яких більшість була чоловічої статі (70%). Найчастішими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія (49%) та структурні захворювання серця (39%).

На 14-й день спостереження прийом дронедазону зменшував середню частоту шлуночкових скорочень порівняно з плацебо. Цей ефект не залежав від основної терапії, направленої на контроль частоти серцевих скорочень, і тривав протягом 4 місяців після початку лікування з середнім зменшенням відносно початкового значення, яке дорівнювало 8,8 уд./хв ( $p < 0,0001$ ). При прийомі бета-блокаторів, серцевих глікозидів і антагоністів кальцію, які зменшують частоту серцевих скорочень, середнє зменшення частоти шлуночкових скорочень при 95%-му ДІ становило відповідно 14,9 уд./хв [-20; -10], 11,5 уд./хв [-17; -6,4] і 5,05 уд./хв [-11; 0,92].

Зменшення частоти шлуночкових скорочень також спостерігалось під час максимального фізичного навантаження на 14-й день (-24,5 уд./хв,  $p < 0,0001$ ).

Згідно об'єднаних даних досліджень EURIDIS і ADONIS у пацієнтів, які проходили лікування з прийомом дронедазону в дозі 400 мг двічі на добу, середня частота шлуночкових скорочень була меншою на момент першого рецидиву (103,4 уд./хв) порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (117,1 уд./хв) (метод ТТЕМ,  $p < 0,0001$ ).

*Пацієнти з симптомами серцевої недостатності в стані спокою або при мінімальному*

Сторінка 12 з 14. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
навантаженні протягом попереднього місяця, або які були госпіталізовані у зв'язку з серцевою недостатністю протягом попереднього місяця.

Дослідження ANDROMEDA проводилося за участю 627 пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка, госпіталізованих вперше або з погіршенням серцевої недостатності, які мали принаймні один випадок ускладнення дихання при мінімальному навантаженні або в стані спокою (клас III або IV відповідно до НІАС) або напади нічної задишки протягом місяця перед госпіталізацією.

Дослідження було достроково припинене у зв'язку з виявленням випадків смерті у групі, яка приймала дронедазон [n = 25 проти 12 (плацебо), p = 0,027] .

### *Фармакокінетика*

#### *Всмоктування*

Після перорального прийому з їжею дронедазон всмоктується добре (щонайменше на 70%). Однак через досистемний первинний метаболізм абсолютна біодоступність дронедазону (який приймається з їжею) становить 15%. Застосування дронедазону під час прийому їжі підвищує його біодоступність в середньому у 2-4 рази. Після перорального прийому з їжею пікові концентрації дронедазону і основного циркулюючого активного метаболіту (метаболіту N-дебутилу) в плазмі крові досягаються протягом 3-6 годин. Після повторного прийому 400 мг двічі на добу стабільний рівень досягається протягом 4-8 днів лікування і середній коефіцієнт накопичення для дронедазону становить від 2,6 до 4,5. Стабільна максимальна концентрація дронедазону C<sub>max</sub> становить 84-147 нг/мл і рівень основного метаболіту N-дебутилу подібний до рівня основної сполуки. Фармакокінетика дронедазону і його метаболіту N-дебутилу несуттєво змінюється залежно від розміру дози: 2 разове збільшення дози призводить приблизно до 2,5-3,0 разового підвищення значення C<sub>max</sub> і ОПК.

#### *Розподіл*

Визначений в лабораторних умовах рівень зв'язування дронедазону і його метаболіту N-дебутилу з білками плазми крові становить відповідно 99,7% і 98,5% і не обумовлює насичення. Обидві сполуки зв'язуються, головним чином, з альбуміном. Після внутрішньовенного (в/в) застосування обсяг розподілу на стабільному рівні (V<sub>ss</sub>) коливається від 1 200 до 1 400 л.

#### *Обмін речовин*

Дронедазон активно метаболізується, головним чином С<sub>YP</sub> 3A4. Головний метаболічний шлях включає в себе N-дебутилювання з метою утворення основного циркулюючого активного метаболіту, після якого відбувається окиснення, окиснювальне дезамінування з метою утворення неактивного метаболіту пропіонової кислоти з подальшим окисненням та прямим окисненням. Метаболіт N-дебутил показує фармакодинамічну активність, проте він у 3-10 разів менш сильнодіючий, ніж дронедазон. Цей метаболіт бере участь у фармакологічній активності дронедазону у людини.

#### *Виведення*

Після перорального застосування приблизно 6% визначеної дози виводиться із сечею, головним чином у вигляді метаболітів (незмінена сполука з сечею не виводиться) і 84% виводиться з фекаліями, головним чином у вигляді метаболітів. Після в/в застосування швидкість виведення дронедазону з плазми крові становить від 130 до 150 л/год. Остаточний період напіввиведення дронедазону становить приблизно 25-30 годин, а його метаболіту N-дебутилу — приблизно 20-25 годин. У пацієнтів дронедазон і його метаболіт повністю виводяться з плазми крові протягом 2 тижнів від моменту припинення лікування із застосуванням 400 мг двічі на добу.

#### *Особливі категорії пацієнтів*

Фармакокінетика дронедазону у пацієнтів з ФП подібна до фармакокінетики у здорових добровольців. Стать, вік і маса тіла — це фактори, які впливають на фармакокінетику дронедазону. Кожен з цих факторів виявляє обмежений вплив на дронедазон.

### Стать

У пацієнтів-жінок вивільнення дронедаарону і його метаболіту N-дебутилу в середньому у 1,3-1,9 разу швидше, ніж у пацієнтів-чоловіків.

### Особи літнього віку

Із загальної кількості осіб, які брали участь у клінічних дослідженнях дронедаарону, 73% були віком 65 років і старше, 34% були віком 75 років і старше. У пацієнтів віком 65 років і старше вивільнення дронедаарону було на 23% вище порівняно з пацієнтами віком до 65 років.

### Печінкова недостатність

У осіб з помірною формою печінкової недостатності рівень незв'язаного дронедаарону зростає у 2 рази. Рівень активного метаболіту зменшується на 47%.

Вплив тяжкої форми печінкової недостатності на фармакокінетику дронедаарону не оцінювався.

### Ниркова недостатність

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику дронедаарону в рамках спеціального дослідження не оцінювався. Передбачається, що ниркова недостатність не може змінювати фармакокінетику дронедаарону, оскільки незмінена сполука з сечею не виводилася і тільки приблизно 6% дози виводилося з сечею у вигляді метаболітів.

### Доклінічні дані з безпеки

За результатами одного мікроядерного тесту, проведеного в живому організмі мишей, і чотирьох лабораторних тестів дронедаарон не показав генотоксичної дії.

У рамках 2-річних досліджень канцерогенності при пероральному застосуванні найвища доза дронедаарону, яка приймалася протягом 24 місяців, становила 70 мг/кг/добу у щурів і 300 мг/кг/добу у мишей.

Спостерігалось збільшення кількості випадків виникнення пухлин молочної залози у самок мишей, гістіоцитарних сарком у мишей і гемангіом на рівні кишкового лімфатичного вузла у щурів, причому тільки при застосуванні найвищої випробовуваної дози (яка відповідає рівню 5-ти, 10-ти терапевтичних доз для людини). Гемангіоми не являють собою передракових змін і вони не перетворюються на злоякісні гемангіосаркоми ані у тварин, ані у людини. Жодне з цих спостережень не вважалось таким, що має відношення до людини.

У рамках досліджень хронічної токсичності у кишкових лімфатичних вузлах, головним чином у щурів, спостерігався незначний і минулий фосфоліпідоз (накопичення пінистих макрофагів). Цей ефект вважається специфічним для цього виду і не має відношення до людини.

Дронедаарон у високих дозах у щурів спричиняв помітний вплив на розвиток ембріонів і плодів, а саме: підвищення кількості випадків втрат після імплантації, зменшення ваги плода і плаценти, а також злоякісні утворення у зовнішніх, внутрішніх органах і опорно-руховому апараті.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 3 роки.

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**Виробник.** Санофі Вінтроп Індастріа, Франція / Sanofi Winthrop Industrie, France.

**Місцєнаходження.** 1, ру де ля Вірж АМБАРЕ ЕТ ЛАГРАВ 33565 – КАРБОН БЛАН Сєдекс, Франція / 1, rue de la Vierge AMBARES ET LAGRAVE 33565 - CARBON BLANC Cedex, France.

**Власник торгової ліцензії.** ТОВ «Санофі-Авєнтіс Україна», Україна / Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine.