Мультак



Код АТХ:

- C01BD

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дронедарон

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
дронедарон	400 мг

10 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (2) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (6) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (10) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Дронедарон обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмиков по классификации Воген-Вильямса. Дронедарон является блокатором нескольких ионных каналов, ингибирующим калиевые токи (эффект антиаритмиков III класса), включая выходящий калиевый ток задержанного выпрямления, активируемый ацетилхолином (IK (Ach)), сверхбыстрый выходящий калиевый ток задержанного выпрямления (IKur), быстрый выходящий калиевый ток задержанного выпрямления (IKr) и медленный выходящий калиевый ток задержанного выпрямления (IKs). За счет этого происходит удлинение потенциала действия и рефрактерного периода клеток миокарда. Дронедарон также ингибирует натриевые токи (эффект антиаритмнков IB класса) и кальциевые токи (эффект антиаритмнков IV класса). Дронедарон является неконкурентным антагонистом адренергической активности (эффект антнаритмиков II класса).

У животных в зависимости от используемой экспериментальной модели дронедарон предотвращает развитие мерцательной аритмии или восстанавливает нормальный синусовый ритм. Также он предотвращает развитие желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков на некоторых экспериментальных моделях у животных. Дронедарон урежает сердечный ритм. Удлиняет продолжительность периода Венкебаха и интервалы AH, PQ, QT, при

этом, не оказывая влияния или вызывая слабое удлинение интервалов QTc (QT, корректированного по формуле Bazett), HVи QRS. Он увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков с минимальной степенью обратной зависимости этого увеличения от частоты сердечных сокращений. Дронедарон снижает артериальное давление, сократимость миокарда (dP/dt макс) без изменения фракции выброса левого желудочка, а также потребление кислорода миокардом.

Дронедарон обладает сосудорасширяющим действием, связанным с активацией синтеза оксида азота и более выраженным в коронарных, чем в периферических артериях.

Дронедарон оказывает непрямое антиадренергическое действие, снижает опосредуемую через альфа-адренергические рецепторы реакцию артериального давления на эпинефрин (адреналин) и опосредуемую через $бета_1$- и $бета_2$-адренергические рецепторы реакции на нзопротеренол.

У здоровых добровольцев при приеме 400 мг дронедарона 2 раза/сут и в более высоких дозах наблюдалось умеренное увеличение продолжительности интервала PR и QTc. Даже при приеме дронедарона в дозе 1600 мг 2 раза/сут продолжительность интервала QTc не превышала 500 мс.

Уменьшение риска госпитализации и смерти по поводу сердечно-сосудистых заболеваний

При приеме в дозе 400 мг 2 раза в день дронедарон по сравнению с плацебо и независимо от сопутствующей терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или ангиотензина II рецепторов антагонисты, бета-адреноблокаторы, дигоксин, статины, блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), диуретики) снижает на 24.2 % риск госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний или смертности по любой причине у пациентов с мерцательной аритмией/трепетанием предсердий или с мерцательной аритмией/трепетанием предсердий в анамнезе, имеющих дополнительные факторы риска, включая возраст, артериальную гипертензию, сахарный диабет, предшествующее нарушение мозгового кровообращения, размер левого предсердия >50 мм или фракцию выброса левого желудочка менее 0.40. В частности дронедарон уменьшает риск сердечно-сосудистой смертности на 30%, внезапной смертности, обусловленной сердечно-сосудистыми причинами, на 59.5% и смертности от инсульта на 38.3%.

Поддержание синусового ритма

Дронедарон способствует поддержанию синусового ритма, снижая риск возникновения рецидива мерцательной аритмии/трепетания предсердий в течение 6 месяцев на 55% и в течение 12 месяцев на 25% по сравнению с плацебо.

Влияние на частоту сердечных сокращений

При постоянной форме мерцательной аритмии (длящейся более 6 месяцев) при применении дронедарона в дополнение к общепринятой терапии на 14 день лечения уменьшается ЧСС в покое (в среднем приблизительно на 9 уд./мин.) и во время максимальной физической нагрузки (в среднем на 25 уд./мин.). Этот эффект не зависит от стандартной терапии, направленной на контроль ЧСС.

У пациентов, получающих дронедарон с целью поддержания синусового ритма, в случае возникновения рецидива мерцательной аритмии, последний протекает с меньшей частотой желудочковых сокращений, чем таковой у не получающих дронедарон пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь одновременно с пищей дронедарон хорошо абсорбируется (не менее 70%). Однако в связи с пресистемным метаболизмом при «первом прохождении» через печень абсолютная биодоступность дронедарона (принятого с пищей) составляет 15%. Одновременный прием пищи увеличивает биодоступность дронедарона в 2-4 раза. После приема внутрь с пищей C_{max} дронедарона и его основного активного метаболита (N-дебутил метаболита) достигается в течение 3-6 ч. При курсовом приеме по 400 мг 2 раза в день, равновесная плазменная концентрация достигается за 4-8 дней лечения и среднее значение коэффициента накопления дронедарона составляет 2.6-4.5. Среднее значение C_{max} дронедарона в равновесном состоянии составляет 84-147 нг/мл, концентрация основного N-дебутилметаболита имеет такие же средние значения. При увеличении доз дронедарона значения C_{max} и площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) дронедарона и его N-дебутилметаболита также повышаются, причем их повышение незначительно опережает простую пропорциональность дозе: увеличение дозы в 2 раза приводит к увеличению соответствующих фармакокинетических показателей в 2.5-3 раза.

Распределение

Связь белками плазмы крови дронедарона и его N-дебутилметаболита in vitro превышает 98% и является ненасыщаемой. Оба вещества связываются преимущественно с альбумином. После внутривенного введения объем распределения в равновесном состоянии (Vss) колеблется от 1200 до 1400 л.

Метаболизм

Дронедарон интенсивно метаболизируется преимущественно с помощью изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Основной путь метаболизма состоит из N-дебутилироваиня с образованием основного активного метаболита, присутствующего в крови с его последующим окислением, окислительным дезаминированием с образованием неактивного метаболита пропионовой кислоты с ее

дальнейшим окислением. Моноаминооксидазы частично вносят свой вклад в метаболизм активного метаболита дронедарона- Фармакодинамическая активность N-дебутилметаболита в 3-10 раз меньше, фармакодинамической активности дронедарона.

Выведение

После приема внутрь примерно 6% меченого радиоактивным изотопом дронедарона выводится почками, преимущественно в виде метаболитов (неизмененный дронедарон в моче не определяется) и 84% выделяется через кишечник, также преимущественно в виде метаболитов. После внутривенного введения клиренс дронедарона из плазмы крови составляет 130-150 л/час. Конечный $T_{1/2}$ дронедарона - около 25-30 ч, а его N-дебутилметаболита - около 20-25 ч. У пациентов после окончания приема дронедарона по 400 мг 2 раза в день дронедарон и его метаболит полностью выводятся из плазмы крови в течение 2 недель.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетнка дронедарона у пациентов с мерцательной аритмией не отличается от таковой, у здоровых добровольцев. Основные источники вариабельности плазменных концентраций дронедарона (возраст, пол, масса тела, сопутствующий прием слабых и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4) влияют на его плазменные концентрации довольно слабо (изменяют менее чем в 2 раза).

Пол

Плазменные концентрации дронедарона у женщин в среднем на 30% выше, чем у мужчин.

Пожилой возраст

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, плазменные концентрации дронедарона на 23% выше, чем у пациентов моложе 65 лет.

Нарушение функции печени

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени плазменные концентрации общего и несвязанного дронедарона возрастают в 1.3 и 2 раза, соответственно, а активного метаболита — уменьшаются в 1.6—1.9 раз (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние тяжелых нарушений функции печени на фармакокинетику дронедарона не изучалось (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, в том числе и с тяжелыми поражениями почек, изменений показателей фармакокинетикн не отмечалось, что связано с очень незначительным выведением дронедарона через почки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению:

— мерцание предсердий или трепетание предсердий в анамнезе или в настоящее время (для снижения риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний).

Противопоказания:

— атриовентрикулярная блокада II или III степени или синдром слабости синусового узла (за исключением применения у пациентов с функционирующим искусственным водителем ритма);

— выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин);

— продолжительность интервала QTc ≥ 500мс;

— хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA или хроническая сердечная недостаточность III функционального класса по классификации NYHA с недавней декомпенсацией, потребовавшей госпитализации или направления в специализированную клинику;

— одновременный прием сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон и ритонавир (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

— одновременный прием препаратов, способных вызывать развитие пароксизмальных тахикардии, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»: фенотиазинов, цизаприда, бепридила, трициклических антидепрессантов, терфенадина и некоторых макролидов для приема внутрь, антиаритмиков I и III классов (см.

раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами")

— тяжелая печеночная недостаточность;

— тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

— беременность (см. раздел «Беременность и период лактации»);

— период лактации (см. раздел «Беременность и период лактации»);

— наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за наличия в составе препарата лактозы в качестве вспомогательного вещества);

— детский возраст до 18 лет (отсутствие клинического опыта применения дронедарона);

— повышенная чувствительность к дронедарону или вспомогательным веществам препарата.

С осторожностью:

— при гипокалиемии, гипомагниемии (дефицит калия или магния должен быть обязательно восполнен до начала и во время лечения препаратом Мультак;

— при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4, таких как симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Способ применения и дозы:

Лечение препаратом Мультак может начинаться амбулаторно. Принимать внутрь во время еды (во время завтрака и ужина), запивать 1/2 стакана воды.

Перед началом приема препарата Мультак следует прекратить лечение антиаритмическими средствами (такими как флекаинид, пропафенон, хинидин, дизопирамид, дофетилид, амиодарон и соталол).

Взрослые

Рекомендованная доза для взрослых - 1 таблетка препарата Мультак (400 мг) два раза в день (800 мг/сут) (одна таблетка во время завтрака, а вторая таблетка - во время ужина).

Дети и подростки

Так как безопасность и эффективность у пациентов моложе 18 лет не установлена, применение препарата Мультак® у этих пациентов не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность применения препарата Мультак у пациентов пожилого возраста не отличается от таковых у пациентов более молодого возраста и коррекции дозы у этой категории пациентов не требуется.

Печеночная недостаточность

При применении у пациентов с легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренно выраженной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). В связи с отсутствием клинических данных пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием препарата Мультак противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочное действие:

Данные, полученные из клинических исследований

Данные, представленные в этом разделе основаны на результатах 5 плацебо контролируемых исследований (ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO и DAFNE), в которых дронедарон принимался пациентами с мерцанием и трепетанием предсердий. В этих исследованиях в общей сложности участвовало 6285 пациентов, из них 3282 пациента получали дронедарон по 400 мг 2 раза в день и 2875 пациентов получали плацебо.

Средняя продолжительность наблюдения в этих исследованиях составляла 12 месяцев, а в исследовании ATHENA максимальный период наблюдения составил 30 месяцев.

Частота возникновения связанных с лечением побочных эффектов не зависела от пола, расовой принадлежности или возраста пациентов.

В клинических исследованиях преждевременное прекращение приема препарата в результате развития нежелательных явлений наблюдалось у 11,8% пациентов, принимавших дронедарон, и у 7,7% пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частыми причинами прекращения приема дронедарона были нарушения со стороны пищеварительной системы (у 3,2% пациентов против 1,8% пациентов при приеме плацебо).

Перечисленные ниже нежелательные явления даны в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень частые: (≥10%); частые: (≥1% -<10%); нечастые: (≥0,1% - <1%); редкие: (≥0,01% - <0,1%); очень редкие: (<0,01%) (включая отдельные случаи), частота не известна: (по имеющимся данным нельзя установить частоту встречаемости побочного эффекта).

Нарушения со стороны сердца

Частые: Брадикардия.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечастые: Дисгевзия (извращение вкуса).

Редкие: Агевзня (утрата вкусовой чувствительности).

Нарушения со стороны ЖКТ

Частые: Диарея, рвота, тошнота, абдоминальные боли, диспепсия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: Сыпь (включая генерализованную, макулезную, макулопапулезную), кожный зуд.

Нечастые: Эритема (включая эритему и эритематозную сыпь), экзема, фотосенсибилизация, аллергический дерматит, дерматит.

Общие

Частые: Повышенная утомляемость, слабость.

Со стороны лабораторных показателей

Очень частые: Удлинение интервала QTc (> 450 мс у мужчин, > 470 мс у женщин) (у 27.6% пациентов при приеме дронедарона и у 18.7% пациентов при приеме плацебо).

Повышение концентрации креатинина плазмы крови на >10% на пятый день после начала лечения, достигающее плато к 7 дню, обратимое после отмены дронедарона, и связанное с ингибированнием секреции креатинина на уровне канальцев без влияния препарата на скорость клубочковой фильтрации или почечный кровоток.

Данные, полученные при постмаркетинговом применении препарата:

Нарушения со стороны сердца

Частота не известна: сердечная недостаточность (нельзя исключить с взаимосвязь с приемом дронедарона, хотя сердечная недостаточность может быть и осложнением заболеваний сердца, включая мерцание и трепетание предсердий).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка:

Симптомы

При передозировке можно ожидать развития более резко выраженных известных нежелательных явлений (выраженной брадикардии, значительного удлинения интервала QT, тошноты, рвоты и других, см. раздел «Побочное действие»).

Лечение

В случае передозировки следует отменить препарат. Если после приема чрезмерной дозы прошло не более нескольких часов, то можно попытаться вызвать рвоту или провести промывание желудка. В случае передозировки следует постоянно контролировать ЧСС и артериальное давление. В случае передозировки лечение должно быть поддерживающим основные функции организма и симптоматическим.

Возможность выведения дронедарона и его метаболитов с помощью диализа (гемодиализа, перитонеального диализа или гемофильтрации) не изучалась. Специфического антидота нет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Отсутствует достаточное количество данных по применению препарата Мультак у беременных. Исследования у животных продемонстрировали тератогенный эффект.

Беременным прием препарата Мультак противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Женщины детородного возраста во время приема препарата Мультак должны применять надежные методы контрацепции.

Период лактации

Неизвестно, проникает ли дронедарон в грудное молоко. Поэтому, если показано лечения препаратом Мультак в период лактации, необходимо прекратить кормление грудью или отменить препарат Мультак.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Дронедарон метаболнзируется преимущественно с помощью изофермента CYP3A4 (см. раздел «Фармакокинетика») и является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Поэтому ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 имеют потенциальную возможность взаимодействия с дронедароном, а дронедарон имеет потенциальную возможность взаимодействия с фармакологическими препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2D6. Он также обладает потенциальной возможностью ингибирования транспорта Р-гликопротеина. In vitro дронедарон и/или его метаболиты имеют потенциал ингибирования переноса органических анионов и катионов с помощью переносчика органических анионов (ПОА), транспортного полипептида для органических анионов (ТПОА) и переносчика органических катионов (ПОК). Дронедарон не обладает значимым потенциалом ингибирования изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 и CYP2B6.

Может ожидаться также потенциальное фармакодинамическое взаимодействие с бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов и дигоксином.

В клинических исследованиях пациенты, принимавшие дронедарон, получали различную сопутствующую терапию, включавшую бета-адреноблокаторы, дигоксин, БМКК (включая урежающне ЧСС верапамил и дилтиазем), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и антикоагулянты.

Влияние других лекарственных средств на препарат Мультак

Лекарственные средства, способные вызывать удлинение интервала QT и/или развитие пароксизмальных тахикардии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» — такие как нейролептики, являющиеся производными фенотиазина, цизаприд, бепридил, трициклические антидепрессанты, терфенадин, отдельные макролиды для приема внутрь, антиаритмики I и III классов.

Имеется потенциальный риск развития проаритмогенного действия. Одновременный прием этих препаратов совместно с препаратом Мультак противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, телитромицин, кларитромгщин, нефазодон.

Курсовой прием 200 мг кетоконазола в сутки вызывал 17-кратное увеличение системной экспозиции дронедарона. Поэтому противопоказано одновременное с дронедароном применение кетоконазола, также как и других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как итраконазол, ворнконазол, рнтонавир, кларитромицин, нефазодон.

Умеренные или слабые ингибиторы изофермента CYP3A4: БМКК

БМКК являются субстратами и/или умеренными ингибиторами изофермента 3А4. Более того, БМКК, урежающие сердечный ритм (такие как верапамил, днлтназем), имеют потенциальную возможность фармакодинамического взаимодействия с дронедароном.

Курсовой прием дилтиазема (240 мг дважды в день), верапамила (240 мг 1 раз в день) и нифедипина в пролонгированной форме (20 мг дважды в день) приводил к увеличению системной экспозиции дронедарона в 1.7, 1.4 и 1.2 раза, соответственно. Системная экспозиция БМКК также увеличивалась при приеме дронедарона (400 мг дважды в день) (верапамила в 1.4 раза и нисолдипина в 1.5 раза). В клинических исследованиях не наблюдалось фармакодинамического взаимодействия при совместном применении дронедарона и БМКК, урежающими сердечный ритм.

Однако, учитывая фармакокннетнческое взаимодействие и возможное фармакоднамнческое взаимодействие (риск суммации угнетающего действия на синусовый и атриовентрикулярный узлы), следует соблюдать осторожность при комбинированном применении дронедарона и БМКК, угнетающих синусовый и атрновентрикулярный узел, таких как верапамил и дилтиазем. Лечение этими препаратами должно начинаться с низких доз и постепенное увеличение дозы должно проводиться только под контролем ЭКГ. У пациентов, которые уже получают БМКК во время начала лечения дронедароном, необходим контроль ЭКГ и, при необходимости, следует уменьшить дозу БМКК.

Эритромицин

Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 также, по-видимому, увеличивают системную экспозицию дронедарона. Курсовой прием эритромицина (500 мг 3 раза в день в течение 10 дней) приводил к увеличению системной экспозиции дронедарона в равновесном состоянии в 3.8 раз.

Индукторы изофермента CYP3A4: рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин; трава Зверобоя продырявленного.

Рифампицин (600 мг один раз в день) сжигал системную экспозицию дронедарона в 5 раз, не оказывая при этом значительного воздействия на системную экспозицию его активного метаболита. Поэтому не рекомендуется одновременное применение рифампицина и других потенциальных индукторов изофермента CYP3A4, таких как фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, трава Зверобоя продырявленного, так как они снижают системную экспозицию дронедарона.

Влияние препарата Мультак на другие лекарственные средства

Взаимодействие с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Дронедарон может увеличить системную экспозицию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы поскольку они являются субстратами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Дронедарон (400 мг дважды в день) увеличивал системную экспозицию симвастатина и симвастатиновой кислоты в 4 и 2 раза, соответственно. Предполагается, что дронедарон может также увеличивать системную экспозицию ловастатина, аторвастатина и правастатина в той же степени, что и симвастатиновой кислоты. Наблюдалось слабое взаимодействие дронедарона и аторвастатина (системная экспозиция аторвастатина увеличивалась в 1.7 раз). В клинических исследованиях не было получено данных о значимом взаимодействии дронедарона с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4. Наблюдалось слабое взаимодействие дронедарона и статинов, которые переносятся с помощью ТПОА, таких как росувастатин (1.4 кратное увеличение системной экспозиции росувастатина).

Учитывая то, что большие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы увеличивают риск развития миопатии, следует соблюдать осторожность при одновременном прнменении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, являющихся субстратом изофермента CYP3A4 и/или Р-гликопротенна, таких как симвастатин, ловастатин, аторвастатин и правастатин и проводить постоянное наблюдение за пациентами на предмет клинических проявлений токсического поражения мышц. Следует применять более низкие начальные и поддерживающие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с рекомендациями в ннструкции по применению конкретного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Значимое взаимодействие дронедарона и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, не являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и/или гликопротеина-Р, таких как флувастатин и розувастатин, маловероятно.

БММК (смотри выше)

Сиролимус, такролимус

Дронедарон может повышать плазменные концентрации сиролимуса и такролнмуса. При совместном применении с дронедароном рекомендован регулярный контроль их плазменных концентраций и соответствующая коррекция дозы сиролимуса и такролимуса.

Пероральпые контрацептивы

У здоровых женщин, получавших пероральные контрацептивы совместно с дронедароном (800 мг дважды в день) не отмечалось снижения концентраций этинилэстрадиола или левоноргестрела.

Взаимодействие с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2D6

Бета-адреноблокаторы: метопролол, пропранолол

Дронедарон может повышать системную экспозицию бета-адреноблокаторов, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP2D6. Более того, у бета-адреноблокаторов имеется потенциальная возможность

фармакодинамического взаимодействия с дронедароном. Дронедарон в дозе 800 мг в день увеличивал системную экспозицию метопролола в 1.6 раз и системную экспозицию пропранолола — в 1.3 раза. В клинических исследованиях при применении комбинации дронедарона с бета-адреноблокаторами более часто наблюдалась брадикардия.

Рекомендуется с осторожностью применять бета-адреноблокаторы совместно с дронедароном из-за фармакокинетического взаимодействия и возможного фармакодинамического взаимодействия (риск суммации угнетающего действия на синусовый и атриовентрикулярный узлы). Начинать лечение бета-адреноблокаторами необходимо с низких доз и увеличивать их дозу только под контролем ЭКГ. Пациентам, которые уже получают бета-адреноблокаторы, добавление дронедарона следует проводить под контролем ЭКГ и при необходимости - корректировать дозу бета-адреноблокаторов.

Антидепрессанты

Поскольку дронедарон является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, то предполагается, что он слабо взаимодействует с антидепрессантами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2D6.

Взаимодействие с лекарственными средствами, являющимися субстратами Р-гликопротеина

Дигоксин

Дронедарон (400 мг дважды в день) увеличивал системную экспозицию дигоксина в 2.5 раза за счет ингибирования транспортера Р-гликопротеина. Кроме того, дигоксин обладает потенциальной возможностью фармакодинамического взаимодействия с дронедароном. В клинических исследованиях в случаях, когда дронедарон принимался совместно с дигоксином, наблюдалось увеличение концентрации дигоксина и/или нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы.

Вследствие фармакокинетического взаимодействия и возможного фармакодинамического взаимодействия следует соблюдать осторожность, если дигоксин применяется совместно с дронедароном. Если продолжается лечение дигоксином, то его дозу следует уменьшить в 2 раза, проводить регулярное определение концентрации дигоксина в сыворотке крови и контроль состояния пациентов на предмет выявления признаков гликозидной интоксикации.

Другие субстраты Р-гликопротеина: доксорубицин, фексофенадин и талинолол

Дронедарон ингибирует Р-гликопротеин, и возможно его взаимодействие с доксорубицином, фексофенадином и талинололом, приводящее к повышению концентраций этих препаратов в сыворотке крови и усиление их фармакодинамических и токсических побочных эффектов.

Взаимодействие с субстратами изофермента CYP2C9: варфарином и лозартаном

Варфарин

Дронедарон (600 мг дважды в день) увеличивал в 1.2 раза концентрации S-варфарнна, не влияя на концентрации R-варфарина, и только в 1.07 раз увеличивал МНО(международное нормализованное отношение).

Лозартан

Не было отмечено никакого взаимодействия дронедарона с лозартаном и, поэтому взаимодействие дронедарона с другими антагонистами рецепторов ангиотензнна II маловероятно.

Взаимодействие с теофиллином (субстратом изофермента CYP1A2)

Дронедарон в дозе 400 мг дважды в день не вызывал повышения системной экспозиции теофиллина в состоянии достижения равновесной концентрации в плазме крови.

Взаимодействие с метформином (субстратом ПОК1 и ПОК2)

Не наблюдалось взаимодействия дронедарона с метформином (субстратом ПОК1 иПОК2).

Взаимодействие с омепразолом (субстратом CYP2C19)

Не наблюдалось взаимодействия между дронедароном и омепразолом (субстратом CYP2C19).

Взаимодействие с клопидогрелом

Не наблюдалось взаимодействия между дронедароном и клопидогрелом.

Другая информация

Пантопразол (40 мг 1 раз в день), препарат, повышающий pH желудка и не влияющий на изоферменты системы цитохрома Р450, не оказывал значимого воздействия на фармакокинетнку дронедарона.

Грейпфрутовый сок (ингибитор изофермента CYP3A4)

Прием 300 мл грейпфрутового сока 3 раза в день приводил к 3-кратному увеличению системной экспозиции

дронедарона. Поэтому следует предупредить пациентов, чтобы они отказались от приема грейпфрутового сока во всех его видах во время приема препарата Мультак.

Особые указания и меры предосторожности:

Пациенты с развившейся или усилившейся хронической сердечной недостаточностью во время приема дронедарона

Пациенты должны быть предупреждены, что в случае развития у них проявлений или симптомов хронической сердечной недостаточности, таких как увеличение массы тела, периферических отеков или появления одышки им следует срочно обратиться к своему лечащему врачу. Имеются ограниченные данные о развитии или усугублении на фоне лечения препаратом Мультак течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с мерцанием/трепетанием предсердий. В случае развития или усиления симптомов хронической сердечной недостаточности следует рассмотреть вопрос о приостановлении или прекращении приема препарата Мультак.

Нарушение водно-электролитного баланса

Поскольку у пациентов с гипокалиемией антиаритмические средства могут быть неэффективны и даже вызывать аритмии, любая степень дефицита ионов калия или магния должна быть скорректирована до начала и во время лечения препаратом Мультак.

Повышение концентрации креатинина в плазме крови

После начала приема дронедарона плазменная концентрация креатинина повышается в среднем на 0.1 мг/дл. Ее повышение происходит сразу в начале лечения и достигает плато к 7 дню и является обратимым после отмены препарата. Если в этот временной период при приеме дронедарона происходит повышение концентрации креатинина и затем выход ее на «плато», то данное значение концентрации креатинина следует считать новым исходным значением для сравнения со значениями плазменной концентрации креатинина в дальнейшем. Это повышение концентрации плазменного креатинина связано с ингибированием секреции креатинина на уровне канальцев и не обусловлено влиянием препарата на скорость клубочковой фильтрации или почечный кровоток и не должно служить основанием для отмены ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, если пациент нуждается в их приеме.

Удлинение интервала QT

Фармакологическое действие дронедарона может вызывать изменения на ЭКГ, такие как умеренное удлинение интервала QT (связанное с удлинением периода реполяризации). Эти изменения связаны с терапевтическим действием дронедарона и не являются признаком токсического действия. Во время лечения препаратом Мультак рекомендовано наблюдение, включающее контроль ЭКГ. При продолжительности интервала QTc ≥ 500 мс прием дронедарона должен быть прекращен (см. раздел «Противопоказания»).

Результаты клинического изучения показали, что дронедарон обладает слабо выраженным проаритмогенным действием. В клиническом исследовании ATHENA наблюдалось снижение показателя смертности по причине нарушении ритма сердца (см. раздел «Фармакодинамика»). Тем не менее, нельзя полностью исключить возможность развития проаритмогенного действия в отдельных случаях, особенно при одновременном применении препаратов, способствующих возникновению аритмии и/или нарушений водно-электролитного баланса.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований по оценке влияния на способность управлять автотранспортом не проводилось, однако, исходя из фармакодинамнческнх свойств дронедарона, нет оснований предполагать, что он может нарушать способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при тяжелой почечной недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

При почечной недостаточности с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

При применении у пациентов с легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренно выраженной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). В связи с отсутствием клинических данных пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием препарата Мультак противопоказан.

Применение в пожилом возрасте

Эффективность и безопасность применения препарата Мультак у пациентов пожилого возраста не отличается от таковых у пациентов более молодого возраста и коррекции дозы у этой категории пациентов не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 18 лет.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 30° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Multak