**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

MULTAQ 400 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 400 mg dronedaron (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver tablett inneholder også 41,65 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Hvite, avlange tabletter, preget med en dobbel bølge på en side og koden ”4142” på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

MULTAQ er indisert for vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persistent atrieflimmer (AF). På grunn av sikkerhetsprofilen (se pkt. 4.3 og 4.4) bør MULTAQ bare forskrives etter at alternative behandlingsmuligheter er vurdert.
MULTAQ må ikke gis til pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør kun startes og følges opp under veiledning av spesialist (se pkt. 4.4).
Behandling med dronedaron kan startes opp poliklinisk.

Behandling med Klasse I eller III antiarytmika (som flekainid, propafenon, kinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron) må avbrytes før oppstart med dronedaron. Det er begrenset informasjon tilgjengelig angående optimalt tidspunkt for bytte fra amiodaron til dronedaron. Det må tas i betraktning at amiodaron kan ha lang virketid etter avsluttet behandling på grunn av sin lange halveringstid. Hvis et bytte er planlagt bør det gjøres under veiledning av en spesialist (se pkt. 4.3 og 5.1).

Dosering

Den anbefalte dosen for voksne er 400 mg to ganger daglig. Bør tas som
- en tablett sammen med frokosten og
- en tablett sammen med kveldsmaten.

Grapefruktjuice skal ikke tas sammen med dronedaron (se pkt. 4.5)

Hvis en dose glemmes, skal neste dose tas ved planlagt tidspunkt uten å dobles.

Spesielle populasjoner

*Eldre*
Effekt og sikkerhet er sammenlignbar hos eldre pasienter uten andre kardiovaskulære lidelser og yngre pasienter. Forsiktighet må utvises. Pasienter ≥ 75 år bør overvåkes regelmessig for kliniske tegn på hjertesvikt og med EKG når komorbiditet er tilstede (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1). Selv om plasmaeksponeringen hos eldre kvinner var økt i en farmakokinetikkstudie med friske forsøkspersoner, er en dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*
Dronedaron er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av manglende dokumentasjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

*Nedsatt nyrefunksjon*
Dronedaron er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3). Ingen dosejustering er nødvendig hos andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pediatrisk populasjon*
Sikkerhet og effekt av MULTAQ hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.
Det anbefales at tabletten svelges hel med vann under et måltid. Tabletten kan ikke deles i like doser.

## 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre eller tredje grad atrio-ventrikulær blokk, fullstendig grenblokk, distal blokk, sinusknutedysfunksjon, ledningsdefekter i atriene eller syk-sinus-syndrom (bortsett fra brukt sammen med en fungerende pacemaker)
- Bradykardi < 50 slag per minutt (spm)
- Permanent AF med varighet ≥ 6 måneder (eller ukjent varighet) og hvor forsøk på å gjenopprette sinusrytme ikke lenger vurderes av legen
- Pasienter med ustabile hemodynamiske tilstander
- Tidligere eller nåværende hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon
- Pasienter med lever- og lungetoksisitet relatert til tidligere bruk av amiodaron
- Samtidig behandling med sterke cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klarytromycin, nefazodon og ritonavir (se pkt. 4.5)
- Legemidler som induserer torsades de pointes som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiva, terfenadin og visse orale makrolider (som erytromycin), Klasse I og III antiarytmika (se pkt. 4.5)
- QTc Bazett intervall ≥ 500 millisekunder
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Samtidig bruk av dabigatran

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nøye overvåkning ved bruk av dronedaron er anbefalt gjennom regelmessig vurdering av hjerte-, lever- og lungefunksjon (se under). Dersom AF gjenoppstår bør avslutning av behandling med dronedaron vurderes.
Behandling med dronedaron bør stoppes hvis pasienten under behandlingsforløpet utvikler noen av tilstandene som fører til kontraindikasjon som nevnt i pkt. 4.3. Overvåkning av samtidig administrerte legemidler som digoksin og antikoagulantia er påkrevd.

Pasienter som utvikler permanent AF i løpet av behandlingen

En klinisk studie hos pasienter med permanent AF (AF-varighet minst 6 måneder) og kardiovaskulære risikofaktorer ble stoppet tidligere enn planlagt pga. økt kardiovaskulær død, slag og hjertesvikt hos pasienter som fikk dronedaron (se pkt. 5.1). Det anbefales å utføre EKG regelmessig, minst hver 6. måned. Hvis pasienter som behandles med dronedaron utvikler permanent AF skal behandling med dronedaron avsluttes.

Pasienter med tidligere eller pågående hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon

Dronedaron er kontraindisert hos pasienter med ustabile hemodynamiske tilstander, med tidligere eller pågående hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter bør vurderes grundig med hensyn til symptomer på kongestiv hjertesvikt. Det har blitt spontanrapportert tilfeller av nyoppstått eller forverret hjertesvikt i løpet av behandling med dronedaron. Pasienter bør rådes til å konsultere lege dersom de utvikler eller opplever tegn eller symptomer på hjertesvikt, som vektøkning, deklive ødem eller forverret dyspné. Hvis hjertesvikt utvikles skal behandling med dronedaron avsluttes. Pasienter bør følges opp med hensyn til utvikling av venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon i løpet av behandlingen. Hvis venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon utvikles skal behandling med dronedaron avsluttes.

Pasienter med koronararteriesykdom

Pasienter med koronararteriesykdom skal overvåkes regelmessig for kliniske tegn på hjertesvikt og med EKG for å avdekke tidlige tegn på hjertesvikt. I følge ESC- og ACC/AHA/HRS-retningslinjene har dronedaron en klasse IA-anbefaling hos pasienter med paroksysmal/persistent AF og koronararteriesykdom.

Eldre

Eldre pasienter ≥ 75 år med multippel komorbiditet bør overvåkes regelmessig for kliniske tegn på hjertesvikt og med EKG (se pkt. 4.2 og 5.1).

Leverskade

Hepatocellulær leverskade, inkludert livstruende akutt leversvikt, har blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet hos pasienter som har blitt behandlet med dronedaron.
Leverfunksjonsprøver bør utføres før oppstart av behandling med dronedaron, en uke og en måned etter behandlingsstart og deretter månedlig i 6 måneder, i 9. og 12. måned, og periodisk deretter.
Dersom ALAT (alanin transaminase)-nivået er økt til ≥ 3 × øvre normalgrense (ULN) bør ALAT-nivået måles igjen innen 48 til 72 timer. Dersom ny måling bekrefter at ALAT-nivået er ≥ 3 × ULN bør behandlingen med dronedaron avsluttes. Nødvendige undersøkelser og tett observasjon av pasienter fortsettes inntil ALAT-nivået er normalisert.
Pasienter bør straks rapportere symptomer på potensiell leverskade (som nyoppstått vedvarende abdominalsmerte, anoreksi, kvalme, oppkast, feber, uvelhet, utmattelse, gulsott, mørk urin eller kløe) til legen.

Oppfølgning ved økning av plasmakreatinin

En økning i plasmakreatinin (gjennomsnittlig økning 10 mikromol/l) har blitt observert med dronedaron 400 mg gitt to ganger daglig hos friske frivillige og hos pasienter. Hos de fleste pasienter inntreffer denne økningen tidlig etter behandlingsstart og når et platå etter 7 dager. Det anbefales å måle plasmakreatininverdier før og 7 dager etter oppstart av dronedaron. Hvis en økning i kreatininemi observeres, bør serumkreatinin måles på nytt etter enda 7 dager. Dersom ingen ytterligere økning i kreatininemi observeres skal denne verdien brukes som en ny baseline-referanse tatt i betraktning at dette kan forventes med dronedaron. Hvis serumkreatinin fortsetter å øke bør det vurderes å iverksette videre undersøkelser og stoppe behandling.
En økning i kreatininemi skal ikke nødvendigvis føre til at man avslutter behandlingen med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister (AIIRA).
Større økninger i kreatinin etter oppstart av dronedaron har blitt rapportert etter markedsførings-tidspunktet. Noen tilfeller av økt blodureanitrogen har også blitt rapportert, muligens pga. hypoperfusjon sekundært til utvikling av CHF (prerenal azotemi). Dronedaronbehandlingen bør avsluttes i slike tilfeller (se pkt. 4.3 og 4.4). Regelmessig kontroll av nyrefunksjonen anbefales, og evt. andre undersøkelser etter behov.

Ubalanse i elektrolytter

Da antiarytmiske legemidler kan være ineffektive eller arytmogene hos pasienter med hypokalemi, skal en eventuell kalium- eller magnesiummangel korrigeres før oppstart og under behandling med dronedaron.

QT-forlengelse

Den farmakologiske virkningen av dronedaron kan indusere en moderat QTc Bazett-forlengelse (omtrent 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke et tegn på toksisitet. Oppfølging, inkludert EKG (elektrokardiogram), er anbefalt under behandling. Hvis QTc Bazett-intervallet er ≥500 millisekunder, skal dronedaronbehandlingen avsluttes (se pkt. 4.3).
Klinisk erfaring tilsier at dronedaron har lav proarytmisk effekt. En nedgang i arytmisk død er observert i ATHENA-studien (se pkt. 5.1).
Proarytmisk effekt kan imidlertid oppstå i spesielle situasjoner slik som ved samtidig bruk av legemidler som er proarytmiske og/eller ved elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt og lungefibrose har blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet. Innsettende dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet og pasientene bør overvåkes nøye klinisk. Hvis lungetoksisitet bekreftes skal behandlingen avsluttes.

Interaksjoner (se pkt. 4.5)

*Digoksin*
Administrasjon av dronedaron til pasienter som bruker digoksin vil føre til en økning i plasmakonsentrasjonen av digoksin og derved gi symptomer og tegn forbundet med digoksintoksisitet. EKG og klinisk, og biologisk overvåkning er anbefalt, og digoksindosen bør halveres. En synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning er også mulig.

*Betablokkere og kalsiumantagonister*
Samtidig administrering av betablokkere eller kalsiumantagonister med dempende effekt på sinus- og atrioventrikulær knute skal gjøres med forsiktighet. Disse legemidlene skal startes opp ved lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter EKG-vurdering. Hos pasienter som allerede bruker

kalsiumantagonister eller betablokkere når dronedaron startes opp skal EKG tas og dosen skal justeres om nødvendig.

*Vitamin K-antagonister*
Pasienter skal gis relevant antikoagulasjonsterapi etter kliniske retningslinjer for AF. International Normalised Ratio (INR) bør overvåkes nøye etter start av dronedaron hos pasienter som bruker vitamin K-antagonister i henhold til disses preparatomtale.

*Potente CYP3A4-indusere*
Potente CYP3A4-indusere som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt er ikke anbefalt.

*Statiner*
Statiner skal brukes med forsiktighet. Lavere startdose og vedlikeholdsdoser av statiner skal vurderes og pasienter monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksisitet.

*Grapefruktjuice*
Pasienter skal advares mot å drikke grapefruktjuice mens de bruker dronedaron.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel, eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dronedaron blir i hovedsak metabolisert av CYP3A4 (se pkt. 5.2). På grunn av dette har hemmere og indusere av CYP3A4 et potensial til å interagere med dronedaron.
Dronedaron er en moderat hemmer av CYP3A4, en svak hemmer av CYP2D6 og en potent hemmer av P-glykoproteiner (P-gp). Dronedaron har derfor potensial til å interagere med legemidler som er substrater for P-glykoproteiner, CYP3A4 og CYP2D6. Dronedaron og/eller dets metabolitter er også vist å hemme transportproteiner i den organiske aniontransportør (OAT), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) og organisk kationtransportør (OCT)-familiene *in vitro*.
Dronedaron har ingen signifikant potensial til å hemme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 og CYP2B6.
En potensiell farmakodynamisk interaksjon kan også forventes med betablokkere, kalsiumantagonister og digitalis.

Legemidler som induserer torsades de pointes

Legemidler som induserer torsades de pointes som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiva, visse orale makrolider (som erytromycin), terfenadin og Klasse I og III antiarytmika er kontraindiserte pga. den potensielle risikoen for proarytmi (se pkt. 4.3).
Ved oppstart av behandling med dronedaron hos pasienter som allerede bruker betablokkere skal det utføres en EKG og doseringen av betablokkere skal justeres hvis nødvendig (se pkt. 4.4).
Klinisk og biologisk overvåkning og EKG er anbefalt, og digoksindosen bør halveres (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på dronedaron

*Potente CYP3A4-hemmere*
Gjentatte daglige doser av 200 mg ketokonazol gir en 17-ganger økning i dronedaroneksponering. Derfor er samtidig bruk av ketokonazol, samt andre potente CYP3A4-hemmere som itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir, telitromycin, klaritromycin, eller nefazodon kontraindisert (se pkt. 4.3).

*Moderate/svake CYP3A4-hemmere*

*Erytromycin*
Erytromycin, et oralt makrolid, kan indusere torsades de pointes og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Gjentatte doser erytromycin (500 mg tre ganger daglig i 10 dager) resulterte i 3,8 ganger økning i steady state dronedaroneksponering.

*Kalsiumantagonister*
Kalsiumantagonister, diltiazem og verapamil er substrater og/eller moderate hemmere av CYP3A4. I tillegg har verapamil og diltiazem pga. hjertefrekvenssenkende egenskaper potensial til å interagere farmakodynamisk med dronedaron.
Gjentatte doser av diltiazem (240 mg to ganger daglig), verapamil (240 mg en gang daglig) og nifedipin (20 mg to ganger daglig) resulterte i en hhv. 1,7, 1,4, og 1,2 ganger økning av dronedaroneksponeringen. Dronedaron (400 mg to ganger daglig) øker kalsiumantagonisteksponeringen (verapamil med 1,4 ganger og nisoldipin med 1,5 ganger). I kliniske studier fikk 13 % av pasientene kalsiumantagonister samtidig med dronedaron. Det var ingen økt risiko for hypotensjon, bradykardi og hjertesvikt.
På grunn av den farmakokinetiske interaksjonen og mulig farmakodynamisk interaksjon, skal kalsiumantagonister som hemmer sinusknuten og AV-knuten, som verapamil og diltiazem, brukes med forsiktighet sammen med dronedaron. Disse legemidlene skal startes opp med lav dose og økning av dosen skal kun gjøres etter at EKG er utført. Pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister skal få en EKG utført og kalsiumantagonistdosen endres hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

*Andre moderate/svake CYP3A4-hemmere*
Andre moderate hemmere av CYP3A4 vil trolig også øke dronedaroneksponeringen.

*CYP3A4-indusere*
Rifampicin (600 mg en gang daglig) senket dronedaroneksponeringen med 80 % uten stor forandring i eksponering av den aktive metabolitten. Derfor er samtidig administrering av rifampicin og andre potente CYP3A4-indusere som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og Johannesurt ikke anbefalt da de senker dronedaroneksponeringen.

*MAO-hemmere*
I en *in vitro*-studie medvirket MAO i metabolismen av den aktive metabolitten til dronedaron. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent (se pkt. 4.4 og 5.2).

Påvirkning av dronedaron på andre legemidler

*Interaksjon med legemidler som metaboliseres av CYP3A4*

*Dabigatran*
Når dabigatraneteksilat 150 mg en gang daglig ble gitt samtidig med dronedaron 400 mg to ganger daglig, ble dabigatran AUC0-24 og $C_{maks}$ økt med henholdsvis 100 % og 70 %. Kliniske data for samtidig administrering av disse legemidlene hos pasienter med atrieflimmer er ikke tilgjengelige. Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

*Statiner*
Dronedaron kan øke eksponeringen for statiner som er substrater for CYP3A4 og/eller P-gP. Dronedaron (400 mg to ganger daglig) økte simvastatin-/og simvastatinsyre-eksponeringen med henholdsvis 4 og 2 ganger. Det forventes at dronedaron også kan øke eksponeringen av lovastatin og atorvastatin innen samme område som simvastatinsyre. Det var en svak interaksjon mellom dronedaron og atorvastatin (som resulterte i gjennomsnittlig 1,7 ganger økning i atorvastatineksponering). Det var en svak interaksjon mellom dronedaron og statiner transportert av OATP slik som rosuvastatin (som resulterte i gjennomsnittlig 1,4 ganger økning i rosuvastatineksponering).
I kliniske studier var det ingen bevis på sikkerhetsproblemer når dronedaron ble administrert sammen med statiner som metaboliseres av CYP3A4. Imidlertid er det spontanrapportert tilfeller av

rhabdomyolyse ved samtidig behandling med dronedaron og et statin (særlig simvastatin), og forsiktighet må derfor utvises ved samtidig bruk av statiner.
Lavere startdose og vedlikeholdsdose av statiner skal vurderes iht. preparatomtale for statinene og pasientene skal monitoreres for kliniske symptomer på muskeltoksisitet (se pkt. 4.4).

*Kalsiumantagonister*
Interaksjonen mellom dronedaron og kalsiumantagonister er beskrevet over (se pkt. 4.4).

*Immunosuppressiver*
Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonene av immunosuppressiver (takrolimus, sirolimus, everolimus og cyklosporin). Monitorering av deres plasmakonsentrasjoner og nødvendig dosejustering er anbefalt ved samtidig administrasjon med dronedaron.

*Orale antikonseptiva*
Ingen reduksjon i etinyløstradiol og levonorgestrel ble observert hos friske personer som fikk dronedaron (800 mg to ganger daglig) samtidig som de brukte orale antikonseptiva.

*Interaksjon med legemidler som metaboliseres av CYP2D6*

*Betablokkere*
Sotalol må seponeres før start av dronedaron (se pkt. 4.2 og 4.3). Eksponeringen for betablokkere som metaboliseres av CYP2D6 kan økes av dronedaron. I tillegg har betablokkere potensial til å interagere farmakodynamisk med dronedaron. Dronedaron 800 mg daglig økte metoprololeksponeringen med 1,6 ganger og propranolol med 1,3 ganger (dvs. mye under den 6 ganger forskjellen sett mellom trege og normale CYP2D6-omsettere). I kliniske studier var bradykardi hyppigere observert når dronedaron ble gitt i kombinasjon med betablokkere.
På grunn av farmakokinetisk interaksjon og mulig farmakodynamisk interaksjon, bør betablokkere brukes med forsiktighet sammen med dronedaron. Disse legemidlene skal startes opp med en lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter en EKG. Pasienter som allerede bruker betablokkere når dronedaron startes opp, skal få utført en EKG og dosen med betablokkere justeres hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

*Antidepressiva*
Da dronedaron er en svak hemmer av CYP2D6 i mennesker, har den trolig begrenset interaksjon med antidepressiva metabolisert av CYP2D6.

*Interaksjon med P-gp-substrater*

*Digoksin*
Dronedaron (400 mg to ganger daglig) økte digoksineksponeringen med 2,5 ganger ved å hemme P-gp transportøren. I tillegg har digitalis potensial til å interagere farmakodynamisk med dronedaron. En synergistisk effekt på hjertefrekvensen og atrioventrikulær ledning er mulig. I kliniske studier ble det observert økte nivåer av digitalis og/eller gastrointestinale lidelser når dronedaron ble gitt samtidig som digitalis.
Digoksindosen skal reduseres med omtrent 50 %, serumnivå av digoksin skal overvåkes nøye og klinisk- og EKG-monitorering er anbefalt.

*Interaksjon med legemidler som metaboliseres av CYP3A4 og P-gp*

*Rivaroksaban*
Dronedaron vil sannsynligvis øke eksponeringen av rivaroksaban (et CYP3A4- og P-gp-substrat), og følgelig kan samtidig bruk øke risikoen for blødninger. Samtidig bruk av rivaroksaban og dronedaron anbefales ikke.

*Apiksaban*
Dronedaron kan øke eksponeringen av apiksaban (et CYP3A4- og P-gp-substrat). Imidlertid er ingen

dosejustering for apiksaban nødvendig når det gis sammen med midler som ikke er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, for eksempel dronedaron.

*Edoksaban*
I *in vivo*-studier økte eksponeringen av edoksaban (et CYP3A4- og P-gp-substrat) når det ble gitt sammen med dronedaron. Edoksabandosen bør reduseres i henhold til anbefalingene gitt i preparatomtalen for edoksaban.

*Interaksjon med warfarin og losartan (CYP2C9-substrater)*

*Warfarin og andre vitamin K-antagonister*
Dronedaron (600 mg to ganger daglig) økte S-warfarin med 1,2 ganger uten endring i R-warfarin og kun med 1,07 ganger økning i INR.
Imidlertid har klinisk signifikant INR-økning (> 5) blitt rapportert hos pasienter som tar orale antikoagulantia, vanligvis innen 1 uke etter start av dronedaron. Derfor bør INR overvåkes nøye etter oppstart av dronedaron hos pasienter som tar vitamin K-antagonister i henhold til de respektive preparatomtalene.

*Losartan og andre angiotensin-II reseptorantagonister (AIIRA)*
Ingen interaksjon ble sett mellom dronedaron og losartan og en interaksjon mellom dronedaron og andre AIIRA er ikke forventet.

*Interaksjon med teofyllin (CYP1A2-substrat)*
Dronedaron 400 mg to ganger daglig øker ikke teofyllineksponeringen ved steady-state.

*Interaksjon med metformin (OCT1- og OCT2-substrat)*
Ingen interaksjon ble sett mellom dronedaron og metformin, et OCT1- og OCT2-substrat.

*Interaksjon med omeprazol (CYP2C19- substrat)*
Dronedaron påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol, et CYP2C19-substrat.

*Interaksjon med klopidogrel*
Dronedaron påvirker ikke farmakokinetikken til klopidogrel og dets aktive metabolitt.

*Annen informasjon*
Pantoprazol (40 mg en gang daglig), et legemiddel som øker gastrisk pH uten å ha effekt på cytokrom P450, påvirket ikke farmakokinetikken til dronedaron signifikant.

Grapefruktjuice (CYP 3A4 hemmer)

Gjentatte doser av 300 ml grapefruktjuice tre ganger daglig ga 3 ganger økning av dronedaroneksponeringen. Pasienter skal derfor få beskjed om å unngå å drikke grapefruktjuice mens de bruker dronedaron (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner og graviditet

Det foreligger ingen eller utilstrekkelige data på bruk av dronedaron hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisk effekt (se pkt. 5.3).
MULTAQ er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om dronedaron og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av dronedaron og dets metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.
Det må bestemmes hvorvidt amming skal avsluttes eller om behandling med MULTAQ skal avbrytes/avstås fra basert på en vurdering av fordelen barnet har av ammingen og nytten kvinnen har av behandlingen.

Fertilitet

Dronedaron er i dyrestudier ikke vist å påvirke fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

MULTAQ har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan imidlertid bli påvirket av bivirkninger som f.eks. utmattelse (fatigue).

## 4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurdering av vesentlige faktorer som kjønn eller alder på insidensen av bivirkninger av behandlingen viste en interaksjon for kjønn (kvinnelige pasienter) for insidensen av hvilke som helst bivirkninger og alvorlige bivirkninger.

I kliniske studier avsluttet 11,8 % i dronedarongruppen og 7,7 % i placebogruppen behandlingen tidligere enn planlagt grunnet bivirkninger. Den mest vanlige grunnen for avslutning av behandling med dronedaron var gastrointestinale plager (3,2 % i pasientgruppen versus 1,8 % i placebogruppen).

De hyppigst observerte bivirkningene med dronedaron 400 mg to ganger daglig i de 5 studiene var diaré (9%), kvalme (5 %) og oppkast (2 %), utmattelse og asteni (7 %).
Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til dronedaron 400 mg gitt to ganger daglig hos pasienter med atrieflimmer (AF) eller atrieflutter (AFL) er basert på 5 placebokontrollerte studier hvor totalt 6285 pasienter ble randomisert (3282 pasienter tok 400 mg dronedaron to ganger daglig, og 2875 fikk placebo). Gjennomsnittlig eksponering i studiene var 13 måneder. I ATHENA-studien var den lengste oppfølgingen 30 måneder. Enkelte bivirkninger har også blitt identifisert etter markedsføring. Bivirkninger er presentert etter organklassesystem.
Frekvenser er definert som: Svært vanlige (≥1/10), Vanlige (≥1/100 til <1/10), Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger**

| **Organklassesystem** | **Svært vanlige** (≥1/10) | **Vanlige** (≥1/100 til <1/10) | **Mindre vanlige** (≥1/1000 til <1/100) | **Sjeldne** (≥1/10 000 til <1/1000) |
|---|---|---|---|---|
| **Forstyrrelser i immunsystemet** | | | | Anafylaktiske reaksjoner inkl. angioødem |
| **Nevrologiske sykdommer** | | | Dysgeusi | Ageusia |
| **Hjertesykdommer** | Kongestiv hjertesvikt (se under) | Bradykardi (se pkt. 4.3 og 4.4) | | |

| **Organklassesystem** | **Svært vanlige** (≥1/10) | **Vanlige** (≥1/100 til <1/10) | **Mindre vanlige** (≥1/1000 til <1/100) | **Sjeldne** (≥1/10 000 til <1/1000) |
|---|---|---|---|---|
| **Karsykdommer** | | | | Vaskulitt, inkludert leukocytoklastisk vaskulitt |
| **Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum** | | | Interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt og lungefibrose (se under) | |
| **Gastrointestinale sykdommer** | | Diaré<br>Oppkast<br>Kvalme<br>Abdominale smerter<br>Dyspepsi | | |
| **Sykdommer i lever og galleveier** | | Unormale leverfunksjons-prøver | | Hepatocellulær leverskade, inkludert livstruende akutt leversvikt (se pkt. 4.4) |
| **Hud- og underhudsykdommer** | | Utslett (inkludert generalisert, makulært, makulopapulært)<br>Kløe | Erytem (inkludert erytema og erytematøst utslett)<br>Eksem<br>Fotosensitivitets-reaksjon<br>Allergisk dermatitt<br>Dermatitt | |
| **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet** | | Utmattelse (fatigue)<br>Asteni | | |
| **Undersøkelser** | Blodkreatinin økt*<br><br>Forlenget QTc Bazett# | | | |

* ≥ 10 % fem dager etter behandlingsstart (se pkt. 4.4)
# > 450 millisekunder hos menn, >470 millisekunder hos kvinner (se pkt. 4.4)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Kongestiv hjertesvikt*
I de 5 placebokontrollerte studiene opptrådte kongestiv hjertesvikt (CHF) i dronedarongruppen med sammenlignbar frekvens som placebo (svært vanlig, 11,2 % versus 10,9 %). Denne frekvensen bør ses i sammenheng med den underliggende økte insidensen av CHF hos AF-pasienter. Tilfeller av CHF har også blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet (frekvens ikke kjent) (se pkt. 4.4).

*Interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt og lungefibrose*
I de 5 placebokontrollerte studiene hadde 0,6 % av pasientene i dronedarongruppen lungebivirkninger mot 0,8 % av pasientene som fikk placebo. Tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt

og lungefibrose har blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet (frekvens ikke kjent). Et antall av pasientene hadde tidligere vært eksponert for amiodaron (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### 4.9 Overdosering

Ved overdosering skal pasientens hjerterytme og blodtrykk overvåkes. Støttebehandling gis basert på symptomene.

Det er ikke kjent om dronedaron og/eller metabolittene kan fjernes ved dialyse (hemodialyse, peritonealdialyse, eller hemofiltrasjon).

Det finnes intet spesifikt antidot. I tilfelle overdose skal behandlingen være støttende og rettet mot å lindre symptomer.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hjerteterapi, antiarytmika klasse III, ATC-kode: C01B D07

Virkningsmekanisme

Hos dyr forhindrer dronedaron atrieflimmer eller gjenoppretter normal sinusrytme, avhengig av hvilken dyremodell som er brukt. Dronedaron forhindrer også ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer i flere dyremodeller. Disse effektene er trolig resultat av at dets elektrofysiologiske egenskaper tilhører alle fire Vaughan-Williamsklassene. Dronedaron er en multikanalblokker som hemmer kaliumstrømmene (inkludert IK (Ach), IKur, IKr, IKs) og derved forlenger hjertets aksjonspotensial og refraktærperioder (Klasse III). Det hemmer også natriumstrømmene (Klasse Ib) og kalsiumstrømmene (Klasse IV). Det er også en ikke-kompetitiv antagonist til adrenerge aktiviteter (Klasse II).

Farmakodynamiske egenskaper

I dyremodeller reduserer dronedaron hjertefrekvensen. Det forlenger Wenckebachsyklusens lengde og AH-, PQ-, QT-intervall, uten tydelig effekt på eller svak økning av QTc-intervall, og uten forandring i HV- og QRS-intervallene. Det øker effektiv refraktærperiodene (ERP) av atrium, atrioventrikulær knute og ventrikulære ERP var litt forlenget med minimal grad av revers-frekvens-avhengighet.
Dronedaron senker arterielt blodtrykk og myokards kontraktilitet (dP/dt maks) uten forandring i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og reduserer myokards oksygenbruk.
Dronedaron har vasodilatoriske egenskaper, i koronararterier (relatert til aktivering av nitrogenoksyd-reaksjonsveien) og i perifere arterier.
Dronedaron viser indirekte antiadrenerge effekter og partiell antagonisme til adrenerg stimulering. Det reduserer alfa-adrenerg blodtrykksrespons til adrenalin og beta 1- og beta 2-responser til isoproterenol.

Klinisk effekt og sikkerhet

*Reduksjon av risiko for AF-relatert sykehusinnleggelse*
At dronedaron reduserer risiko for sykehusinnleggelse relatert til AF hos pasienter med AF eller AF med tilleggsrisikofaktorer i anamnesen ble vist i ATHENA-studien. ATHENA var en multisenter, multinasjonal, dobbelt-blind og randomisert placebokontrollert studie.
Pasientene skulle ha minst en tilleggsrisikofaktor (inkludert alder, hypertensjon, diabetes, tidligere cerebrovaskulær hendelse, venstre atriumdiameter ≥50 mm eller LVEF <0,40) sammen med AF/AFL og sinusrytme begge dokumentert innen siste 6 måneder. Pasienter som fikk amiodaron innen de siste 4 uker før randomisering ble ikke inkludert. Pasienter kunne være i AF/AFL eller sinusrytme etter spontan eller fremprovosert konvertering uavhengig av prosedyre.

Firetusensekshundreogtjueåtte (4628) pasienter ble randomisert og behandlet i inntil 30 måneder (median oppfølging: 22 måneder) med enten dronedaron 400 mg 2 ganger daglig (2301 pasienter) eller placebo (2327 pasienter), i tillegg til konvensjonell behandling inklusive betablokkere (71 %), ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister (69 %), digitalis (14 %), kalsiumantagonister (14 %), statiner (39 %), orale antikoagulantia (60 %), langvarig bruk av hemmere av blodplateaggregasjon (6 %) og/eller diuretika (54 %).

Det primære endepunktet i studien var tiden til første sykehusinnleggelse av kardiovaskulær årsak eller død uavhengig av årsak.
Pasienter var i alderen 23 til 97 år og 42 % var over 75 år. Førtisyv prosent (47 %) var kvinner og majoriteten var kaukasiere (89 %).

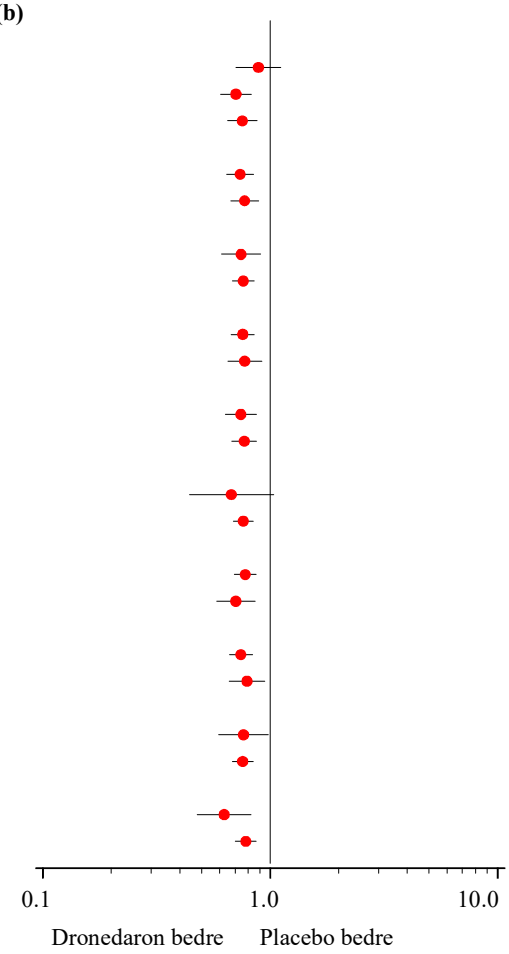
Majoriteten hadde hypertensjon (86 %) og strukturell hjertesykdom (60 %) (inkludert sykdom i koronararteriene: 30 %; hjertesvikt med stuvning (CHF): 30 %; LVEF<45 %: 12 %). Tjuefem prosent (25 %) hadde AF ved baseline.

Dronedaron reduserte insidensen av kardiovaskulær sykehusinnleggelse eller død uavhengig av årsak med 24,2 % sammenlignet med placebo (p<0,0001).

Reduksjonen av kardiovaskulær sykehusinnleggelse eller død uavhengig av årsak var konsistent i alle subgrupper, uavhengig av karakteristika ved baseline eller legemidler (ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister; betablokkere, digitalis, statiner, kalsiumantagonister, diuretika) (se figur 1).

**Figur 1 – Estimater av relativ risiko (dronedaron 400 mg to ganger daglig versus placebo) – første kardiovaskulære sykehusinnleggelse eller død uavhengig av årsak.**

| Karakteristika | N | RR [95% KI] (a) | P-verdi (b) |
|---|---|---|---|
| **Alder (år)** | | | |
| <65 | 873 | 0.89 [0.71;1.11] | |
| [65-75[ | 1830 | 0.71 [0.60;0.83] | |
| ≥75 | 1925 | 0.75 [0.65;0.87] | 0.27 |
| **Kjønn** | | | |
| Mann | 2459 | 0.74 [0.64;0.85] | |
| Kvinne | 2169 | 0.77 [0.67;0.89] | 0.65 |
| **AF/AFL** | | | |
| Ja | 1155 | 0.74 [0.61;0.91] | |
| Nei | 3473 | 0.76 [0.68;0.85] | 0.85 |
| **Strukturell hjertesykdom** | | | |
| Ja | 2732 | 0.76 [0.67;0.85] | |
| Nei | 1853 | 0.77 [0.65;0.92] | 0.85 |
| **VVEF<35% or NYHA≥klasse I** | | | |
| Ja | 1417 | 0.74 [0.63;0.87] | |
| Nei | 3146 | 0.77 [0.68;0.87] | 0.71 |
| **VVEF(%)** | | | |
| <35 | 179 | 0.68 [0.44;1.03] | |
| ≥35 | 4365 | 0.76 [0.69;0.84] | 0.58 |
| **Betablokkere** | | | |
| Ja | 3269 | 0.78 [0.69;0.87] | |
| Nei | 1359 | 0.71 [0.58;0.86] | 0.41 |
| **ACE-hemmere eller AII-blokkere** | | | |
| Ja | 3216 | 0.74 [0.66;0.83] | |
| Nei | 1412 | 0.79 [0.66;0.95] | 0.59 |
| **Digitalis** | | | |
| Ja | 629 | 0.76 [0.59;0.98] | |
| Nei | 3999 | 0.76 [0.68;0.84] | 0.96 |
| **Kalsiumantagonister (h)** | | | |
| Ja | 638 | 0.63 [0.48;0.82] | |
| Nei | 3990 | 0.78 [0.70;0.87] | 0.15 |




a Bestemt fra Cox regressjonsmodel1
b P-verdi på interaksjon mellom baseline karakteristika og behandling basert på Cox regresjonsmodell
c Kalsium antagonister med hjertefrekvens reduksjonseffekt begrenset til diltiazem, verapamil and bepridil

Like resultater ble oppnådd med forekomst av kardiovaskulær sykehusinnleggelse med en risikoreduksjon på 25,5 % (p <0,0001).
Under studien var antall dødsfall uavhengig av årsak sammenlignbar mellom dronedaron (116/2301) og placebo (139/2327).

*Opprettholdelse av sinusrytme*
I EURIDIS og ADONIS var totalt 1237 pasienter med en tidligere episode av AF eller AFL randomisert poliklinisk og behandlet med enten dronedaron 400 mg to ganger daglig (n = 828) eller placebo (n = 409) i tillegg til konvensjonell behandling (inkludert orale antikoagulantia, betablokkere, ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister, langvarig behandling med hemmere av blodplateaggregasjonen, diuretika, statiner, digitalis og kalsiumantagonister). Pasienter hadde minst én episode med AF/AFL dokumentert med EKG i løpet av de siste 3 månedene og var i sinusrytme minst en time og ble fulgt i 12 måneder. For å bekrefte god toleranse hos pasienter som fikk amiodaron, ble det tatt EKG omtrent 4 timer etter første inntak av studiemedisin. Andre antiarytmiske legemidler måtte avsluttes minst 5 ganger halveringstiden før første administrasjon av studiemedisin.
Pasientene var mellom 20 og 88 år, hoveddelen var kaukasiere (97 %) og menn (69 %). De meste vanlige tilleggssykdommene var hypertensjon (56,8 %) og strukturell hjertesykdom (41,5 %) inkludert koronar hjertesykdom (21,8 %).

I de samlede data fra EURIDIS og ADONIS samt i de individuelle studiene, forlenget dronedaron konsekvent tiden til første AF/AFL (primære endepunkt). Sammenlignet med placebo ble risiko for første tilbakefall av AF/AFL under den 12-måneders lange studieperioden redusert med 25 % (p = 0,00007). Median tid fra randomisering til første nye anfall av AF/AFL i dronedarongruppen var 116 dager, dvs. 2,2 ganger lenger enn i placebogruppen (53 dager).

DIONYSOS-studien sammenlignet effekt og sikkerhet av dronedaron (400 mg to ganger daglig) versus amiodaron (600 mg daglig i 28 dager, deretter 200 mg daglig) over 6 måneder. Totalt 504 pasienter med dokumentert AF ble randomisert, 249 fikk dronedaron og 255 amiodaron. Pasientene var i alderen 28 til 90 år, 49 % var over 65 år. Forekomsten av det primære effektendepunkt, definert som første nye anfall av AF eller tidlig avslutning av studiemedisin på grunn av bivirkninger eller manglende effekt ved 12 måneder, var 75 % i dronedarongruppen og 59 % i amiodarongruppen (hazardratio = 1,59, log-rank p-verdi <0,0001). Forekomst av nye anfall var 63,5 % hhv. 42 %. Nye anfall av AF (inkludert mangel av konvertering) var hyppigere i dronedarongruppen, mens prematur avslutning av studiemedisin pga. bivirkninger var hyppigere i amiodarongruppen. Insidensen av sikkerhetshovedendepunktet, definert som tidlig avslutning av studiemedisin som følge av spesifikke bivirkninger i tyreoidea, lever, lunger, nerver, hud, øye eller gastrointestinaltraktus, var redusert med 20 % i dronedarongruppen sammenlignet med amiodarongruppen (p = 0,129). Denne reduksjonen var et resultat av signifikant lavere forekomst av bivirkninger i tyreoidea og nevrologiske bivirkninger, samt en trend mot færre bivirkninger i hud og øye, samt tidlig avslutning av studiemedisin sammenlignet med amiodarongruppen.
Økt forekomst av gastrointestinale hendelser, i hovedsak diaré, ble sett i dronedarongruppen (12,9 % versus 5,1 %).

*Pasienter med symptomer på hjertesvikt ved hvile eller ved minimal fysisk anstrengelse foregående måned, eller som ble innlagt for hjertesvikt foregående måned.*
ANDROMEDA-studien ble gjennomført med 627 pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon innlagt med ny eller forverret hjertesvikt som hadde hatt minst en episode med kortpustethet ved hvile eller ved lett fysisk anstrengelse (tilsvarende NYHA-klasse III eller IV) eller paroksysmal nattlig dyspné måneden før innleggelse. Pasientene var i alderen 27 til 96 år, 68 % var over 65 år. Studien ble stoppet tidlig fordi det var flere dødsfall i dronedarongruppen [n = 25 versus 12 (placebo), p = 0,027] (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pasienter med permanent atrieflimmer*
PALLAS-studien var en randomisert, placebokontrollert studie der den kliniske fordelen av dronedaron 400 mg to ganger daglig i tillegg til standardterapi hos pasienter med permanent atrieflimmer og tilleggsrisikofaktorer (pasienter med kongestiv hjertesvikt ~ 69 %, koronar hjertesykdom ~ 41 %, tidligere slag eller TIA ~ 27 %, LVEF ≤ 40 % ~ 20,7 % og pasienter ≥ 75 år med hypertensjon og diabetes ~ 18 %) ble undersøkt. Studien ble stoppet tidligere enn planlagt etter randomisering av 3149 pasienter (placebo = 1577, dronedaron = 1572) pga. signifikant økt hjertesvikt [placebo = 33; dronedaron = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)]; slag [placebo = 8; dronedaron = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] og kardiovaskulær død [placebo = 6; dronedaron = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (se pkt. 4.3 og 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral, ikke-fastende administrering er dronedaron godt absorbert (minst 70 %). På grunn av presystemisk first-pass metabolisme, er den absolutte biotilgjengeligheten av dronedaron (tatt med mat) 15 %. Samtidig inntak av mat øker biotilgjengeligheten av dronedaron i gjennomsnittlig 2 til 4 ganger. Etter ikke-fastende administrering nås høyeste plasmakonsentrasjon av dronedaron og den aktive hovedmetabolitten (N-debutyl-metabolitt) innen 3 til 6 timer. Etter gjentatte administreringer av 400 mg to ganger daglig, nås steady-state innen 4-8 dagers behandling, og gjennomsnittlig akkumuleringsratio for dronedaron varierer fra 2,6 til 4,5. Gjennomsnittlig $C_{maks}$ ved steady-state er 84-147 ng/ml for dronedaron og lignende for hoved N-debutyl-metabolitten. Farmakokinetikken for

dronedaron og dens N-debutyl-metabolitt avviker begge moderat fra doseproporsjonalitet: en 2-ganger økning i dose fører til en omtrent 2,5 til 3 ganger økning av $C_{maks}$ og AUC.

Distribusjon

Bindingen til plasmaprotein *in vitro* av dronedaron og dens N-debutyl-metabolitt er henholdsvis 99,7 % og 98,5 % og er ikke mettet. Begge forbindelser binder i hovedsak til albumin. Etter intravenøs administrering varierer distribusjonsvolumet ved steady-state (Vss) fra 1200 til 1400 L.

Biotransformasjon

Dronedaron metaboliseres i høy grad, hovedsaklig av CYP3A4 (se pkt. 4.5). Den viktigste metabolismeveien inkluderer N-debutylering for dannelse av den viktigste sirkulerende aktive metabolitten og følges av oksidering, oksidativ deaminering og danner den inaktive propansyremetabolitten, etterfulgt av oksidering og direkte oksidering. Monoaminoksidaser bidrar delvis til metabolismen av dronedarons aktive metabolitt (se pkt. 4.5).
N-debutyl-metabolitten har farmakodynamisk aktivitet, men er 3 til 10 ganger mindre potent enn dronedaron. Denne metabolitten bidrar til den farmakologiske aktiviteten av dronedaron i mennesker.

Eliminasjon

Etter oral administrering utskilles omtrent 6 % av merket dose i urin, først og fremst som metabolitter (ingen uforandret forbindelse utskilt i urin) og 84 % skilles ut i feces, først om fremst som metabolitter. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av dronedaron mellom 130 til 150 L/t. Den terminale halveringstiden for dronedaron er rundt 25-30 timer og for dets N-debutyl-metabolitt rundt 20-25 timer. Dronedaron og dets metabolitt er fullstendig eliminert fra plasma innen 2 uker etter avsluttet behandling med 400 mg to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper

Farmakokinetikken til dronedaron hos pasienter med AF er lik den i friske personer. Kjønn, alder og vekt er faktorer som påvirker farmakokinetikken til dronedaron. Hver av disse faktorer har en begrenset påvirkning på dronedaron.

*Kjønn*
Hos kvinner er eksponering av dronedaron og dens N-debutyl-metabolitt gjennomsnittlig 1,3 til 1,9 ganger høyere enn hos mannlige pasienter.

*Eldre*
Av totalantallet personer i kliniske studier av dronedaron var 73 % 65 år eller eldre og 34 % var 75 år og eldre. Hos pasienter 65 år og eldre er dronedaroneksponeringen 23 % høyere sammenlignet med de under 65 år.

*Nedsatt leverfunksjon*
Hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen av ubundet dronedaron med 2 ganger. Gjennomsnittlig eksponering for N-debutyl-metabolitten minket med 47 % (se pkt. 4.2). Det er ikke vurdert hvordan alvorlig nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken til dronedaron (se pkt. 4.3).

*Nedsatt nyrefunksjon*
Hvordan nedsatt nyrefunksjon påvirker farmakokinetikken til dronedaron er ikke vurdert i spesifikke studier. Nedsatt nyrefunksjon er ikke ventet å endre farmakokinetikken til dronedaron da uforandret forbindelse ikke gjenfinnes i urin og kun omtrent 6 % av dosen skilles ut i urin som metabolitter (se pkt. 4.2).

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En *in vivo* mikronukleustest i mus og fire *in vitro*-tester viste ingen gentoksiske effekter for dronedaron.
I 2 år lange karsinogenitetsstudier (oral dosering) var den høyeste dronedarondosen administrert i 24 måneder 70 mg/kg/dag hos rotte og 300 mg/kg/dag hos mus. Funnene var økt forekomst av brystkjerteltumorer hos hunnmus, histocystiske sarkom hos mus og hemangiom i det mesenteriske lymfeknutenivå hos rotter, alt kun ved den høyeste testede dosen (tilsvarende 5 til 10 ganger terapeutisk dose hos mennesker). Hemangiomer er ikke forstadier til kreft og omdannes ikke til maligne hemangiosarkomer hos verken dyr eller mennesker. Ingen av disse observasjonene ble ansett relevante for mennesker.

I lengre toksisitetsstudier, ble det sett lett og reversibel fosfolipidose (opphopning av skumcellemakrofager) i mesenteriske lymfeknuter i hovedsak hos rotter. Denne effekten er vurdert som artsspesifikk og ikke relevant for mennesker.

Dronedaron forårsaket tydelige effekter i utvikling av embryo og foster ved høye doser hos rotter, slik som økt avstøtning etter implantasjon, redusert vekt av foster og placenta, samt ytre, viscerale og skjelett misdannelser.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

*Tablettkjerne*
Hypromellose (E464)
Maisstivelse
Krysspovidon (E1202)
Poloksamer 407
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E572)

*Drasjering*
Hypromellose (E464),
Makrogol 6000,
Titandioksid (E171),
Karnaubavoks (E903).

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

- Blisterpakninger av ugjennomsiktig PVC/aluminium i kartonger med 20, 50 og 60 filmdrasjerte tabletter.

- Perforerte endoseblisterpakninger av ugjennomsiktig PVC/aluminium i kartonger med 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/591/001 - kartonger med 20 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/591/002 - kartonger med 50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/591/003 - kartonger med 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/591/004 - kartonger med 100 x 1 filmdrasjerte tabletter

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. november 2009
Dato for siste fornyelse: 19.09.2019

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst,
D-65926 Frankfurt
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at helsepersonell som forskriver eller utleverer MULTAQ får utlevert eller har tilgang til siste versjon av preparatomtalen og MULTAQveiledning for forskrivere.
Innholdet og formatet av MULTAQ forskriverveiledning samt kommunikasjons- og distribusjonsplan, skal godkjennes av nasjonal legemiddelmyndighet i hvert land før det distribueres.

Følgende risikoer omfattes av ekstra risikominimaliseringstiltak:

- Hjertesvikt (inkludert bruk hos pasienter med ustabile hemodynamiske tilstander med nåværende eller historie med hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon, og pre-renal azotemi)
- Bruk ved permanent atrieflimmer definert som AF-varighet ≥ 6 måneder (eller ukjent varighet) og der forsøk på å gjenopprette sinusrytme ikke lenger vurderes av legen
- Pulmonal interstitiell lungesykdom (ILD)
- Hepatotoksisitet

Opplæringsmaterialet består av en forskriverveiledning for:

- Screening av pasienter før oppstart av behandling
    - Kontraindikasjon ved permanent atrieflimmer
    - Kontraindikasjon ved tidligere eller nåværende hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon (LVSD)
    - Forebygging av legemiddelinteraksjoner
    - Lever-, lunge- og renal sikkerhet ved bruk
- Kontroll av pasienter under behandlingen og seponering av dronedaron dersom nødvendig
    - EKG
    - Kliniske hjertesymptomer
    - Legemiddelinteraksjoner
    - Funksjonstester av lever, lunger, koagulering og nyrer
- Veiledning av pasienter om bruken
    - Opplæring av pasienter om symptomer
    - Oppmuntring til å melde bivirkninger

Forskriverveiledningen skal inneholde informasjon som hjelper legen til å vurdere om pasienten er aktuell for behandling med MULTAQ og om pasienten forblir innenfor preparatomtalen.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Ytterkartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

MULTAQ 400 mg filmdrasjerte tabletter
dronedaron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 400 mg dronedaron (som hydroklorid)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100x1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Frankrike

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/591/001 20 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/591/002 50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/591/003 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/591/004 100x1 filmdrasjerte tabletter

## 13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

MULTAQ 400 mg

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

## 18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blister**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

MULTAQ 400 mg tabletter
dronedaron

## 2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

## 5. ANNET

# B. PAKNINGSVEDLEGG

**Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren**

**MULTAQ 400 mg filmdrasjerte tabletter**
dronedaron

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva MULTAQ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MULTAQ
3. Hvordan du bruker MULTAQ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MULTAQ
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon


## 1. Hva MULTAQ er og hva det brukes mot

MULTAQ inneholder et virkestoff som heter dronedaron. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antiarytmika og hjelper med å regulere hjerterytmen din.

MULTAQ brukes hvis du har problemer med hjerterytmen din (hjertet ditt slår urytmisk - atrieflimmer) og hjerterytmen din har blitt normalisert av seg selv eller etter en behandling som heter hjertekonvertering.
MULTAQ hindrer tilbakefall av problemet ditt med urytmiske hjerteslag. MULTAQ brukes bare hos voksne.

Legen din vil vurdere alle tilgjengelige behandlingsalternativer før du får resept på MULTAQ.

## 2. Hva du må vite før du bruker MULTAQ

**Bruk ikke MULTAQ**
- dersom du er allergisk overfor dronedaron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du har et problem med nervene i hjertet (hjerteblokk). Hjertet ditt kan slå veldig langsomt eller du kan føle deg svimmel. Hvis du derimot har pacemaker for dette problemet, kan du likevel bruke MULTAQ,
- dersom hjertet ditt slår veldig langsomt (færre enn 50 slag i minuttet),
- dersom ditt EKG (elektrokardiogram), viser et hjerteproblem som heter ”forlenget QT korrigert intervall” (dette intervallet er mer enn 500 millisekunder),
- dersom du har en type atrieflimmer kalt permanent atrieflimmer (AF). Ved permanent AF har AF vart i lang tid (minst 6 måneder) og det har blitt bestemt at hjerterytmen ikke skal endres tilbake til normal atrierytme ved en behandling kalt hjertekonvertering.
- dersom du har ustabilt blodtrykk (blodtrykksfall) som kan føre til utilstrekkelig blodtilførsel til organene dine fra blodårene (arteriene),
- dersom du har eller har hatt et problem med at hjertet ditt ikke kan pumpe blodet rundt i kroppen så godt som det burde (en tilstand kalt hjertesvikt). Du kan ha hovne føtter eller legger, pustevansker i liggende stilling eller når du sover, eller kortpustethet under bevegelse,

- dersom mengden blod som forlater hjertet ditt når det trekker seg sammen er for lav (en tilstand kalt venstre ventrikkel dysfunksjon)
- dersom du tidligere har brukt amiodaron (et annet legemiddel mot arytmi) og opplevd lunge- eller leverproblemer
- dersom du bruker medisiner mot infeksjon (inkludert soppinfeksjon eller AIDS), allergier, hjerterytmeproblemer, depresjon, etter en transplantasjon (se avsnitt "Andre legemidler og MULTAQ". Dette gir deg flere detaljer om eksakt hvilke legemidler du ikke kan bruke sammen med MULTAQ),
- dersom du har alvorlige leverproblemer,
- dersom du har alvorlige nyreproblemer,
- dersom du bruker dabigatran (se avsnitt «Andre legemidler og MULTAQ» nedenfor).

Hvis noe av det over gjelder deg, skal du ikke bruke MULTAQ.

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege eller apotek før du bruker MULTAQ dersom:
- du har problem med lite kalium eller magnesium i blodet. Dette problemet skal det gjøres noe med før du starter opp med MULTAQ
- du er over 75 år
- du har en sykdom der blodåren som forsyner hjertemuskelen med blod har blitt hard og trang (koronar arteriesykdom)

Når du tar MULTAQ må du kontakte legen din dersom
- din atrieflimmer blir permanent mens du bruker MULTAQ. Da skal behandlingen med MULTAQ avsluttes.
- du har opphovnede føtter eller ben, tungt for å puste når du ligger eller sover, andpustenhet når du beveger deg, eller vektøkning (tegn og symptomer på hjertesvikt).
- Kontakt legen din straks dersom du utvikler noen av disse tegnene eller symptomene på leverproblemer: smerte eller ubehag i mageregionen, tap av appetitt, kvalme, oppkast, gulfarget hud eller gulfarge på det hvite i øyet (gulsott), uvanlig mørk urin, utmattelse (spesielt sammen med andre symptomer i listen ovenfor), kløe.
- du blir andpusten eller har ikke-produktiv hoste (tørrhoste). Legen din vil da sjekke lungene dine.

Dersom dette gjelder deg (eller du ikke er sikker), vennligst snakk med legen din eller apotek før du tar MULTAQ.

**Hjerte-, lunge- og blodprøver**
Når du bruker MULTAQ er det mulig legen din utfører tester for å sjekke din medisinske tilstand og hvordan medisinen virker på deg.
- Legen din kan undersøke hjertets elektriske aktivitet ved hjelp av EKG (elektrokardiogram).
- Legen kommer til å ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen din før du begynner å ta MULTAQ og underveis i behandlingen.
- Dersom du bruker blodfortynnende legemidler som f.eks. warfarin vil legen ta en blodprøve som kalles INR for å sjekke virkningen av legemidlet.
- Legen din kan også ta andre blodprøver. Resultatene av en av disse blodprøvene som sjekker nyrefunksjon (mengden kreatinin i blod) kan endres av MULTAQ. Legen din vil ta høyde for dette når dine blodnivåer blir vurdert og vil bruke en annen referanse for den "normale" verdien av kreatinin i blod.
- Legen kan også undersøke lungefunksjonen din.

I noen tilfeller kan det være nødvendig å avbryte behandlingen med MULTAQ.
Vennligst fortell alle andre som undersøker blodet ditt at du bruker MULTAQ.

**Barn og ungdom**
MULTAQ er ikke anbefalt hos barn og ungdom under 18 år.

**Andre legemidler og MULTAQ**
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Legen din kan anbefale deg å bruke et blodfortynnende legemiddel i henhold til din sykdom.

MULTAQ og noen andre medisiner kan påvirke hverandre og sammen gi alvorlige bivirkninger. Legen din kan forandre dosen på andre medisiner du tar.

Du må ikke ta noe av det følgende samtidig med MULTAQ:
- andre medisiner brukt for å kontrollere uregelmessige eller hurtige hjerteslag som flekainid, propafenon, kinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron,
- noen medisiner mot soppinfeksjoner, slik som ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol eller posakonazol,
- noen medisiner som heter trisykliske antidepressiva og brukes mot depresjon,
- noen beroligende medisiner som heter fenotiaziner,
- bepridil mot brystsmerter forårsaket av hjertesykdom
- telitromycin, erytromycin eller klaritromycin (antibiotika mot infeksjoner),
- terfenadin (legemiddel mot allergier),
- nefazodon (legemiddel mot depresjon),
- cisaprid (legemiddel mot oppstøt av mat og syre fra magen til munnen),
- ritonavir (legemiddel mot AIDS-infeksjon),
- dabigatran (legemiddel som forebygger blodpropp).

Informer lege eller apotek om du bruker noen av de følgende medisinene:
- andre medisiner mot høyt blodtrykk, mot brystsmerter forårsaket av hjertesykdom, eller andre hjerteproblemer, slik som verapamil, diltiazem, nifedipin, metoprolol, propranolol eller digoksin
- noen medisiner som reduserer kolesterol i blodet (som simvastatin, lovastatin, atorvastatin, eller rosuvastatin),
- noen medisiner mot epilepsi som heter fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin,
- noen legemidler mot blodpropp, slik som warfarin, rivaroksaban, edoksaban og apiksaban,
- sirolimus, takrolimus, everolimus og cyklosporin (brukes etter en transplantasjon),
- johannesurt – naturlegemiddel mot depresjon
- rifampicin – mot tuberkulose.

**Inntak av MULTAQ sammen med mat og drikke**
Drikk ikke grapefruktjuice mens du bruker MULTAQ. Det kan øke mengden av dronedaron i blodet ditt og øke risikoen for at du får bivirkinger.

**Graviditet og amming**
Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- MULTAQ er ikke anbefalt hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.
- Ta ikke MULTAQ hvis du er en fertil kvinne og ikke bruker sikker prevensjon.
- Hvis du blir gravid mens du bruker MULTAQ skal du umiddelbart slutte med tablettene og ta kontakt med legen din.
- Det er ikke kjent om MULTAQ går over i morsmelk. Du må i samråd med lege avgjøre om du skal ta MULTAQ eller om du skal amme. Du skal ikke gjøre begge deler.

**Kjøring og bruk av maskiner**
MULTAQ påvirker vanligvis ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan imidlertid bli påvirket hvis du får bivirkninger som f.eks. tretthet.

**MULTAQ inneholder laktose**
Laktose er en type sukker. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

## 3. Hvordan du bruker MULTAQ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.
Behandling med MULTAQ vil følges opp av en lege som har erfaring med behandling av hjertesykdom.

Hvis du skal bytte fra amiodaron (en annen medisin mot uregelmessig hjerterytme) til MULTAQ kan legen din gi deg spesielle anbefalinger, for eksempel at du skal ta en pause med amiodaron før du bytter. Fortell legen din om alle legemidlene du bruker.

**Hvor mye du skal ta**
Den vanlige doseringen er en 400 mg tablett to ganger hver dag. Ta:
- en tablett til frokost og
- en tablett til kveldsmat

Snakk med legen din eller apotek hvis du mener medisinen din er for sterk eller for svak.

**Hvordan du tar medisinen**
Svelg tabletten hel med drikke under et måltid. Tabletten kan ikke deles opp i like doser.

**Dersom du tar for mye av MULTAQ**
Ta umiddelbart kontakt med legen din eller nærmeste legevakt eller sykehus. Ta tablettesken med deg.

**Dersom du har glemt å ta MULTAQ**
Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Ta neste dose når du normalt skal ta den.

**Dersom du avbryter behandling med MULTAQ**
Ikke slutt å ta denne medisinen uten først å snakke med legen din eller apotek.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er blitt rapportert med dette legemidlet:

**Snakk med lege straks dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan kanskje få behov for akutt medisinsk hjelp.**

**Svært vanlige** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)
- Problem med at hjertet ikke pumper blodet rundt i kroppen så effektivt som det burde (hjertesvikt med stuvning). I kliniske studier ble denne bivirkningen sett med sammenlignbar hyppighet hos pasienter som fikk MULTAQ og hos pasienter som fikk placebo. Tegn på dette inkluderer hovne føtter eller ben, tungt for å puste når du ligger eller sover, andpustenhet når du beveger deg, eller vektøkning.

**Vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)
- Alvorlig diaré eller oppkast siden det kan føre til nyreproblemer
- Langsomme hjerteslag

**Uvanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)
- Betennelse i lungene (inkludert arrdannelse og fortykning av lungene). Tegn på dette inkluderer andpustenhet eller ikke-produktiv hoste.

**Sjeldne** (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer)
- Leverproblemer inkludert livstruende leversvikt. Tegn på dette inkluderer smerte eller ubehag i mageregionen, tap av appetitt, kvalme, oppkast, gulfarget hud eller gulfarge på det hvite i øyet (gulsott), uvanlig mørk urin, fatigue (utmattelse, spesielt sammen med andre symptomer i listen ovenfor), kløe.
- Allergiske reaksjoner, inkludert opphovning av ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg.

**Andre bivirkninger inkluderer:**
**Svært vanlige**
- endrede resultater av en blodprøve: mengden av kreatinin i blodet ditt,
- forandringer i EKG (elektrokardiogram) som heter forlenget QTc Bazett.

**Vanlige**
- problemer med fordøyelsessystemet, slik som fordøyelsesbesvær, diaré, kvalme, oppkast eller buksmerter,
- tretthet,
- hudproblemer som utslett eller kløe,
- endrede resultater i blodprøvene som tas for å kontrollere leverfunksjonen din.

**Uvanlige**
- Andre hudproblemer som rødhet i hud eller eksem (rødhet, kløe, brennende følelse eller blemmer),
- huden din blir mer følsom for sol,
- smaksforandringer.

**Sjeldne**
- Tap av smakssans.
- Betennelse i blodårer (vaskulitt, inkludert leukocytoklastisk vaskulitt).

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer MULTAQ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesiell oppbevaring.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse (se avsnitt 6).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av MULTAQ**
- Virkestoff er dronedaron.
  Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg dronedaron (som hydroklorid).
- De andre innholdsstoffene i tablettkjernen er hypromellose (E464), maisstivelse, krysspovidon (E1202), poloksamer 407, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 MULTAQ inneholder laktose), kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (E572).
- De andre innholdsstoffene i tablettens drasjering er hypromellose (E464), makrogol 6000, titandioksid (E171), karnaubavoks (E903).

**Hvordan MULTAQ ser ut og innholdet i pakningen**
MULTAQ er en hvit, oval, filmdrasjert tablett med en preget dobbel bølge på en side og "4142" på den andre siden.

MULTAQ filmdrasjerte tabletter kommer i esker á 20, 50, 60 tabletter i ugjennomsiktig PVC og aluminiumblisterpakninger og i 100x1 tabletter i perforerte endoseblisterpakninger av PVC og aluminium.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

**Tilvirker**
Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave,
F-33565 Carbon Blanc cedex
Frankrike

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst,
D-65926 Frankfurt
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

**Lietuva**
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

**France**
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

**Italia**
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

**Malta**
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

**România**
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**
**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.