

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

MULTAQ 400 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 400 mg dronedaron (som hydroklorid).

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller även 41,65 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita, avlånga tabletter, märkta med en dubbel våg på ena sidan och "4142" på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

MULTAQ är indicerat för bibehållande av sinusrytm efter framgångsrik konvertering hos vuxna, kliniskt stabila patienter med paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer. Beroende på säkerhetsprofilen (se avsnitt 4.3 och 4.4), bör MULTAQ endast förskrivas efter det att alternativa behandlingsmetoder har övervägts. MULTAQ får inte ges till patienter med systolisk vänsterkammardysfunktion eller till patienter med tidigare eller pågående episoder av hjärtsvikt.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med MULTAQ ska endast initieras och övervakas av en specialist (se avsnitt 4.4).

Behandling med dronedaron kan påbörjas polikliniskt.

Behandling med klass I eller III antiarytmika (såsom flekainid, propafenon, kinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron) måste avslutas innan behandling med dronedaron påbörjas.

Informationen om optimalt val av tidpunkt för byte från amiodaron till dronedaron är begränsad. Det bör beaktas att amiodarons effekter kan kvarstå under lång tid efter avslutad behandling på grund av den långa halveringstiden. Om ett byte blir aktuellt ska detta ske under övervakning av en specialist (se avsnitt 4.3 och 5.1).

### Dosering

Rekommenderad dosering är 400 mg två gånger dagligen hos vuxna. Dosen ska tas som

- en tablett i anslutning till frukostmålet och
- en tablett i anslutning till kvällsmåltiden.

Grapefruktjuice bör inte kombineras med dronedaron (se avsnitt 4.5).

Om en dos glöms bort ska patienten ta nästa dos vid nästa ordinarie doseringstillfälle. Dosen ska inte dubbleras.

### Särskilda patientgrupper

## Äldre

Behandlingseffekt och säkerhet var jämförbara hos äldre patienter, utan andra kardiovaskulära sjukdomar, och yngre patienter. Hos patienter  $\geq 75$  år bör kliniska tecken på hjärtsvikt och EKG övervakas regelbundet när komorbiditet föreligger (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1). I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga sågs att plasmaexponeringen ökade hos äldre kvinnor men trots detta anses inte dosjustering nödvändig för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

## Nedsatt leverfunktion

Dronedaron är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion på grund av avsaknad av data (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ingen dosjustering krävs för patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

## Nedsatt njurfunktion

Dronedaron är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) (se avsnitt 4.3). Dosjustering är inte nödvändig hos andra patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

## Pediatrik population

Säkerhet och effekt för MULTAQ för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringssätt

Skall sväljas.

Tabletterna bör sväljas hela tillsammans med ett glas vatten i samband med måltid. Tabletten kan inte delas i lika stora doser.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- AV-block II eller III, komplett grenblock, distalt block, sinusknutedysfunktion samt andra överledningsrubbingar på förmaksnivå (förutom till patienter med fungerande pacemaker)
- Bradykardi  $< 50$  slag per minut
- Permanent förmaksflimmer som pågått 6 månader eller längre (eller med okänd duration) och där försök att återställa sinusrytmen inte längre bedöms vara aktuella
- Patienter med instabil hemodynamik
- Anamnes på tidigare eller pågående hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion
- Patienter med lever- eller lungtoxicitet relaterad till tidigare användning av amiodaron
- Samtidig behandling med potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmare, såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon och ritonavir (se avsnitt 4.5)
- Läkemedel som inducerar torsades de pointes såsom fentiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliska antidepressiva, terfenadin och vissa orala makrolider (såsom erytromycin) samt klass I och III antiarytmika (se avsnitt 4.5)
- Korrigerad (Bazetts korrektion) QT-tid (QTc)  $\geq 500$  millisekunder
- Gravt nedsatt leverfunktion
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min)
- Samtidig behandling med dabigatran

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Noggrann uppföljning under administreringen av dronedaron rekommenderas genom regelbunden utvärdering av hjärt-, lever- och lungfunktionen (se nedan). Vid återfall i förmaksflimmer bör avslutande av behandlingen med dronedaron övervägas.

Behandling med dronedaron bör avslutas om patienten utvecklar något av de tillstånd som kan leda till en kontraindikation, vilka nämns i avsnitt 4.3.

Övervakning av samtidig behandling med andra läkemedel såsom digoxin och antikoagulantia är nödvändig.

#### Patienter som utvecklar permanent förmaksflimmer under behandlingen

En klinisk studie, hos patienter med permanent förmaksflimmer (förmaksflimmer som pågått i minst 6 månader) och kardiovaskulära riskfaktorer, avbröts i förtid på grund av fler fall av kardiovaskulär död, stroke och hjärtsvikt hos patienter som behandlades med dronedaron (se avsnitt 5.1). Det rekommenderas att EKG utförs periodiskt, åtminstone var sjätte månad. Om patienter som behandlas med dronedaron utvecklar permanent förmaksflimmer, bör behandlingen med dronedaron avbrytas.

#### Patienter med en anamnes på tidigare eller pågående hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion

Dronedaron är kontraindicerat hos patienter med instabil hemodynamik, anamnes på tidigare eller pågående hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter ska utvärderas noggrant avseende symtom på hjärtsvikt. Spontana rapporter om nytillkommen eller försämrad hjärtsvikt under behandling med dronedaron har förekommit.

Patienterna bör uppmanas att rådfråga läkare om de utvecklar eller upplever tecken eller symtom på hjärtsvikt, såsom viktuppgång, dekliva ödem eller ökad dyspné. Om hjärtsvikt utvecklas bör behandlingen med dronedaron avslutas.

Patienter bör följas upp under behandlingen avseende utveckling av systolisk vänsterkammardysfunktion. Om en systolisk vänsterkammardysfunktion utvecklas, bör behandlingen med dronedaron avbrytas.

#### Patienter med kranskärslssjukdom

Hos patienter med kranskärslssjukdom bör kliniska tecken på hjärtsvikt och EKG regelbundet övervakas för att upptäcka tidiga tecken på hjärtsvikt. I riktlinjerna för ESC och ACC/AHA/HRS har dronedaron en klass IA-rekommendation hos patienter med paroxysmalt/persisterande förmaksflimmer och kranskärslssjukdom.

#### Äldre

Hos äldre patienter  $\geq 75$  år med multipel komorbiditet bör kliniska tecken på hjärtsvikt och EKG övervakas regelbundet (se avsnitt 4.2 och 5.1).

#### Leverskada

Hepatocellulär leverskada, inkluderande fall av livshotande akut leversvikt, har rapporterats hos patienter sedan dronedarons introduktion på marknaden. Leverfunktionsprover bör tas innan behandling med dronedaron påbörjas, sedan efter en vecka respektive en månad efter påbörjad behandling och därefter en gång per månad i sex månader samt efter nio respektive tolv månaders behandling och därefter intermittent.

Om en ALAT-stegring (alaninaminotransferas) motsvarande minst en tredubbling av den övre referensnivån uppmäts ska provtagningen upprepas inom 48 till 72 timmar. Om ALAT-stegringen kvarstår skall behandlingen avbrytas. Lämplig utredning och noggrann uppföljning av patienterna bör fortsätta till dess att ALAT-nivåerna har normaliserats.

Patienterna ska omedelbart rapportera alla symtom på potentiell leverskada (såsom nyligen uppkommen ihållande buksmärta, anorexi, illamående, kräkningar, feber, sjukdomskänsla, trötthet, gulst, mörk urin eller klåda) till sin läkare.

### Handläggning vid plasmakreatininstegring

En ökning av plasmakreatininvärdet (genomsnittlig ökning med 10 µmol/l) har observerats vid behandling med dronedaron 400 mg två gånger dagligen både hos friska försökspersoner och hos patienter. Hos de flesta patienter inträffar denna ökning tidigt efter behandlingsstart och når ett platåvärde efter sju dagar. Kreatinin i plasma bör bestämmas innan påbörjad behandling och sju dagar efter påbörjad dronedaronbehandling. Om en ökning av kreatinin observeras, bör serumkreatinin bestämmas på nytt efter ytterligare sju dagar. Om ingen ytterligare ökning av kreatininvärdet observeras, bör detta platåvärde användas som nytt utgångsvärde. En sådan stegring kan förväntas vid dronedaronbehandling. Om serumkreatininvärdet fortsätter att stiga, bör ytterligare undersökningar och avbrytande av behandling övervägas.

En ökning av kreatinin bör inte nödvändigtvis föranleda avbrott i behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister (ARB).

Större öknningar av kreatininvärdet efter insättning av dronedaron, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. I vissa fall rapporterades även en ökning av ureanivåerna i blodet möjligen beroende på hypoperfusion sekundärt till utveckling av hjärtsvikt (prerenal azotemi). I dessa fall ska dronedaronbehandlingen avbrytas (se avsnitten 4.3 och 4.4). Det rekommenderas att njurfunktionen monitoreras regelbundet och att ytterligare undersökningar övervägs vid behov.

### Elektrolytrubbningar

Eftersom antiarytmika kan vara ineffektiva eller arytmogena hos patienter med hypokalemi, bör kalium- eller magnesiumbrist korrigeras före påbörjande av och under behandling med dronedaron.

### QT-förlängning

Dronedarens farmakologiska effekt kan medföra en måttlig QTc (Bazett) förlängning (i storleksordningen 10 ms) på grund av förlängd repolarisering. Dessa förändringar är kopplade till dronedarens terapeutiska effekt och är inte ett uttryck för toxicitet. Uppföljning, inklusive EKG, rekommenderas under behandlingen. Vid QTc (Bazett)  $\geq 500$  ms skall dronedaronbehandlingen avslutas (se avsnitt 4.3).

Enligt klinisk erfarenhet har dronedaron låg proarytmisk effekt och minskad arytmidöd har visats i ATHENA-studien (se avsnitt 5.1).

Proarytmiska effekter kan dock uppträda i vissa situationer såsom vid samtidig behandling med proarytmiskt verkande läkemedel och/eller elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Fall av interstitiell lungsjukdom inkluderande pneumonit och pulmonell fibros har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. Debut av dyspné och improduktiv hosta kan vara tecken på lungtoxicitet och patienterna bör bli föremål för noggrann klinisk utvärdering. Om lungtoxicitet bekräftas bör behandlingen avbrytas.

### Interaktioner (se avsnitt 4.5)

#### *Digoxin*

Administrering av dronedaron till patienter som behandlas med digoxin leder till en ökning av plasmakoncentrationen av digoxin och kan framkalla symptom och tecken på digoxintoxicitet. Klinisk utvärdering, EKG-kontroll och bestämning av digoxinkoncentrationen rekommenderas och digoxindosen bör halveras. En synergistisk effekt på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning kan också inträffa.

#### *Betablockerare och kalciumantagonister*

Samtidig behandling med betablockerare eller kalciumantagonister med negativt kronotropa effekter i sinus- och atrioventrikulärknutan bör ske med försiktighet. Behandling med sådana läkemedel bör inledas med låga doser och upptitrering ske endast efter EKG-kontroll. Hos patienter som redan står på

kalciumantagonister eller betablockerare vid påbörjande av dronedaronbehandling, bör EKG registreras och dosen justeras om nödvändigt.

*Vitamin K-antagonister* Patienter bör vara adekvat behandlade med antikoagulantia enligt kliniska riktlinjer för behandling av förmaksflimmer. PK (INR) bör följas noggrant efter insättning av dronedaron hos patienter som tar vitamin K-antagonister enligt respektive läkemedels produktinformation.

#### *Potenta inducerare av CYP 3A4*

Samtidig tillförsel av potenta inducerare av CYP 3A4 såsom rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesört rekommenderas inte.

#### *Statiner*

Statiner bör användas med försiktighet. Lägre startdos och underhållsdos av statiner bör övervägas och patienterna bör övervakas med avseende på kliniska symtom på muskulär toxicitet.

#### *Grapefruktjuice*

Patienterna bör uppmanas att undvika *grapefruktjuice* under dronedaronbehandlingen.

#### Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Dronedaron metaboliseras främst av CYP 3A4 (se avsnitt 5.2). Hämmare och inducerare av CYP 3A4 har därför potential att interagera med dronedaron.

Dronedaron är en måttlig hämmare av CYP 3A4, en mild hämmare av CYP 2D6 och en potent hämmare av P-glykoprotein. Dronedaron har därför potential att interagera med läkemedel som är substrat för P-glykoprotein, CYP 3A4 och CYP 2D6. Dronedaron och/eller dess metaboliter har även visats hämma transportproteiner av organiska anjontransportörer (OAT), organiska anjontransportpolyptider (OATP) och organiska katjontransportörer (OCT) *in vitro*. Dronedaron har ingen signifikant potential till att hämma CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 och CYP 2B6. En potentiell farmakodynamisk interaktion kan också förväntas vid samtidig behandling med betablockerare, kalciumantagonister och digitalis.

#### Läkemedel som inducerar torsades de pointes

Läkemedel som inducerar torsades de pointes såsom fentiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliska antidepressiva, vissa orala makrolider (såsom erytromycin), terfenadin och klass I och III antiarytmika är kontraindicerade på grund av potentiell risk för proarytmi (se avsnitt 4.3). Hos patienter som redan tar betablockerare vid tidpunkten för dronedaroninitiering bör ett EKG utföras och dosen av betablockerare bör justeras vid behov (se avsnitt 4.4).

Klinisk, EKG och biologisk övervakning rekommenderas, och digoxindosen bör halveras (se avsnitt 4.4)

#### Effekter av andra läkemedel på dronedaron

##### *Potenta CYP 3A4-hämmare*

Upprepade doser av ketokonazol 200 mg dagligen resulterade i en 17-faldig ökning av plasmakoncentrationen av dronedaron. Samtidig behandling med ketokonazol samt andra potenta CYP 3A4-hämmare såsom itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir, telitromycin, klaritromycin eller nefazodon är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

##### *Måttliga/svaga CYP 3A4-hämmare*

### Erytromycin

Erytromycin, en oral makrolid, kan inducera torsades de pointes och är som sådan kontraindicerad vid samtidig behandling med MULTAQ (se avsnitt 4.3). Upprepade doser av erytromycin (500 mg tre gånger dagligen i 10 dagar) resulterade i en 3,8-faldig ökning av plasmakoncentrationen av dronedaron vid steady-state.

### Kalciumantagonister

Kalciumantagonister (diltiazem och verapamil) är substrat och/eller måttliga hämmare av CYP 3A4. Verapamil och diltiazem har dessutom på grund av sina hjärtfrekvenssänkande egenskaper potential att interagera med dronedaron farmakodynamiskt.

Upprepade doser av diltiazem (240 mg två gånger dagligen), verapamil (240 mg en gång dagligen) och nifedipin (20 mg två gånger dagligen) resulterade i en ökning av plasmakoncentrationen av dronedaron (1,7-, 1,4- och 1,2-faldig ökning).

Plasmakoncentrationen för kalciumantagonister ökar även av dronedaron (400 mg två gånger dagligen) (verapamil med 1,4-faldig ökning och nisoldipin med 1,5-faldig ökning). I kliniska studier fick 13% av patienterna kalciumantagonister samtidigt med dronedaron. Det noterades ingen ökad risk för hypotension, bradykardi eller hjärtsvikt.

Kalciumantagonister med depressiv effekt på sinus- och atrioventrikulärknutan, såsom verapamil och diltiazem, bör generellt användas med försiktighet tillsammans med dronedaron, på grund av den farmakokinetiska interaktionen och möjlig farmakodynamisk interaktion. Dessa läkemedel bör initieras i låg dos och upptitrering bör ske endast efter EKG-bedömning. Hos patienter som redan står på kalciumantagonister vid initiering av dronedaronbehandling, bör EKG registreras och kalciumantagonistdoseringen bör justeras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

### Andra måttliga/svaga CYP 3A4-hämmare

Andra måttliga CYP 3A4-hämmare ökar troligen också plasmakoncentrationen av dronedaron.

### CYP 3A4-inducerare

Rifampicin (600 mg en gång dagligen) minskade plasmakoncentrationen av dronedaron med 80% men orsakade ingen större förändring avseende koncentrationen av dess aktiva metabolit. Samtidig behandling med rifampicin och andra potenta CYP 3A4-inducerare såsom fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesört rekommenderas inte eftersom de minskar plasmakoncentrationen av dronedaron.

### MAO-hämmare

I en *in vitro* studie bidrog monoaminoxidas (MAO) till metabolismen av den aktiva metaboliten av dronedaron. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Effekt av dronedaron på andra läkemedel

#### *Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4*

### Dabigatran

När dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen administrerades tillsammans med dronedaron 400 mg två gånger dagligen, ökades AUC<sub>0-24</sub> och C<sub>max</sub> för dabigatran med 100% respektive 70%. Inga kliniska data finns tillgängliga angående samtidig administrering av dessa läkemedel hos patienter med förmaksflimmer. Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

### Statiner

Dronedaron kan öka plasmakoncentrationen av statiner som är substrat för CYP 3A4 och/eller P-glykoprotein. Dronedaron (400 mg två gånger dagligen) ökade plasmakoncentrationen av simvastatin och simvastatinsyra fyrfaldigt respektive tvåfaldigt. Det kan antas att dronedaron också kan öka plasmakoncentrationen av lovastatin i samma utsträckning som simvastatinsyra. Det förelåg en svag interaktion mellan dronedaron och atorvastatin (vilket resulterade i en genomsnittlig 1,7-faldig ökning av plasmakoncentrationen av atorvastatin). Det förelåg en svag interaktion mellan dronedaron och

statiner transporterade av organiska anjontransportpolypeptider (OATP), såsom rosuvastatin (vilket resulterade i en genomsnittlig 1,4 faldig ökning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin). I kliniska prövningar sågs inga tecken på säkerhetsproblem när dronedaron administrerades samtidigt med statiner metaboliserade av CYP 3A4. Spontana fall av rabdomyolys har emellertid rapporterats när dronedaron givits i kombination med en statin (särskilt simvastatin). Samtidig användning av statiner bör därför ske med försiktighet. Lägre startdos och underhållsdos av statiner bör övervägas enligt rekommendationer för statiner och patienterna bör övervakas med avseende på kliniska symtom på muskeltoxicitet (se avsnitt 4.4).

#### Kalciumantagonister

Interaktion av dronedaron med kalciumantagonister beskrivs ovan (se avsnitt 4.4).

#### Immunosuppressiva läkemedel

Dronedaron kan öka plasmakoncentrationerna av immunosuppressiva läkemedel (takrolimus, sirolimus, everolimus och ciklosporin). Bestämning av dessa plasmakoncentrationer och lämplig dosjustering rekommenderas vid samtidig administrering med dronedaron.

#### Orala preventivmedel

Ingen minskning av etinylestradiol och levonorgestrel observerades hos friska försökspersoner som gavs dronedaron (800 mg två gånger dagligen) tillsammans med orala preventivmedel.

#### *Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP 2D6*

##### Betablockerare

Behandling med sotalol måste avslutas innan behandling med dronedaron påbörjas (se avsnitt 4.2 och 4.3). Betablockerare som metaboliseras via CYP 2D6 kan få sin plasmakoncentration ökad av dronedaron.

Betablockerare har dessutom potential att interagera med dronedaron farmakodynamiskt. Dronedaron i dosen 800 mg dagligen ökade plasmakoncentrationen av metoprolol 1,6 gånger och plasmakoncentrationen av propranolol 1,3 gånger (dvs långt under den sexfaldiga skillnad som observerats mellan långsamma och snabba CYP 2D6-metaboliserare). I kliniska prövningar var bradykardi vanligare när dronedaron gavs i kombination med betablockerare.

Betablockerare bör användas med försiktighet tillsammans med dronedaron, på grund av den farmakokinetiska interaktionen och möjlig farmakodynamisk interaktion. Behandling med betablockerare bör påbörjas i låg dos och upptitrering ske endast efter EKG-kontroll. Hos patienter som redan står på betablockerare vid initiering av dronedaronbehandling, bör EKG registreras och betablockerardoseringen justeras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

##### Antidepressiva läkemedel

Eftersom dronedaron är en svag hämmare av CYP 2D6 hos människa kan läkemedlet förväntas interagera med antidepressiva läkemedel metaboliserade av CYP 2D6 endast i begränsad omfattning.

#### *Interaktion med läkemedel som utgör substrat för P-glykoprotein*

##### Digoxin

Dronedaron (400 mg två gånger dagligen) ökar plasmakoncentrationen av digoxin 2,5 gånger genom att hämma P-glykoproteintransporten. Digitalis har dessutom potential att interagera med dronedaron farmakodynamiskt. En synergieffekt på hjärtfrekvens och atrioventrikulär retledning är också möjlig. I kliniska studier observerades ökade nivåer av digitalis och/eller gastrointestinala biverkningar talande för digitalistoxicitet när dronedaron gavs samtidigt med digitalis.

Vid samtidig behandling bör digoxindosen halveras, serumnivåerna av digoxin kontrolleras och kliniska och EKG-mässiga tecken till digitalisförgiftning eftersöks.



### *Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4 och P-gp*

#### Rivaroxaban

Dronedaron ökar sannolikt exponeringen av rivaroxaban (ett CYP 3A4- och P-gp-substrat) och följaktligen kan samtidig användning öka risken för blödningar. Samtidig användning av rivaroxaban och dronedaron rekommenderas inte.

#### Apixaban

Dronedaron kan öka exponeringen av apixaban (ett CYP 3A4- och P-gp-substrat). Ingen dosjustering för apixaban krävs dock vid samtidig administrering med läkemedel som inte är starka hämmare av både CYP 3A4 och P-gp, såsom dronedaron.

#### Edoxaban

I in vivo-studier ökade exponeringen av edoxaban (ett CYP 3A4- och P-gp-substrat) vid administrering med dronedaron. Edoxaban-dosen bör reduceras enligt rekommendationerna för edoxaban.

### *Interaktioner med warfarin och losartan (CYP 2C9 substrat)*

#### Warfarin och andra vitamin K-antagonister

Dronedaron (600 mg två gånger dagligen) ökade serumkoncentrationerna av S-warfarin 1,2 gånger men ingen påverkan sågs på R-warfarin. En begränsad ökning av PK (INR) med 1,07 gånger observerades.

Kliniskt signifikanta INR-ökningar ( $\geq 5$ ), vanligen inom 1 vecka efter påbörjad dronedaronbehandling, har emellertid rapporterats hos patienter som tar perorala antikoagulantia. INR ska därför följas noggrant efter insättning av dronedaron hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister enligt ordination.

#### Losartan och andra Angiotensin II-receptorantagonister (ARB)

Ingen interaktion observerades mellan dronedaron och losartan. Interaktioner mellan dronedaron och andra ARB förväntas inte.

#### Interaktion med teofyllin (CYP 1A2 substrat)

Dronedaron 400 mg två gånger dagligen ökar inte plasmakoncentrationen av teofyllin vid uppnådd jämviktskoncentration.

#### Interaktion med metformin (OCT1 och OCT2 substrat)

Ingen interaktion observerades mellan dronedaron och metformin (OCT1 och OCT2 substrat).

#### Interaktion med omeprazol (CYP 2C19 substrat)

Dronedaron påverkar inte omeprazols farmakokinetik (CYP 2C19 substrat).

#### Interaktion med klopidogrel

Dronedaron påverkar inte klopidogrels och dess aktiva metabolits farmakokinetik.

#### Övrig information

Pantoprazol (40 mg en gång dagligen), ett läkemedel som ökar pH i ventrikeln och som saknar effekt på cytokrom P450 påverkade inte dronedarons farmakokinetik signifikant.

#### Grapefruktjuice (CYP3A4-hämmare)

Upprepad tillförsel av 300 ml grapefruktjuice tre gånger dagligen resulterade i en trefaldig ökning i plasmakoncentrationen av dronedaron. Patienterna bör därför uppmärksammas att undvika grapefruktjuice under dronedaronbehandling (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

## Fertila kvinnor och graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av dronedaron hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). MULTAQ rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

## Amning

Det är okänt om dronedaron och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att dronedaron och dess metaboliter utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med MULTAQ efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Dronedaron har inte visats påverka fertiliteten i djurstudier.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

MULTAQ har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Däremot kan förmågan att köra bil och använda maskiner påverkas av biverkningar som trötthet.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Utvärdering av patientspecifika faktorer såsom kön och ålder på biverkningsfrekvens visade att en interaktion för kön (kvinnliga patienter) förelåg för samtliga biverkningar och även för allvarliga biverkningar.

I kliniska studier avbröts behandlingen på grund av biverkningar hos 11,8% i dronedarongruppen och hos 7,7% i placebogruppen. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott med dronedaron var gastrointestinala biverkningar (3,2% av de dronedaronbehandlade patienterna jämfört med 1,8% i placebogruppen).

De vanligaste biverkningarna vid behandling med dronedaron 400 mg två gånger dagligen i de fem studierna var diarré (9%), illamående (5%), kräkningar (2%), trötthet och asteni (7%).

#### Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhetsprofilen för dronedaron i doseringen 400 mg två gånger dagligen till patienter med förmaksflimmer eller förmaksfladder baseras på fem placebokontrollerade studier, i vilka totalt 6285 patienter randomiserades (3282 patienter fick dronedaron 400 mg två gånger dagligen och 2875 fick placebo). Genomsnittlig behandlingstid i studierna var 13 månader. I ATHENA-studien var längsta uppföljningstid 30 månader. Vissa biverkningar identifierades vid uppföljningen efter marknadsintroduktion.

Biverkningarna presenteras efter organsystem.

Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1: Biverkningar**

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥1/10)	<b>Vanliga</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥1/1 000, <1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥1/10 000, <1/1 000)
<b>Immunsystemet</b>				Anafylaktiska reaktioner inklusive angioödem
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			Smakrubbingar	Smakförlust
<b>Hjärtat</b>	Hjärtsvikt (se nedan)	Bradykardi (se avsnitt 4.3 och 4.4)		
<b>Blodkärl</b>				Vaskulit inklusive leukocyto-klastisk vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och pulmonell fibros (se nedan)	
<b>Magtarmkanalen</b>		Diarré Kräkningar Illamående Buksmärtor Dyspepsi		
<b>Lever och gallvägar</b>		Avvikande leverfunktionsvärden		Hepatocellulär leverskada, inklusive livshotande akut leversvikt (se avsnitt 4.4)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag (inklusive generaliserade, makulösa, makulopapulösa) Klåda (pruritus)	Erytem (inklusive erytem och erytematösa utslag) Eksem Fotosensitivitetsreaktioner Allergisk dermatit Dermatit	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet Asteni		
<b>Undersökningar</b>	Stegring av kreatinin i blodet*  Förlängd QTc (Bazett) #			

\*  $\geq 10\%$  fem dagar efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4)  
#  $>450$  ms hos män,  $>470$  ms hos kvinnor (se avsnitt 4.4)

### Beskrivning av några utvalda biverkningar

#### *Hjärtsvikt*

I de fem placebokontrollerade studierna förekom hjärtsvikt i dronedarongruppen i frekvenser jämförbara med placebo (mycket vanlig, 11,2% jämfört med 10,9%). Denna frekvens bör sättas i relation till den underliggande ökade frekvens av hjärtsvikt hos patienter med förmaksflimmer. Fall av hjärtsvikt vid samtidig behandling med dronedaron har också rapporterats från klinisk användning (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.4).

#### *Interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och pulmonell fibros*

I de fem placebokontrollerade studierna förekom pulmonella händelser hos 0,6% av patienterna i dronedarongruppen jämfört med 0,8% av patienterna i placebogruppen. Fall av interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och pulmonell fibros har rapporterats efter lansering (ökad frekvens). Ett antal patienter hade tidigare exponerats för amiodaron (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Vid överdosering, övervaka patientens hjärtrytm och blodtryck. Behandlingen ska vara stödjande och baserad på symtom.

Det är inte känt om dronedaron och/eller dess metaboliter kan avlägsnas genom dialys (hemodialys, peritonealdialys eller hemofiltration).

Det finns ingen specifik antidot tillgänglig. Vid överdosering bör behandlingen vara understödjande och symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: hjärtbehandling, antiarytmika, klass III, ATC-kod: C01BD07

#### Verkningsmekanism

Hos djur förebygger dronedaron förmaksflimmer eller återställer normal sinusrytm beroende på vilken modell som används. Även kammartakykardi och kammarflimmer förebyggs i flera djurmodeller. Dessa effekter är troligen ett resultat av dronedarons elektrofysiologiska egenskaper som omfattar alla fyra Vaughan Williams-klasserna. Dronedaron är en multijonkanalblockerare som hämmar kaliumkanaler (inklusive IK (Ach), IK<sub>ur</sub>, IK<sub>r</sub>, IK<sub>s</sub>) och som därmed förlänger hjärtats aktionspotentialer och refraktärperioder (klass III). Den hämmar också natriumkanaler (klass Ib) och kalciumkanaler (klass IV). Adrenerg aktivitet motverkas på ett icke-kompetitivt sätt (klass II).

#### Farmakodynamisk effekt

Dronedaron minskar hjärtfrekvensen i djurmodeller. Den förlänger Wenckebachs cykellängd och AH-, PQ- och QT-tider, utan markant eller med endast svag inverkan på QTc-tiden och utan påverkan på

HV- och QRS-tider. Den förlänger effektiva refraktärperioder (ERP) i förmaken, atrioventrikulärknutan. Ventrikelns refraktärperiod förlängdes något. Effekterna uppvisade en minimal grad av omvänt frekvensberoende.

Dronedaron minskar arteriellt blodtryck och myokardkontraktilitet (dP/dt max) utan påverkan på vänsterkammarens ejektionsfraktion och minskar myokardiets syreförbrukning.

Dronedaron har kärlvidgande egenskaper i koronarartärer (relaterat till ökad NO-frisättning) och i perifera artärer.

Dronedaron har indirekta antiadrenerga effekter och är partiell antagonist till adrenerg stimulering.

Den reducerar alfa-adrenerg blodtryckssvar på adrenalintillförsel och beta-1 och beta-2 svar på isoprenalintillförsel.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Minskning av risken för förmaksflimmerrelaterad sjukhusvård*

Dronedaronns effekter med avseende på risken för förmaksflimmerrelaterad sjukhusvård studerades hos patienter med pågående förmaksflimmer eller anamnes på förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer i ATHENA-studien (som var multicenter, multinationell, dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad).

Patienterna skulle ha minst en riskfaktor (inklusive ålder, hypertoni, diabetes, tidigare cerebrovaskulär händelse, vänster förmaksdiameter  $\geq 50$  mm eller LVEF  $< 0,40$ ) tillsammans med episoder av såväl förmaksflimmer/förmaksfladder som sinusrytm dokumenterade inom de senaste sex månaderna.

Patienter som hade intagit amiodaron inom fyra veckor före randomisering inkluderades inte.

Patienterna kunde ha förmaksflimmer/förmaksfladder eller vara i sinusrytm efter spontan eller aktiv konvertering.

Fyratusen sexhundra tjugioåtta (4628) patienter randomiserades och behandlades i upp till maximalt 30 månader (medianuppföljningstid var 22 månader) med antingen dronedaron 400 mg två gånger dagligen (2301 patienter) eller placebo (2327 patienter) som tillägg till konventionell behandling (betablockerare (71%), ACE-hämmare eller ARB (69%), digitalis (14%), kalciumantagonister (14%), statiner (39%), orala antikoagulantia (60%), kronisk trombocythämmande behandling (6%), diuretika (54%)).

Primär effektvariabel i studien var tiden till första slutenvårdsepisoden av kardiovaskulära skäl eller död oavsett orsak.

Patienterna var mellan 23 och 97 år gamla och 42% var över 75 år. Fyrtiosju procent (47%) av patienterna var kvinnor och en majoritet var kaukasier (89%).

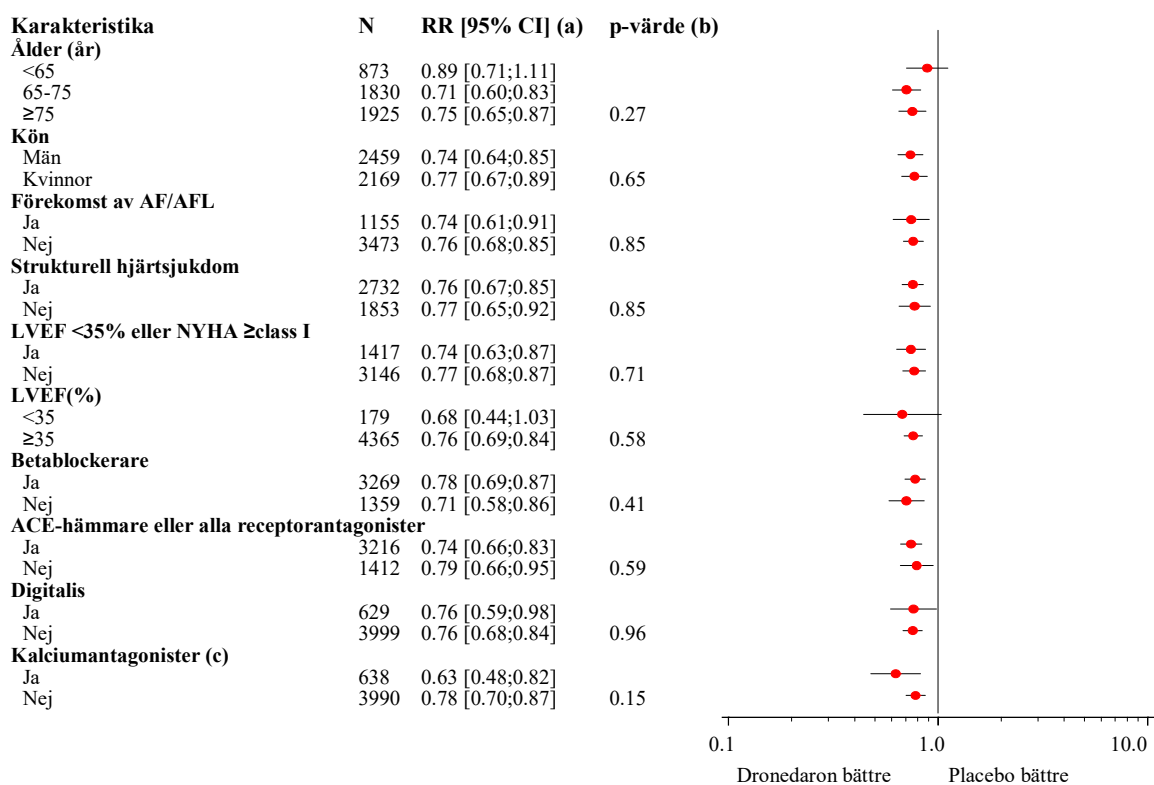
En majoritet hade hypertoni (86%) och strukturell hjärtsjukdom (60%) (inklusive kranskärlssjukdom: 30%, kronisk hjärtsvikt: 30%, LVEF  $< 45\%$ : 12%).

Tjugofem procent (25%) hade förmaksflimmer vid inklusion i studien.

Dronedaron minskade antalet slutenvårdsepisoder av kardiovaskulära skäl eller död oavsett orsak med 24,2% jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ).

Minskning av sjukhusinläggning av kardiovaskulära skäl eller död av alla orsaker var jämförbart i alla subgrupper, oberoende av karakteristiska vid studiestart och övrig läkemedelsbehandling (ACE-hämmare eller ARB, betablockerare, digitalis, statiner, kalciumantagonister, diuretika) (se figur 1).

**Figur 1 - Relativ risk (dronedaron 400 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo) - första slutenvårdsepisod av kardiovaskulära skäl eller död oavsett orsak.**



a Beräknad enligt Cox regressionsmodell

b p-värde för interaktioner mellan patientkarakteristika vid studiestart och behandling baserad på Cox regressionsmodell

c Kalciumantagonister med hjärtfrekvenssänkande effekt omfattade enbart diltiazem, verapamil och bepridil

Liknande resultat förelåg med avseende på incidens av slutenvård av kardiovaskulära skäl (relativ riskreduktion 25,5 % (p < 0,0001)).

Antal dödsfall oavsett orsak under studiens gång var jämförbart mellan dronedaron- (116/2301) och placebo-grupperna (139/2327).

### Bibehållande av sinusrytm

I EURIDIS och ADONIS randomiserades totalt 1237 patienter med tidigare episoder av förmaksflimmer eller förmaksfladder polikliniskt och behandlades med antingen dronedaron 400 mg två gånger dagligen (n=828) eller placebo (n=409) utöver konventionell behandling (inklusive orala antikoagulantia, betablockerare, ACE-hämmare eller ARB, kronisk trombocythämmande behandling, diuretika, statiner, digitalis, kalciumantagonister). Patienterna hade minst en EKG-dokumenterad episod av förmaksflimmer/förmaksfladder under de senaste tre månaderna och gick i sinusrytm under minst en timme före randomisering. Uppföljningstiden var tolv månader. Hos patienter som behandlades med amiodaron registrerades ett EKG fyra timmar efter den första studieläkemedelsdosen för att bekräfta tolerans. Andra antiarytmika skulle avbrytas minst fem plasmahalveringstider före tillförsel av den första dosen av studieläkemedel.

Patienterna var mellan 20 och 88 år och en majoritet var kaukasier (97%) och män (69%). Den vanligaste samsjukligheten var hypertoni (56,8%) och strukturell hjärtsjukdom (41,5%) inklusive kranskärslsjukdom (21,8%).

I de poolade data från EURIDIS och ADONIS och i de enskilda studierna förlängde dronedaron konsekvent tiden till första återfall i förmaksflimmer/förmaksfladder (primär effektvariabel). Jämfört med placebo minskade dronedaron risken för första återfall i förmaksflimmer/förmaksfladder under 12-månaders studieperioden med 25% (p = 0,00007). Mediantid från randomisering till första återfall i

förmaksflimmer/förmaksfladder i dronedarongruppen var 116 dagar, dvs 2,2 gånger längre än i placebogruppen (53 dagar).

DIONYSOS-studien jämförde säkerhet och effekt av dronedaron (400 mg två gånger dagligen) med amiodaron (600 mg dagligen i 28 dagar, därefter 200 mg dagligen) under sex månader. Totalt randomiserades 504 patienter med dokumenterat förmaksflimmer, 249 fick dronedaron och 255 fick amiodaron. Patienterna varierade i ålder mellan 28 och 90 år, 49% var äldre än 65 år. Andelen patienter som uppfyllde den primära effektvariabeln, definierad som första återfall i förmaksflimmer eller tidigt utsättande av studieläkemedlet på grund av intolerans eller brist på effekt efter tolv månader var 75% i dronedaron- och 59% i amiodarongruppen (Risk ratio = 1,59,  $p < 0,0001$ ). Andelen återfall i förmaksflimmer var 63,5% jämfört med 42%. Återfall i förmaksflimmer (även omfattande utebliven konvertering) var mer frekventa i dronedarongruppen. Tidigt utsättande av studieläkemedlet på grund av intolerans var vanligare i amiodarongruppen. Antalet patienter som uppfyllde den primära säkerhetsvariabeln, definierad som uppträdande av sköldkörtel-, lever-, lung-, neurologiska, hud-, ögon-, eller gastrointestinala biverkningar eller tidigt utsättande av studieläkemedlet på grund av biverkning oavsett typ, var 20% färre i dronedarongruppen jämfört med amiodarongruppen ( $p = 0,129$ ). Denna skillnad berodde på signifikant färre sköldkörtel- och neurologiska biverkningar och en tendens till färre hud- eller ögonbiverkningar samt färre fall av tidigt utsättande av studieläkemedlet jämfört med amiodarongruppen.

Fler gastrointestinala biverkningar, framförallt diarré, observerades i dronedarongruppen (12,9% jämfört med 5,1%).

*Patienter med symtom på hjärtsvikt vid vila eller vid minimal ansträngning inom den senaste månaden eller som var inlagda på sjukhus för hjärtsvikt under den senaste månaden*

I ANDROMEDA-studien studerades 627 patienter med vänsterkammardysfunktion, inlagda på sjukhus med ny eller förvärrad hjärtsvikt och som hade haft antingen minst en episod av andfåddhet vid minimal ansträngning eller i vila (NYHA klass III eller IV) och/eller paroxysmal nattlig dyspné inom den senaste månaden före inläggning på sjukhus. Patienterna varierade i ålder mellan 27 och 96 år, 68% var äldre än 65 år. Studien avbröts i förtid på grund av en observerad obalans mellan dödsfallen i dronedarongruppen och placebogruppen [ $n=25$  (dronedaron) mot 12 (placebo),  $p = 0,027$ ] (se avsnitt 4.3 och 4.4).

*Patienter med permanent förmaksflimmer*

PALLAS-studien var en randomiserad placebokontrollerad studie där de kliniska fördelarna med dronedaron 400 mg två gånger dagligen som tillägg till standardbehandling hos patienter med permanent förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer (patienter med kronisk hjärtinsufficiens ~ 69 %, kranskärslsjukdom ~ 41 %, tidigare stroke eller TIA ~ 27 %; LVEF  $\leq 40$  % ~ 20,7 % och patienter  $\geq 75$  år med hypertoni och diabetes ~ 18 %) undersöktes. Studien avbröts i förtid, efter randomisering av 3149 patienter (placebo=1577; dronedaron=1572), på grund av den signifikanta ökningen av hjärtsvikt [placebo=33; dronedaron=80; HR (hazard ratio)=2,49 (1,66-3,74)]; stroke [placebo=8; dronedaron=17; HR=2,14 (0,92-4,96)] och kardiovaskulär död [placebo=6; dronedaron=15; HR=2,53 (0,98-6,53)] (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral tillförsel till patienter som ej är fastande absorberas dronedaron väl (minst 70%). På grund av presystemisk första passagemetabolism är emellertid den absolut biotillgängligheten för dronedaron (givet tillsammans med föda) 15%. Samtidigt intag av föda ökar dronedarons biotillgänglighet med i medeltal två till fyra gånger. Efter oral tillförsel till patienter som ej är fastande uppnås de högsta plasmakoncentrationerna av dronedaron och dess aktiva cirkulerande huvudmetabolit (N-debutylmetabolit) inom tre till sex timmar. Efter upprepade tillförsel av 400 mg två gånger dagligen nås jämviktskoncentration inom fyra till åtta dagars behandling och medelackumulationskvoten för dronedaron sträcker sig från 2,6 till 4,5. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) av dronedaron vid jämvikt är 84-147 ng/ml. Ett liknande koncentrationsområde ses för den huvudsakliga

N-debutylmetaboliten. Farmakokinetiken för dronedaron och dess N-debutylmetabolit avviker måttligt från dosproportionalitet: en tvåfaldig dosökning leder till en ungefär 2,5- till trefaldig ökning av  $C_{max}$  och  $ytan$  under koncentrationskurvan (AUC).

### Distribution

Plasmaproteinbindningen *in vitro* av dronedaron och dess N-debutylmetabolit är 99,7% respektive 98,5% och är inte mättnadsbar. Båda föreningarna binds huvudsakligen till albumin. Efter intravenös tillförsel är distributionsvolymen vid jämviktskoncentration ( $V_{ss}$ ) 1200 till 1400 liter.

### Metabolism

Dronedaron metaboliseras i stor uträkning, huvudsakligen av CYP 3A4 (se avsnitt 4.5). Den viktigaste metabolismvägen inkluderar N-debutylering för att bilda den huvudsakliga cirkulerande aktiva metaboliten följt av oxidation och oxidativ deaminering för att bilda den inaktiva propansyrametaboliten, följt av oxidation och direkt oxidation. Monoaminoxidaser bidrar delvis till metabolismen av den aktiva metaboliten av dronedaron (se avsnitt 4.5).

N-debutylmetaboliten uppvisar farmakodynamisk aktivitet men är tre till tio gånger mindre potent än dronedaron. Denna metabolit bidrar till den dronedarons farmakologiska aktivitet hos människa.

### Eliminering

Efter oral tillförsel utsöndras 6% av den radioaktivt märkta dosen i urinen, huvudsakligen som metaboliter (ingen moderssubstans utsöndras i urinen) och 84% utsöndras i faeces, huvudsakligen som metaboliter. Efter intravenös tillförsel är plasmaclearance för dronedaron 130 till 150 l/h. Den terminala halveringstiden för dronedaron är omkring 25-30 timmar och för dess N-debutylmetabolit omkring 20-25 timmar. Dronedaron och dess metabolit elimineras fullständigt från plasma hos patienter inom två veckor efter avslutad behandling med 400 mg två gånger dagligen.

### Särskilda populationer

Dronedarons farmakokinetiska egenskaper är desamma hos patienter med förmaksflimmer som hos friska försökspersoner. Kön, ålder och vikt är faktorer som påverkar farmakokinetiken för dronedaron. Dessa faktorer har begränsad påverkan på dronedaron.

#### *Kön*

Hos kvinnliga patienter är plasmakoncentrationerna av dronedaron och dess N-debutylmetabolit i medeltal 1,3 till 1,9 gånger högre jämfört med hos manliga patienter.

#### *Äldre*

Av det totala antalet patienter i kliniska prövningar med dronedaron var 73% 65 år eller äldre och 34% var 75 år eller äldre. Hos patienter som var 65 år eller äldre var plasmakoncentrationerna av dronedaron 23% högre jämfört med hos patienter under 65 år.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ökar plasmakoncentrationerna av obundet dronedaron tvåfaldigt. Den genomsnittliga exponeringen av N-debutylmetaboliten minskas med 47% (se avsnitt 4.2).

Effekten av svårt nedsatt leverfunktion på dronedarons farmakokinetik finns inte studerade (se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten på dronedarons farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion har inte studerats i någon specifik undersökning. Nedsatt njurfunktion förväntas inte påverka dronedarons farmakokinetik eftersom moderssubstansen inte utsöndras i urinen och ungefär 6% av dosen utsöndrades i urinen som metaboliter (se avsnitt 4.2).



### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dronedaron hade inga genotoxiska effekter baserat på en *in vivo* mikronukleusgenotoxicitetstest hos möss och fyra *in vitro*-tester.

I en tvåårig oral carcinogenicitetsstudie var den högsta dronedarondosen som tillfördes under 24 månader 70 mg/kg/dag till råttor och 300 mg/kg/dag till möss.

Det observerades ökad förekomst av bröstkörteltumörer hos honmöss, histiocytära sarkom hos möss och hemangiom på mesenteriella lymfkörtelnivå hos råttor, samtliga observationer endast vid den högsta testade dosen (motsvarande en exponering om fem till tio gånger behandlingsdosen hos människa). Hemangiom utgör inte precancerösa förändringar och utvecklas inte till malignt hemangiomsarkom hos varken djur eller människa. Inte någon av dessa observationer bedömdes vara relevanta för människa.

I kroniska toxicitetsstudier observerades lindrig och reversibel fosfolipidos (ackumulering av skumceller) i mesenteriala lymfkörtlar huvudsakligen hos råttor. Denna effekt bedöms specifik för denna art och inte relevant för människa.

Dronedaron orsakade markanta effekter på embryonal- och fosterutveckling vid tillförelse av höga doser till råttor såsom ökade post-implantationsförluster, minskade foster- och placentavikter och yttre, visceral och skelettala missbildningar.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Hypromellos (E464)  
Majsstärkelse  
Kros повідon (E1202)  
Poloxamerer 407  
Laktosmonohydrat  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Magnesiumstearat (E572)

#### Tablettdragering

Hypromellos (E464)  
Makrogol 6000  
Titandioxid (E171)  
Karnaubavax (E903)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

- Ogenomskinlig PVC/aluminium blisterförpackning i förpackningar om 20, 50 och 60 filmdragerade tabletter
- Ogenomskinlig PVC/aluminium endosblisterförpackning i förpackning om 100x1 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/591/001 – kartonger med 20 filmdragerade tabletter  
EU/1/09/591/002 – kartonger med 50 filmdragerade tabletter  
EU/1/09/591/003 – kartonger med 60 filmdragerade tabletter  
EU/1/09/591/001 – kartonger med 100x1 filmdragerade tabletter

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 november 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 19 september 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co.Ltd  
Manufacturing site Veresegyhaz  
2112 Veresegyhaz Lévai u.5  
Ungern

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings-satsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver eller expedierar MULTAQ får eller har tillgång till den senaste versionen av produktresumé och MULTAQ förskrivarguide. Innehåll och format på MULTAQ förskrivarguide samt kommunikations- och distributionsplan bör förankras hos nationell tillsynsmyndighet i varje medlemsland före utskick.

Följande risker:

- Hjärtsvikt (inkluderande användning till patienter med instabil hemodynamik med anamnes på tidigare eller pågående hjärtsvikt, systolisk vänsterkammardysfunktion eller och prerenal azotemi)
  - Permanent förmaksflimmer definierat som förmaksflimmer som pågått längre än 6 månader (eller med okänd duration) och där försök att återställa sinusrytmen inte längre övervägs av läkare
  - Interstitiell lungsjukdom
  - Levertoxicitet
- är föremål för ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Utbildningsmaterialet är en förskrivarguide för att:

- Screena patienter före behandling med avseende på
  - Kontraindikationen permanent förmaksflimmer
  - Kontraindikationen hjärtsvikt (tidigare eller pågående) eller systolisk vänsterkammardysfunktion
  - Förebyggande av läkemedelsinteraktioner
  - Säkerhet vid användning avseende lever-, lung- och njursäkerhet.
- Övervakning av patienter under behandlingen och avsluta dronedaronbehandlingen om nödvändigt
  - EKG
  - Kliniska hjärtsymtom
  - Läkemedelsinteraktioner
  - Tester avseende leverfunktion, lungfunktion, koagulation och njurfunktion
- Informera patienter om användning
  - Utbilda patienter om symtom
  - Uppmuntra biverkningsrapportering

Förskrivarguiden ska uppvisa information som hjälper läkaren att bedöma om patienten är lämplig för MULTAQ-förskrivning och om patienten fortfarande uppfyller villkoren för behandling.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

MULTAQ 400 mg filmdragerade tabletter  
dronedaron

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 400 mg dronedaron (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 filmdragerade tabletter  
50 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100x1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Skall sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

MULTAQ 400 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER REMSOR**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

MULTAQ 400 mg tabletter  
dronedaron

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

sanofi-aventis groupe

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **MULTAQ 400 mg filmdragerade tabletter** dronedaron

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad MULTAQ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar MULTAQ
3. Hur du tar MULTAQ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MULTAQ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad MULTAQ är och vad det används för**

MULTAQ innehåller en aktiv substans som heter dronedaron. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas antiarytmika som hjälper till att reglera din hjärtrytm.

MULTAQ används om du har problem med din hjärtrytm (ditt hjärta slår oregelbundet - så kallat förmaksflimmer) och spontant eller genom en behandling som kallas konvertering har återställt din hjärtrytm till normal rytm.

MULTAQ förhindrar att dina problem med oregelbunden hjärtrytm återkommer. MULTAQ används endast till vuxna.

Läkaren kommer att överväga alla tillgängliga behandlingsalternativ innan MULTAQ förskrivs.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar MULTAQ**

**Ta inte MULTAQ**

- om du är allergisk mot dronedaron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har problem med överledningsrubbningar i hjärtat (hjärtblock), vilket kan ge mycket långsam hjärtrytm eller yrsel. Om du fått en pacemaker för sådana symtom kan du använda MULTAQ.
- om du har väldigt långsam hjärtrytm (mindre än 50 slag per minut),
- om ditt EKG (elektrokardiogram) visar att du har ett hjärtproblem som kallas "förlängd QTc-tid" (detta intervall är över 500 millisekunder),
- om du har en typ av oregelbunden hjärtrytm som kallas permanent förmaksflimmer. Vid permanent förmaksflimmer har flimret funnits under lång tid (under minst 6 månader) och beslut har tagits att inte återställa din hjärtrytm till normal rytm med hjälp av konvertering.
- om du har instabilt blodtryck (inklusive återkommande blodtrycksfall) vilket kan leda till otillräckligt arteriellt blodflöde till dina organ.
- om du har eller har haft problem där ditt hjärta inte kan pumpa runt blodet i kroppen så bra som det borde (hjärtsvikt). Du kan ha svullna fötter eller ben, svårigheter att andas när du ligger ner eller sover eller vara andfädd när du rör dig.

- om mängden blod som lämnar ditt hjärta varje gång det drar sig samman är för liten (vänsterkammardysfunktion),
- om du tidigare har använt amiodaron (ett annat antiarytmikum) och upplevde lung- eller leverproblem,
- om du tar läkemedel mot infektioner (inklusive svampinfektioner eller AIDS), allergier, problem med hjärtrytm, depression eller läkemedel som ges efter en transplantation (se avsnitt nedan "Andra läkemedel och MULTAQ". Detta avsnitt ger dig mer information om vilka läkemedel du inte kan ta med MULTAQ).
- om du har svåra leverproblem,
- om du har svåra njurproblem,
- om du tar dabigatran (se avsnitt nedan "Andra läkemedel och MULTAQ").

Om något av ovanstående passar in på dig ska du inte ta MULTAQ.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar MULTAQ

- om du har ett problem som gör att du har låga nivåer av kalium eller magnesium i blodet. Detta problem bör behandlas innan behandling med MULTAQ påbörjas.
- om du är äldre än 75 år,
- om du har ett tillstånd där dina blodkärl, som försör hjärtmuskeln med blod, blir förhårdnade och trängre (kranskärlssjukdom).

Medan du tar MULTAQ, tala med din läkare om

- ditt förmaksflimmer blir permanent medan du behandlas med MULTAQ. Om detta sker ska du sluta använda MULTAQ.
- du har svullna fötter eller ben, svårigheter att andas när du ligger ner eller sover, blir andfädd när du rör dig eller ökar i vikt (vilka är tecken och symtom på hjärtsvikt).
- Informera din läkare omedelbart om du utvecklar något av dessa tecken och symtom på leverproblem: smärta eller obehagskänsla i buken, aptitförlust, illamående, kräkningar, gulfärgning av huden eller ögonvitorna (gulst), onormalt mörk urin, trötthet (speciellt i samband med andra symtom som anges ovan), klåda.
- du är andfädd eller har torrhosta. Tala med din läkare som kommer att undersöka dina lungor.

Om detta passar in på dig (eller om du är osäker) tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar MULTAQ.

### **Tester på hjärta, lungor och blod**

När du behandlas med MULTAQ kan din läkare göra tester för att kontrollera ditt medicinska tillstånd och hur läkemedlet fungerar för dig.

- Din läkare kan titta på ditt hjärtas elektriska aktivitet med hjälp av EKG (elektrokardiogram).
- Din läkare kommer att beställa blodprover för att kontrollera din leverfunktion innan du börjar att ta MULTAQ och även under behandlingen.
- Om du tar vissa blodförtunnande läkemedel såsom warfarin, så kommer din läkare att beställa ett blodprov som kallas PK (INR), för att kontrollera hur väl ditt läkemedel fungerar.
- Din läkare kan även ta andra blodprover. Resultaten av ett av dessa blodprover, som kontrollerar njurfunktionen (blodkreatininnivåer), kan förändras av MULTAQ. Din läkare kommer att tänka på detta när dina blodnivåer testas och kommer att använda en annan gräns för normalt värde för blodkreatinin.
- Läkaren kan undersöka dina lungor.

I vissa fall kan behandlingen med MULTAQ behöva avslutas.

Tala om för andra personer som kontrollerar ditt blod att du tar MULTAQ.

### **Barn och ungdomar**

MULTAQ rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

## **Andra läkemedel och MULTAQ**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan rekommendera dig att använda ett blodförtunnande läkemedel som en del av din behandling.

MULTAQ och en del andra läkemedel kan påverka varandra och leda till allvarliga biverkningar. Din läkare kan ändra doseringen av andra läkemedel som du använder.

Du får inte ta något av följande med MULTAQ:

- andra läkemedel som används för att kontrollera oregelbunden eller snabb hjärtrytm såsom flekainid, propafenon, kinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron,
- vissa läkemedel mot svampinfektioner såsom ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol eller posakonazol,
- vissa läkemedel mot depression som kallas tricykliska antidepressiva läkemedel,
- vissa lugnande läkemedel som kallas fentiaziner,
- bepridil mot bröstsmärta orsakat av hjärtsjukdom,
- telitromycin, erytromycin eller klaritromycin (antibiotika mot infektioner),
- terfenadin (ett läkemedel mot allergier),
- nefazodon (ett läkemedel mot depression),
- cisaprid (ett läkemedel mot uppstötningar av mat och sura uppstötningar från magen till munnen),
- ritonavir (ett läkemedel mot AIDS-infektioner),
- dabigatran (ett läkemedel som motverkar bildning av blodproppar).

Du måste tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- andra läkemedel mot högt blodtryck, mot bröstsmärta orsakat av hjärtsjukdom eller andra hjärtproblem såsom verapamil, diltiazem, nifedipin, metoprolol, propranolol eller digoxin,
- vissa läkemedel för minskning av kolesterol i blodet (såsom simvastatin, lovastatin, atorvastatin eller rosuvastatin),
- vissa läkemedel som motverkar bildning av blodproppar såsom warfarin, rivaroxaban, edoxaban och apixaban,
- vissa läkemedel mot epilepsi kallade fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin,
- sirolimus, takrolimus, everolimus och ciklosporin (används efter en transplantation),
- johannesört (växtbaserat läkemedel mot depression),
- rifampicin (mot tuberkulos).

## **MULTAQ med mat och dryck**

Drick inte grapefruktjuice när du tar MULTAQ, då det kan höja blodnivåerna av dronedaron och därmed öka risken för biverkningar.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

- MULTAQ rekommenderas inte om du är gravid eller tror att du är gravid.
- Ta inte MULTAQ om du kan få barn och inte använder en tillförlitlig preventivmetod.
- Sluta ta dina tabletter och kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid medan du tar MULTAQ.
- Det är inte känt om MULTAQ överförs till din bröstmjolk. Du och din läkare bör bestämma om du ska ta MULTAQ eller amma. Du bör inte göra både och.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

MULTAQ påverkar vanligen inte din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Däremot kan förmågan att köra bil och använda maskiner påverkas av biverkningar som trötthet.

## **MULTAQ innehåller laktos**

Laktos är en typ av socker. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **3. Hur du tar MULTAQ**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandlingen med MULTAQ kommer att övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av hjärtsjukdomar.

Om du behöver byta behandling från amiodaron (ett annat läkemedel för behandling av förmaksflimmer) till MULTAQ, kan din läkare komma att ge dig särskilda rekommendationer, till exempel att du ska göra uppehåll med amiodaron innan byte. Informera din läkare om alla läkemedel som du använder.

#### **Dosering**

Vanlig dos är en tablett 400 mg två gånger dagligen. Ta:

- en tablett tillsammans med frukosten och
- en tablett tillsammans med kvällsmåltiden.

Om du tror att din medicin är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

#### **Intag av denna medicin**

Svälj tabletten hel med vatten tillsammans med en måltid. Tabletten kan inte delas i lika stora doser.

#### **Om du har tagit för stor mängd av MULTAQ**

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning eller sjukhus. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

#### **Om du har glömt att ta MULTAQ**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa dos då du normalt brukar ta den.

#### **Om du slutar att ta MULTAQ**

Avbryt inte behandlingen utan att först kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med detta läkemedel:

**Tala genast med läkare om du upptäcker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk hjälp**

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

- Problem där ditt hjärta inte pumpar runt tillräckligt med blod i kroppen, så bra som det borde (hjärtsvikt). I kliniska studier observerades dessa oönskade effekter i liknande frekvens hos patienter som fick MULTAQ och hos patienter som fick placebo. Symtom på detta inkluderar svullna fötter eller ben, svårigheter att andas när du ligger ner eller sover, andfåddhet när du rör dig eller viktökning.

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

- Diarré, ihållande kräkning, eftersom det kan leda till problem med njurarna.
- Långsam hjärtrytm.

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)**

- Lunginflammation (med ärrbildning och förtjockning av lungorna). Symtom på detta inkluderar andfäddhet och torrhosta.

#### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)**

- Leverproblem inklusive livshotande leversvikt. Symtom på detta inkluderar smärta eller obehagskänsla i buken, aptitförlust, illamående, kräkningar, gulfärgning av huden eller ögonvitorna (gulsot), onormalt mörk urin, trötthet (speciellt i samband med andra symtom som anges ovan), klåda.
- Allergiska reaktioner inklusive svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg.

#### **Andra biverkningar inkluderar:**

##### **Mycket vanliga**

- förändringar i resultat av ett blodprov (din blodkreatininnivå),
- förändringar i ditt EKG (elektrokardiogram) som kallas QTc (Bazett) förlängning.

##### **Vanliga**

- problem med ditt matsmältningssystem såsom matsmältningsbesvär, diarré, illamående, kräkningar och magsmärtor,
- trötthet,
- hudproblem såsom utslag eller klåda,
- förändringar i resultat av blodprover som används för att kontrollera din leverfunktion.

##### **Mindre vanliga**

- andra hudproblem såsom rodnad eller eksem (rodnad, klåda, brännande känsla eller blåsor),
- ökad känslighet för solljus,
- smakrubbingar.

##### **Sällsynta**

- förlorad smak,
- inflammation i ett blodkärl (vaskulit inklusive leukocytoklastisk vaskulit).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur MULTAQ ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker några synliga tecken på försämringar (se avsnitt 6 ”Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar”).



Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dronedaron.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg dronedaron (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är hypromellos (E464), majsstärkelse, krosopovidon (E1202), poloxamer 407, laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under ”MULTAQ innehåller laktos”), vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat (E572).
- Övriga innehållsämnen i tablettdrageringen är hypromellos (E464), makrogol 6000, titandioxid (E171), karnaubavax (E903).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

MULTAQ är en vit, avlång filmdragerad tablett, märkt med en dubbel våg på ena sidan och ”4142” på andra sidan.

MULTAQ filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar om 20, 50 och 60 tabletter i ogenomskinligt blister av PVC och aluminium och 100x1 tabletter i ogenomskinligt perforerat endosblister av PVC och aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Frankrike

### Tillverkare

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

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co.Ltd  
Manufacturing site Veresegyhaz  
2112 Veresegyhaz Lévai u.5  
Ungern

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

Sanofi S.p.A  
Tel: +39 02 39394275

**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**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**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.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"  
Tel: +370 5 2755224

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands 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**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för dronedaron är CHMP:s slutsatser följande:

Den potentiella farmakokinetiska läkemedelsinteraktionen mellan rivaroxaban och dronedaron samt risken för blödning utvärderades genom granskning av Sanofis global säkerhetsdatabas, global vetenskaplig litteratur och PK plausibilitet.

Denna granskning identifierade fyra fall med en positiv utsättning (positive de-challenge) utan annan samtidig behandling eller komorbiditet identifierad som kan ge andra förklaringar. Den ökade blödningsrisken försvann efter att behandlingen med dronedaron utsatts medan behandling med rivaroxaban kvarstod.

Den icke-interventionella retrospektiva kohortstudien (DRONEC09460) som utvärderade "Samtidig användning av dronedaron och direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) samt risken för större blödning hos patienter med icke-valvulär förmaksflimmer" (Concomitant Use of Dronedaron and Direct Oral Anticoagulants and the Risk of Major Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation") rapporterade en ökad risk för större blödning, drivet av blödning i magtarmkanalen vid samtidig användning av rivaroxaban med dronedaron jämfört med endast rivaroxaban. För både dagibatran och rivaroxaban var andelen patienter med större blödning större när dronedaron och dabigatran/rivaroxaban administrerades samtidigt jämfört med när dabigatran/rivaroxaban administrerades enskilt. Denna ökade blödningsrisk sågs inte vid samtidig användning av apixaban och dronedaron. Detta kan förklaras av olika icke-metabolisk clearance för apixaban, vilken minskar potentialen för läkemedelsinteraktion.

Litteraturen visar att exponeringen av rivaroxaban kan öka med 31% pga av dronedarons hämning av rivaroxabans metabolism. En fysiologisk baserad farmakokinetisk modell visade en svag till måttlig ökning av AUC för rivaroxaban i kombination med dronedaron.

Avseende DOAKs och samtidig användning med dronedaron skriver European Heart Rhythm Association guide 2018: "Det finns inga farmakokinetiska interaktionsdata tillgängliga för rivaroxaban och apixaban men effekter på deras plasmanivåer kan förväntas baserat på P-gp och CYP3A4 interaktioner, vilka motiverar försiktighet eller undvikande (för rivaroxaban)."

Vidare nämner produktresumen för rivaroxaban att aktiva substanser som starkt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas öka rivaroxaban-plasmakoncentrationen i mindre utsträckning. Dronedaron är en måttlig CYP3A4-hämmare och en måttlig till stark Pgp-hämmare.

Med beaktande av tillgängliga data, förväntas samtidig användning av dronedaron och rivaroxaban öka plasmakoncentrationerna för rivaroxaban. Interaktionen är kanske inte kliniskt relevant hos flertalet patienter men kan vara betydande hos högriskpatienter. Baserat på en liknande verkningsmekanism kan detsamma förväntas för apixaban och edoxaban. Eftersom graden av vetenskapligt underlag för läkemedelsinteraktioner mellan dronedaron och olika DOAKs, vilka leder till ökad exponering av DOAK, varierar, föreslås något olika rekommendationer för samtidig behandling med olika DOAKs i avsnitt 4.5 i produktresumé. En varning inkluderas också i motsvarande del av bipacksedeln.

CHMP instämmer i de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

## Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för dronedaron anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller dronedaron är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.