LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MULTAQ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 400 mg dronedaronia (hydrokloridimuodossa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää lisäksi 41,65 mg laktoosia (monohydraattimuodossa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu kaksoisaalto ja toiselle puolelle koodi ”4142”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MULTAQ on tarkoitettu sinusrytmin ylläpitämiseen rytmin onnistuneen kääntymisen jälkeen aikuisille, kliinisesti vakaille potilaille, joilla ilmenee kohtauksittaista tai jatkuvaa eteisvärinää. Turvallisuusprofiilin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) MULTAQ-valmistetta tulee määrätä vasta, kun muita hoitovaihtoehtoja on harkittu.
MULTAQ-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vasemman kammion systolinen toimintahäiriö tai potilaille, joilla on ilmennyt tai ilmenee parhaillaan sydämen vajaatoiminta.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä on seurattava vain erikoislääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4). Dronedaronihoito voidaan aloittaa avohoidossa.

Ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeiden (esim. flekainidi, propafenoni, kinidiini, disopyramidi, dofetilidi, sotaloli, amiodaroni) käyttö on lopetettava ennen dronedaronihoidon aloittamista. Sopivasta ajankohdasta aloittaa dronedaronilääkitys amiodaronin lopettamisen jälkeen on vain vähän tietoa. On otettava huomioon, että amiodaronin vaikutus voi jatkua pitkään sen lopettamisen jälkeen johtuen sen pitkästä puoliintumisajasta. Jos vaihtoon ryhdytään, se pitäisi tehdä erikoislääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.3 ja 5.1).

Annostus

Aikuisten suositusannos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos tulee ottaa seuraavasti:
- yksi tabletti aamuaterian yhteydessä ja
- yksi tabletti ilta-aterian yhteydessä.

Greippimehua ei pidä ottaa samanaikaisesti dronedaronin kanssa (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalta jää annos ottamatta, seuraava annos tulee ottaa normaalin aikataulun mukaan, eikä kaksinkertaista annosta pidä ottaa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat
Teho ja turvallisuus olivat samankaltaiset iäkkäillä potilailla, joilla ei ollut muita sydänsairauksia, ja nuoremmilla potilailla. Vähintään 75-vuotiaita, monisairaita potilaita on seurattava sydämen vajaatoiminnan kliinisten merkkien varalta ja EKG-tutkimus on tehtävä säännöllisesti (ks. kohdat 4.3, 4.4. ja 5.1). Iäkkäiden naisten plasman lääkeainealtistus suureni terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, mutta annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Dronedaroni on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska tällaisesta käytöstä ei ole tutkimustietoa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Dronedaroni on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse muuttaa muilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat
MULTAQ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.
On suositeltavaa niellä tabletti kokonaisena veden kera aterian yhteydessä. Tablettia ei voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, täydellinen haarakatkos, distaalinen katkos, sinussolmukkeen toimintahäiriö, eteisten johtumishäiriö tai sairas sinus -oireyhtymä (paitsi jos samaan aikaan käytetään toimivaa sydämentahdistinta)
- Bradykardia < 50 lyöntiä/min
- Pysyvä eteisvärinä, jossa eteisvärinä on jatkunut vähintään 6 kk (tai kestoa ei tiedetä) ja sinusrytmin palauttamista ei enää yritetä lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilaat, joilla on epävakaa hemodynaaminen tila
- Aiemmin ilmennyt tai parhaillaan ilmenevä sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö
- Aiemmin amiodaronin käytöstä aiheutunut maksa- tai keuhkotoksisuus
- Samanaikainen potenttien sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, telitromysiinin, klaritromysiinin, nefatsodonin tai ritonaviirin, käyttö (ks. kohta 4.5)
- Kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) aiheuttavat lääkkeet, esim. fentiatsiinit, sisapridi, bepridiili, trisykliset masennuslääkkeet, terfenadiini, eräät suun kautta otettavat makrolidit (kuten erytromysiini) sekä ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeet (ks. kohta 4.5)
- QTc-aika (Bazett) ≥ 500 millisekuntia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min)
- Yhteiskäyttö dabigatraanin kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dronedaronin käytön aikana suositellaan huolellista seurantaa sisältäen sydämen, maksan ja keuhkojen toiminnan säännöllisen arvioinnin (ks. alla). Jos eteisvärinä ilmenee uudelleen, dronedaronin lopettamista tulee harkita.
Dronedaronihoito pitää lopettaa kesken hoitojakson, jos potilaalla ilmenee jokin tila, joka voi johtaa kohdassa 4.3 mainittuun vasta-aiheeseen.
Samanaikaisten lääkitysten, kuten digoksiinin ja antikoagulanttien seuranta on tarpeen.

Potilaat, joille kehittyy pysyvä eteisvärinä hoidon aikana

Kliininen tutkimus potilaille, joilla oli pysyvä eteisvärinä (eteisvärinä oli jatkunut vähintään 6 kk) ja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä, lopetettiin ennenaikaisesti, koska dronedaronia saaneilla potilailla todettiin enemmän kardiovaskulaarisia kuolemia, aivohalvauksia ja sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 5.1). Jatkuvaa EKG-seurantaa suositellaan vähintään 6 kuukauden välein. Jos dronedaronihoitoa saaneelle potilaalle kehittyy pysyvä eteisvärinä, dronedaronihoito tulee lopettaa.

Potilaat, joilla on ilmennyt tai ilmenee parhaillaan sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö

Dronedaroni on vasta-aiheista potilaille, joilla on epävakaa hemodynaaminen tila, johon liittyy aiemmin ilmennyt tai parhallaan ilmenevä sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).
Potilaita tulee seurata tarkkaan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireiden varalta. Uusia sydämen vajaatoimintatapauksia ja sydämen vajaatoiminnan pahenemista dronedaronihoidon aikana on raportoitu spontaanisti. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille kehittyy tai he tuntevat sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita, kuten painon nousua, siihen liittyvää turvotusta tai lisääntyvää hengenahdistusta. Jos sydämen vajaatoiminta kehittyy, dronedaronihoito tulee lopettaa.
Potilaita on seurattava vasemman kammion systolisen toimintahäiriön kehittymisen varalta hoidon aikana. Jos vasemman kammion systolinen toimintahäiriö kehittyy, dronedaronihoito tulee lopettaa.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti

Potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, on seurattava sydämen vajaatoiminnan kliinisten merkkien varalta ja heille on tehtävä säännöllisesti EKG-tutkimus sydämen vajaatoiminnan varhaisten merkkien havaitsemiseksi. ESC:n ja ACC/AHA/HRS:n hoitosuosituksissa dronedaronia koskevat ryhmän IA suositukset potilailla, joilla ilmenee kohtauksittaista tai jatkuvaa eteisvärinää tai joilla on sepelvaltimotauti.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä vähintään 75-vuotiaita, monisairaita potilaita on seurattava sydämen vajaatoiminnan kliinisten merkkien varalta ja heille on tehtävä säännöllisesti EKG-tutkimus (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskaus

Dronedaronin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä dronedaronihoidon aikana ja 7 päivän ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen. Jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkärin on varmistettava ennen dronedaronin käytön aloittamista, että potilas ei ole raskaana (ks. kohta 4.6).

Maksavaurio

Maksasolujen vaurioita mukaan lukien henkeäuhkaavaa akuuttia maksan vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen dronedaronia käyttäville potilaille myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen dronedaronihoidon aloittamista sekä yhden viikon ja yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen joka kuukausi kuuden kuukauden ajan ja sitten kuukausien 9 ja 12 kohdalla, jonka jälkeen ajoittain.
Jos ALAT-arvo (alaniiniaminotransferaasi) on koholla ≥3 × normaalin ylärajan (ULN), ALAT-arvo on mitattava uudelleen 48–72 tunnin sisällä. Jos ALAT-arvon todetaan uudelleen olevan ≥3 × ULN, dronedaronihoito on lopetettava. Potilaalle on tehtävä asianmukaiset tutkimukset ja seurattava tarkkaan kunnes ALAT-arvo on palautunut normaaliksi.
Potilaita on neuvottava kertomaan välittömästi lääkärille kaikki mahdolliseen maksavaurioon liittyvät oireet (kuten jatkuva vatsakipu uutena oireena, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, kuume, huonovointisuus, väsymys, ihon/silmien keltaisuus, tumma virtsa tai kutina).

Suurentunut plasman kreatiniinipitoisuus

Plasman kreatiniinipitoisuuden on havaittu suurentuneen (keskimääräinen nousu 10 mikromol/l), kun terveet tutkimushenkilöt ja potilaat ovat saaneet dronedaronia 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Useimmilla potilailla tämä suureneminen tapahtuu pian hoidon aloittamisen jälkeen ja tasaantuu 7 päivän kuluttua. Plasman kreatiniinipitoisuuden mittaamista suositellaan ennen dronedaronihoidon aloittamista ja 7 päivän kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos veren kreatiniinipitoisuuden suurenemista havaitaan, seerumin kreatiniinipitoisuus tulee mitata uudelleen 7 päivän kuluttua. Jos kreatiniinipitoisuus ei ole enää noussut, tätä arvoa tulee käyttää uutena lähtötilanteen viitearvona, koska tällainen voi olla odotettavissa dronedaronia käytettäessä. Jos seerumin kreatiniinipitoisuus nousee edelleen, tulee lisätutkimuksia ja hoidon lopettamista harkita.
Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen ei välttämättä edellytä ACE:n estäjien tai angiotensiini II-reseptorin salpaajien (AIIRAs) käytön lopettamista.
Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on raportoitu suurempia kreatiniinipitoisuuksien nousuja dronedaronihoidon aloittamisen jälkeen. Joissain tapauksissa raportoitiin myös veren ureapitoisuuden nousua, joka johtui mahdollisesti sydämen vajaatoiminnan aiheuttamasta sekundaarisesta hypoperfuusiosta (prerenaalinen atsotemia). Tällaisissa tapauksissa dronedaronin käyttö on lopetettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). On suositeltavaa seurata munuaisten toimintaa säännöllisesti ja harkita jatkotutkimuksia tarpeen mukaan.

Elektrolyyttiepätasapaino

Rytmihäiriölääkkeet voivat olla tehottomia tai aiheuttaa rytmihäiriöitä hypokaleemisilla potilailla, ja siksi kaliumin tai magnesiumin puutos on korjattava ennen dronedaronihoitoa ja sen aikana.

QT-ajan piteneminen

Dronedaronin farmakologinen vaikutusmekanismi voi aiheuttaa keskivaikeaa QTc-ajan pitenemistä (Bazettin kaavalla laskettuna noin 10 ms), joka liittyy repolarisaation pidentymiseen. Nämä muutokset liittyvät dronedaronin hoitovaikutukseen, eivätkä ne ole merkkejä toksisuudesta. Hoidonaikaista seurantaa mm. EKG:n (elektrokardiografian) avulla suositellaan. Jos QTc-aika (Bazett) ≥ 500 millisekuntia, dronedaronin käyttö tulee lopettaa (ks. kohta 4.3).
Kliinisen kokemuksen perusteella dronedaronin proarytminen vaikutus on heikko, ja dronedaronin osoitettiin ATHENA-tutkimuksessa vähentävän rytmihäiriöihin liittyviä kuolemia (ks. kohta 5.1). Proarytmisiä vaikutuksia voi kuitenkin ilmetä tietyissä tilanteissa, kuten rytmihäiriöille altistavien lääkkeiden käytön ja/tai elektrolyyttihäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalia keuhkosairautta kuten pneumoniittia ja keuhkofibroosia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa. Hengenahdistuksen tai ärsytysyskän ilmeneminen voi liittyä keuhkotoksisuuteen ja potilaiden kliininen arvio tulee tehdä huolella. Jos keuhkotoksisuutta todetaan, hoito tulee lopettaa.

Yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)

Digoksiini
Dronedaronin antaminen digoksiinia saaville potilaille aiheuttaa plasman digoksiinipitoisuuden suurenemista ja sen seurauksena jouduttaa digoksiinimyrkytyksen löydöksiä ja oireita. Kliinistä ja biologista seurantaa sekä EKG-seurantaa suositellaan, ja digoksiiniannos tulee puolittaa. Synergistinen vaikutus syketiheyteen ja eteis-kammiojohtumiseen on myös mahdollinen.

Beetasalpaajat ja kalsiuminestäjät
Sinussolmukkeeseen ja eteis-kammiosolmukkeeseen lamaavasti vaikuttavien beetasalpaajien tai kalsiuminestäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Näiden lääkkeiden käyttö tulee aloittaa pieninä annoksina, ja annosta tulee suurentaa vasta EKG-tutkimuksen jälkeen. Jos potilas käyttää kalsiuminestäjiä tai beetasalpaajia dronedaronihoitoa aloitettaessa, potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ja annosta on muutettava tarvittaessa.

K-vitamiiniantagonistit
Potilaille tulee antaa sopivasti antikoagulantteja eteisvärinän kliinisten ohjeiden mukaan. K-vitamiiniantagonistia käyttävien potilaiden INR-arvoa (*International Normalized Ratio*) tulee seurata tarkkaan dronedaronin aloittamisen jälkeen.

Potentit CYP3A4:n indusoijat
Potenttien CYP3A4:n indusoijien, kuten rifampisiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman, käyttöä ei suositella.

Statiinit
Statiinien käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavallista pienemmän statiinialoitusannoksen ja -ylläpitoannosten käyttöä tulee harkita, ja potilaan tilaa tulee seurata lihastoksisuuden kliinisten merkkien varalta.

Greippimehu
Potilaita tulee kehottaa välttämään greippimehua sisältäviä juomia dronedaronihoidon aikana.

Laktoosi
Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dronedaroni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta (ks. kohta 5.2). Siksi CYP3A4:n estäjät ja indusoijat voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Dronedaroni on kohtalaisen voimakas CYP3A4:n estäjä, heikko CYP2D6:n estäjä ja voimakas P-glykoproteiinien estäjä. Siksi dronedaroni voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia P-glykoproteiinien, CYP3A4:n ja CYP2D6:n substraattien kanssa. Dronedaronin ja/tai sen metaboliittien on osoitettu *in vitro* estävän kuljettajaproteiineja, jotka kuuluvat orgaanisten anionien kuljettajiin (OAT, Organic Anion Transporter), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideihin (OATP, Organic Anion Transporting Polypeptide) ja orgaanisten kationien kuljettajiin (OCT, Organic Cation Transporter). Dronedaroni ei estä merkitsevästi CYP1A2:ta, CYP2C9:ä, CYP2C19:ä, CYP2C8:a eikä CYP2B6:ta.
Myös farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen beetasalpaajien, kalsiuminestäjien ja digitaliksen kanssa.

Kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavat lääkkeet

Kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) aiheuttavat lääkkeet, esim. fentiatsiinit, sisapridi, bepridiili, trisykliset masennuslääkkeet, eräät suun kautta otettavat makrolidit (kuten erytromysiini), terfenadiini sekä ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeet ovat vasta-aiheisia mahdollisen proarytmiariskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

Jos potilas käyttää beetasalpaajia dronedaronihoitoa aloitettaessa, potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ja beetasalpaajan annosta on tarvittaessa muutettava (ks. kohta 4.4).
Kliinistä ja biologista seurantaa sekä EKG-seurantaa suositellaan, ja digoksiiniannos tulee puolittaa (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkkeiden vaikutus dronedaroniin

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät
Dronedaronialtistus suurentui 17-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti 200 mg:n ketokonatsoliannoksia. Siksi ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, ritonaviirin, telitromysiinin, klaritromysiinin tai nefatsodonin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaisen voimakkaat / heikot CYP3A4:n estäjät:

Erytromysiini
Erytromysiini, suun kautta otettava makrolidi, voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa ja on siksi vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Toistuvat erytromysiiniannokset (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa 10 päivää) nostivat dronedaronille altistumisen 3,8-kertaiseksi vakaassa tilassa.

Kalsiuminestäjät
Kalsiuminestäjät diltiatseemi ja verapamiili ovat CYP3A4:n substraatteja ja/tai kohtalaisen voimakkaita estäjiä. Syketiheyttä pienentävien ominaisuuksiensa vuoksi verapamiililla ja diltiatseemilla voi lisäksi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Dronedaronialtistus suurentui 1,7-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti diltiatseemia (240 mg kahdesti vuorokaudessa), 1,4-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti verapamiilia (240 mg kerran vuorokaudessa), ja 1,2-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti nifedipiiniä (20 mg kahdesti vuorokaudessa). Dronedaroni (400 mg kahdesti vuorokaudessa) suurentaa myös kalsiuminestäjäaltistusta (verapamiili 1,4-kertaiseksi ja nisoldipiini 1,5-kertaiseksi). Kliinisissä tutkimuksissa 13 % potilaista sai kalsiuminestäjiä samanaikaisesti dronedaronin kanssa. Hypotension, bradykardian ja sydämen vajaatoiminnan riski ei suurentunut. Yleisesti voidaan todeta, että farmakokineettisen yhteisvaikutuksen ja mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi sinussolmukkeeseen ja eteis-kammiosolmukkeeseen lamaavasti vaikuttavia kalsiuminestäjiä, kuten verapamiilia ja diltiatseemia, tulee käyttää varoen yhdessä dronedaronin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee aloittaa pieninä annoksina, ja annosta tulee suurentaa vasta EKG-tutkimuksen jälkeen. Jos potilaalla on jo käytössä kalsiuminestäjä dronedaronihoidon aloittamisen aikaan, potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ja kalsiuminestäjän annosta on tarvittaessa muutettava (ks. kohta 4.4).

Muut keskivahvat/heikot CYP 3A4:n estäjät
Myös muut kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät lisäävät todennäköisesti dronedaronialtistusta.

CYP3A4:n indusoijat
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) pienensi dronedaronialtistusta 80 %, mutta se ei vaikuttanut merkittävästi dronedaronin aktiivisten metaboliittien altistukseen. Rifampisiinin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien, kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman, samanaikaista käyttöä ei suositella, koska ne pienentävät dronedaronialtistusta.

MAO:n estäjät
MAO osallistui dronedaronin aktiivisen metaboliitin metaboliaan *in vitro* tutkimuksessa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Dronedaronin vaikutus muihin lääkkeisiin

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa

Dabigatraani
Kun dabigatraanieteksilaattia annettiin annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisesti dronedaronin kanssa, jonka annos oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa, dabigatraanin AUC_{0-24} lisääntyi 100 %:lla ja C_{max} lisääntyi 70 %:lla. Kliinistä tietoa näiden lääkevalmisteiden yhteiskäytöstä eteisvärinäpotilailla ei ole. Näiden valmisteiden yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Statiinit
Dronedaroni voi suurentaa sellaisten statiinien altistusta, jotka ovat CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin substraatteja. Dronedaroni (400 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi simvastatiinialtistuksen 4-kertaiseksi ja simvastatiinihappoaltistuksen 2-kertaiseksi. Oletettavasti dronedaroni voi suurentaa myös lovastatiinialtistusta samantyyppisesti kuin simvastatiinihappoaltistuksen. Dronedaronin ja atorvastatiinin välillä oli heikko yhteisvaikutus (josta seurasi keskimäärin 1,7-kertainen lisäaltistuminen atorvastatiinille). Dronedaronin ja OATP:n kuljettamien statiinien, kuten rosuvastatiinin, välillä oli heikko yhteisvaikutus (josta seurasi keskimäärin 1,4-kertainen lisäaltistuminen rosuvastatiinille).
Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt turvallisuusongelmia, kun dronedaronia annettiin samanaikaisesti sellaisten statiinien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. Spontaaneja rabdomyolyysitapauksia on kuitenkin raportoitu, kun dronedaronia on käytetty yhdessä statiinien (erityisesti simvastatiinin) kanssa, ja sen vuoksi statiinien samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta.
Tavallista pienemmän statiinialoitusannoksen ja -ylläpitoannosten käyttöä tulee harkita kyseisen statiinin valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti, ja potilaan tilaa tulee seurata lihastoksisuuden kliinisten merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Kalsiuminestäjät
Dronedaronin ja kalsiuminestäjien yhteisvaikutus on kuvattu edellä (ks. kohta 4.4).

Immunosuppressantit
Dronedaroni saattaa suurentaa immunosuppressanttien (takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi ja siklosporiini) pitoisuutta plasmassa. Sirolimuusin ja takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa tulee seurata ja annoksia muuttaa tarvittaessa, jos niitä käytetään samanaikaisesti dronedaronin kanssa.

Ehkäisytabletit
Dronedaronia (800 mg kahdesti vuorokaudessa) ja ehkäisytabletteja samanaikaisesti käyttäneillä terveillä tutkimushenkilöillä ei havaittu etinyyliestradiolin eikä levonorgestreelin pitoisuuden pienenemistä.

Yhteisvaikutukset CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa

Beetasalpaajat
Sotalolihoito on lopetettava ennen dronedaronihoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3) Dronedaroni saattaa suurentaa CYP2D6:n kautta metaboloituvien beetasalpaajien altistusta. Beetasalpaajilla voi lisäksi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Dronedaroni (800 mg vuorokaudessa) suurensi metoprololialtistuksen 1,6-kertaiseksi ja propranololialtistuksen 1,3-kertaiseksi (eli muutos oli paljon pienempi kuin hitaiden ja nopeiden CYP2D6-metaboloijien välillä, jolloin ero voi olla 6-kertainen). Kliinisissä tutkimuksissa bradykardiaa havaittiin useammin, kun dronedaronia annettiin samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa.
Farmakokineettisen yhteisvaikutuksen ja mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi beetasalpaajia tulee käyttää varoen yhdessä dronedaronin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee aloittaa pieninä annoksina, ja annosta tulee suurentaa vasta EKG-tutkimuksen jälkeen. Jos potilas käyttää beetasalpaajia dronedaronihoitoa aloitettaessa, potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ja beetasalpaajan annosta on tarvittaessa muutettava (ks. kohta 4.4).

Masennuslääkkeet
Dronedaroni on ihmisellä heikko CYP2D6:n estäjä, joten sen oletetaan aiheuttavan vain vähän yhteisvaikutuksia CYP2D6:n kautta metaboloituvien masennuslääkkeiden kanssa.

Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin substraattien kanssa

Digoksiini
Dronedaroni (400 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi digoksiinialtistuksen 2,5-kertaiseksi estämällä P-glykoproteiinipumppua. Digitaliksella voi lisäksi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Synergistinen vaikutus syketiheyteen ja eteis-kammiojohtumiseen on mahdollinen. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin suurentuneita digitalispitoisuuksia ja/tai digitalismyrkytykseen viittaavia maha-suolikanavan häiriöitä, kun dronedaronia annettiin samanaikaisesti digitaliksen kanssa.
Digoksiiniannosta on pienennettävä noin 50 % ja seerumin digoksiinipitoisuutta on seurattava tarkasti. Lisäksi suositellaan kliinistä seurantaa ja EKG-seurantaa.

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa

Rivaroksabaani
Dronedaroni todennäköisesti suurentaa rivaroksabaanialtistusta (rivaroksabaani on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti), joten niiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotojen riskiä. Rivaroksabaanin ja dronedaronin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Apiksabaani
Dronedaroni saattaa suurentaa apiksabaanialtistusta (apiksabaani on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti). Apiksabaaniannoksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen samanaikaisessa käytössä lääkeaineiden kanssa, jotka eivät ole voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-glykoproteiinin estäjiä, kuten dronedaroni.

Edoksabaani
In vivo -tutkimuksissa edoksabaanialtistus (edoksabaani on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti) suureni, kun sitä annettiin dronedaronin kanssa. Edoksabaaniannosta on pienennettävä edoksabaanin valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti.

Yhteisvaikutukset varfariinin ja losartaanin (CYP2C9:n substraatteja) kanssa

Varfariini ja muut K-vitamiiniantagonistit
Dronedaroni (600 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi S-varfariinin pitoisuuden 1,2-kertaiseksi. R-varfariinin pitoisuus ei muuttunut, ja INR-arvo (*International Normalized Ratio*) suureni vain 1,07-kertaiseksi.
Kliinisesti merkittäviä INR-arvon nousuja (≥5) raportoitiin kuitenkin oraalisia antikoagulantteja käyttävillä potilailla yleensä viikon sisällä dronedaronihoidon aloittamisen jälkeen. Tämän vuoksi K-vitamiiniantagonistia käyttävien potilaiden INR-arvoa tulee seurata tarkkaan dronedaronin aloittamisen jälkeen.

Losartaani ja muut angiotensiini II-reseptorin salpaajat (AIIRAs)
Dronedaronin ja losartaanin välillä ei havaittu yhteisvaikutuksia, ja dronedaronin ja muiden angiotensiini II-reseptorin salpaajien välillä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutukset teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) kanssa
Dronedaroni annoksena 400 mg kahdesti vuorokaudessa ei suurenna vakaan tilan teofylliinialtistusta.

Yhteisvaikutus metformiinin kanssa (OCT1:n ja OCT2:n substraatti)
Dronedaronin ja metformiinin, OCT1:n ja OCT2:n substraatin, välillä ei havaittu yhteisvaikutusta.

Yhteisvaikutus omepratsolin kanssa (CYP 2C19:n substraatti)
Dronedaroni ei vaikuta omepratsolin, CYP 2C19:n substraatin, farmakokinetiikkaan.

Yhteisvaikutus klopidogreelin kanssa
Dronedaroni ei vaikuta klopidogreelin eikä sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Muuta tietoa
Pantopratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) – lääkeaine, joka suurentaa mahan pH-arvoa vaikuttamatta mitenkään sytokromi P450 -järjestelmään – ei vaikuttanut merkitsevästi dronedaronin farmakokinetiikkaan.

Greippimehu (CYP3A4:n estäjä)

Dronedaronialtistus suurentui 3-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti 300 ml greippimehua kolmesti vuorokaudessa. Potilaita tulee siksi kehottaa välttämään greippimehua sisältäviä juomia dronedaronihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskaus

MULTAQ-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Dronedaronin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä MULTAQ-hoidon aikana ja 7 päivän ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkärin on varmistettava ennen MULTAQ-valmisteen käytön aloittamista, että potilas ei ole raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dronedaroni ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dronedaronin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Naisia on kehotettava olemaan imettämättä MULTAQ-hoidon aikana ja 7 päivän ajan (noin 5 puoliintumisaikaa) viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko MULTAQ-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Dronedaronin ei ole todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

MULTAQ-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutukset, kuten väsymys, voivat kuitenkin vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kun arvioitiin sisäisten tekijöiden, kuten sukupuolen tai iän, vaikutusta hoidon aikana ilmenneisiin haittavaikutuksiin, havaittiin, että sukupuoli (naispotilaat) vaikutti haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuuteen.

Kliinisissä tutkimuksissa dronedaronia saaneista potilaista 11,8 % ja lumelääkettä saaneista potilaista 7,7 % keskeytti osallistumisen etuajassa haittavaikutusten vuoksi. Yleisimmät syyt dronedaronihoidon keskeyttämiseen olivat ruoansulatuselimistön häiriöt (3,2 % dronedaroniryhmässä vs. 1,8 % lumelääkeryhmässä).

Yleisimmät dronedaronin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aiheuttamat haittavaikutukset viidessä tutkimuksessa olivat ripuli (9 %), pahoinvointi (5 %) ja oksentelu (2 %) sekä väsymys ja heikkous (7 %).

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Dronedaronin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuusprofiili potilailla, joilla on eteisvärinää tai eteislepatusta, perustuu viiteen lumekontrolloituun tutkimukseen, joihin satunnaistettiin yhteensä 6 285 potilasta (3 282 potilasta sai dronedaronia 400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 2 875 sai lumelääkettä). Keskimääräinen altistusaika näissä tutkimuksissa oli 13 kuukautta. ATHENA-tutkimuksessa pisin seuranta-aika oli 30 kuukautta. Joitakin haittavaikutuksia havaittiin myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.
Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin.
Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleiset** (≥ 1/10)	**Yleiset** (≥ 1/100, < 1/10)	**Melko harvinaiset** (≥ 1/1 000, < 1/100)	**Harvinaiset** (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Immuuni-järjestelmä				Anafylaktiset reaktiot mukaan lukien angioedeema
Hermosto			Makuhäiriöt	Makuaistin puute
Sydän	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. alla)	Bradykardia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)		
Verisuonisto				Vaskuliitti, esim. leukosytoklastinen vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi (ks. alla)	
Ruoansulatus-elimistö		Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Vatsakipu Dyspepsia		
Maksa ja sappi		Poikkeavat		Maksasolujen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
		maksan toimintakokeiden tulokset		vaurio, mukaan lukien henkeä uhkaava akuutti maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma (esim. yleistynyt, makulaarinen tai makulo-papulaarinen ihottuma) Kutina	Eryteema (esim. punoitus tai punoittava ihottuma) Ekseema Valoherkkyys-reaktio Allerginen dermatiitti Dermatiitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Heikkous		
Tutkimukset	Veren kreatiniinin lisääntyminen* QTc-ajan (Bazett) piteneminen#			

* ≥ 10 % viiden päivän kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4)
# > 450 ms miehillä ja > 470 ms naisilla (ks. kohta 4.4)

Valikoituja haittavaikutuskuvauksia

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Viidessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ilmeni yhtä paljon dronedaroniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (hyvin yleisesti, 11,2 % vs. 10,9 %). Tämän yleisyyden arvioinnissa olisi huomioitava kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen eteisvärinäpotilailla yleensä. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa (yleisyys tuntematon) (ks. kohta 4.4).

Interstitiaalinen keuhkosairaus, mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi
Viidessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa 0,6 % dronedaroniryhmän potilaista sai keuhkohaittoja, kun lumeryhmän potilaista niitä sai 0,8 %. Interstitiaalista keuhkosairautta mukaan lukien pneumoniittia ja keuhkofibroosia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa (yleisyys tuntematon). Monien potilaiden kohdalla tätä on edeltänyt altistuminen amiodaronille (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa on tarkkailtava potilaan sydämen rytmiä ja verenpainetta. Potilaalle annetaan tukihoitoa oireiden perusteella.

Ei tiedetä, voidaanko dronedaroni ja/tai sen metaboliitit poistaa dialyysin (hemodialyysin, peritoneaalidialyysin tai hemofiltraation) avulla.

Erityistä vastalääkettä ei ole. Yliannostustapauksessa on syytä keskittyä tukemaan peruselintoimintoja ja lievittämään oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydänlääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III, ATC-koodi: C01BD07

Vaikutusmekanismi

Eläinmalleissa dronedaroni estää eteisvärinää tai palauttaa normaalin sinusrytmin mallista riippuen. Se estää myös kammiotakykardiaa ja kammiovärinää useissa eläinmalleissa. Nämä vaikutukset johtuvat todennäköisesti dronedaronin elektrofysiologisista ominaisuuksista, jotka kuuluvat kaikkiin neljään Vaughan–Williamsin ryhmään. Dronedaroni estää kaliumin virtausta salpaamalla useita kanavia (esim. I_{KAch}, I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}) sekä pidentää siten sydämen aktiopotentiaalia ja refraktaariaikaa (ryhmä III). Se estää myös natriumin (ryhmä Ib) ja kalsiumin virtausta (ryhmä IV). Se estää adrenergista toimintaa ei-kilpailevasti (ryhmä II).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dronedaroni hidastaa syketiheyttä eläinmalleissa. Se pidentää Wenckebachin syklin pituutta sekä AH-, PQ- ja QT-aikaa. QTc-aika ei joko pitene ollenkaan tai vain hyvin vähän, ja HV- ja QRS-ajat säilyvät muuttumattomina. Dronedaroni pidentää eteisten ja eteis-kammiosolmukkeen efektiivistä refraktaariaikaa (ERP). Kammioiden ERP pitenee hiukan, mutta käänteinen riippuvuus syketaajuudesta on hyvin pieni.
Dronedaroni alentaa valtimoverenpainetta ja vähentää sydänlihaksen kontraktiliteettia (dP/dt max) vaikuttamatta vasemman kammion ejektiofraktioon sekä vähentää sydänlihaksen hapenkulutusta. Dronedaronilla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia sepelvaltimoissa (tämä liittyy typpioksidiradan aktivaatioon) ja ääreisvaltimoissa.
Dronedaronilla on epäsuoria antiadrenergisiä vaikutuksia ja osittaisantagonistinen vaikutus adrenergiseen stimulaatioon. Se heikentää adrenaliinin aiheuttamaa alfa-adrenergistä verenpainevastetta sekä isoprenaliinin aiheuttamaa beeta$_1$- ja beeta$_2$-vastetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Eteisvärinään liittyvän sairaalahoidon riskin pieneneminen
Dronedaronin tehokkuus eteisvärinään liittyvien sairaalahoitojaksojen riskin pienentämisessä potilailla, joilla esiintyi tai oli esiintynyt eteisvärinää ja joilla oli muita riskitekijöitä, osoitettiin ATHENA-tutkimuksessa, joka oli kansainvälinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu ja lumekontrolloitu monikeskustutkimus.
Potilailla oli oltava dokumentoidusti vähintään yksi riskitekijä (esim. ikä, hypertensio, diabetes, aiempi aivoverenkiertohäiriö, vasemman eteisen läpimitta ≥ 50 mm tai LVEF < 0,40) sekä eteisvärinä/eteislepatus että sinusrytmi tutkimusta edeltäneiden 6 kuukauden aikana. Potilaita, jotka olivat saaneet amiodaronia satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana, ei otettu tutkimukseen. Potilailla sai olla eteisvärinä, eteislepatus tai spontaanisti tai rytminsiirron avulla normaaliksi palautunut sinusrytmi.

Tutkimukseen satunnaistettiin 4 628 potilasta, joita hoidettiin enintään 30 kuukauden ajan (mediaaniseuranta-aika: 22 kuukautta) joko dronedaronilla 400 mg kahdesti vuorokaudessa (2 301 potilasta) tai lumelääkkeellä (2 327 potilasta). Potilaat saivat lisäksi tavanomaista hoitoa mm. beetasalpaajilla (71 %), ACE:n estäjillä tai AT_1-salpaajilla (69 %), digitaliksella (14 %), kalsiuminestäjillä (14 %), statiineilla (39 %), suun kautta otettavilla antikoagulanteilla (60 %), verihiutaleiden toimintaa estävillä aineilla pitkäaikaisesti (6 %) ja/tai diureeteilla (54 %).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen sairaalahoitojaksoon sydän- ja verisuonisyystä tai kuolema mistä tahansa syystä.
Potilaiden ikäjakauma oli 23–97 vuotta, ja 42 % oli yli 75-vuotiaita. Potilaista 47 % oli naisia, ja suurin osa (89 %) oli valkoihoisia.

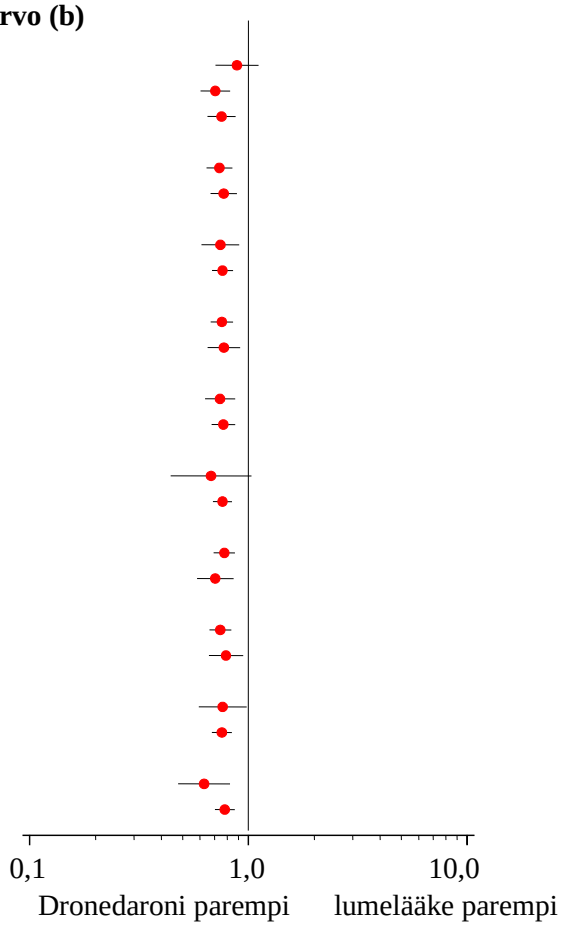
Suurimmalla osalla (86 %) oli hypertensiota ja rakenteellinen sydänsairaus (60 %) (esim. sepelvaltimotauti: 30 %; sydämen vajaatoiminta: 30 %; LVEF < 45 %: 12 %).
Potilaista 25 prosentilla oli eteisvärinä lähtötilanteessa.

Dronedaroni pienensi sydän- ja verisuonisyistä johtuvan sairaalahoidon tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ilmaantuvuutta 24,2 % lumelääkkeeseen verrattuna ($p < 0,0001$).

Sydän- ja verisuonisyistä johtuvan sairaalahoidon tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ilmaantuvuuden pieneneminen oli samansuuruinen kaikissa alaryhmissä riippumatta lähtötilanteen ominaisuuksista tai lääkevalmisteista (ACE:n estäjät tai AT_1-salpaajat, beetasalpaajat, digitalis, statiinit, kalsiuminestäjät, diureetit) (ks. kuva 1).

Kuva 1 - Suhteellinen riski (dronedaroni 400 mg kahdesti vuorokaudessa vs. lumelääke) – ensimmäinen sydän- ja verisuonisyistä johtuva sairaalahoitojakso tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema.

Tekijä	N	RR [LV 95 %] (a)	P - arvo (b)
Ikä (vuotta)			
< 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
Sukupuoli			
Mies	2459	0,74 [0,64;0,85]	
Nainen	2169	0,77 [0,67;0,89]	0,65
Eteisvärinä/eteislepatus			
Kyllä	1155	0,74 [0,61;0,91]	
Ei	3473	0,76 [0,68;0,85]	0,85
Rakenteellinen sydänsairaus			
Kyllä	2732	0,76 [0,67;0,85]	
Ei	1853	0,77 [0,65;0,92]	0.85
LVEF < 35 % tai NYHA ≥ luokka I			
Kyllä	1417	0,74 [0,63;0,87]	
Ei	3146	0,77 [0,68;0,87]	0,71
LVEF (%)			
< 35	179	0,68 [0,44;1,03]	
≥ 35	4365	0,76 [0,69;0,84]	0,58
Beetasalpaajat			
Kyllä	3269	0,78 [0,69;0,87]	
Ei	1359	0,71 [0,58;0,86]	0,41
ACE:n estäjät tai AT_1-salpaajat			
Kyllä	3216	0,74 [0,66;0,83]	
Ei	1412	0,79 [0,66;0,95]	0,59
Digitalis			
Kyllä	629	0,76 [0,59;0,98]	
Ei	3999	0,76 [0,68;0,84]	0,96
Kalsiuminestäjät (c)			
Kyllä	638	0,63 [0,48;0,82]	
Ei	3990	0,78 [0,70;0,87]	0,15



a Määritetty Coxin regressiomallin avulla
b Lähtötilanteen tekijöiden ja hoidon välisen interaktion P-arvo perustuu Coxin regressiomalliin
c Syketiheyttä pienentävät kalsiuminestäjät rajoitettu diltiatseemiin, verapamiiliin ja bepridiiliin

Tulokset olivat samantyyppisiä sydän- ja verisuonisyistä johtuvan sairaalahoidon ilmaantuvuuden osalta: riski pieneni 25,5 % (p < 0,0001).
Tutkimuksen aikana mistä tahansa syystä johtuneiden kuolemien määrä oli samaa luokkaa dronedaroniryhmässä (116 / 2 301) ja lumelääkeryhmässä (139 / 2 327).

Sinusrytmin säilyttäminen
EURIDIS- ja ADONIS-tutkimuksiin satunnaistettiin yhteensä 1 237 avohoitopotilasta, joilla oli ollut aiemmin eteisvärinä- tai eteislepatusjakso. Potilaat saivat hoidoksi joko dronedaronia 400 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 828) tai lumelääkettä (n = 409) ja lisäksi tavanomaista hoitoa (esim. suun kautta otettavia antikoagulantteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä tai AT_1-salpaajia, verihiutaleiden toimintaa estäviä aineita pitkäaikaisesti, diureetteja, statiineja, digitalista tai kalsiuminestäjiä). Potilailla oli ollut vähintään yksi EKG:n avulla dokumentoitu eteisvärinä- tai eteislepatusjakso tutkimusta edeltäneiden 3 kuukauden aikana, heillä oli sinusrytmi vähintään yhden tunnin ajan, ja heitä seurattiin 12 kuukauden ajan. Amiodaronia saaneille potilaille tehtiin EKG-tutkimus noin 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä lääkeannoksesta hyvän siedettävyyden varmistamiseksi. Muiden rytmihäiriölääkkeiden käyttö oli lopetettava vähintään viisi plasman puoliintumisaikaa ennen ensimmäistä lääkeannosta. Potilaiden ikäjakauma oli 20–88 vuotta, ja suurin osa potilaista oli valkoihoisia (97 %) ja miehiä (69 %). Yleisimmät samanaikaiset sairaudet olivat hypertensio (56,8 %) ja rakenteellinen sydänsairaus (41,5 %), esim. sepelvaltimotauti (21,8 %).

EURIDIS- ja ADONIS-tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan ja muissa yksittäisissä tutkimuksissa dronedaroni pidensi säännönmukaisesti eteisvärinän tai eteislepatuksen ensimmäiseen uusiutumiseen kulunutta aikaa (ensisijainen päätetapahtuma). Lumelääkkeeseen verrattuna dronedaroni pienensi 25 % (p = 0,00007) sitä riskiä, että eteisvärinä tai eteislepatus uusiutuisi ensimmäisen kerran 12 kuukauden tutkimusjakson aikana. Mediaaniaika satunnaistamisesta eteisvärinän tai eteislepatuksen ensimmäiseen uusiutumiseen oli dronedaroniryhmässä 116 päivää eli 2,2 kertaa niin pitkä kuin lumeryhmässä (53 päivää).

DIONYSOS-tutkimuksessa verrattiin dronedaronin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja amiodaronin (600 mg vuorokaudessa 28 päivän ajan ja sen jälkeen 200 mg vuorokaudessa) tehokkuutta ja turvallisuutta 6 kuukauden ajan. Tutkimukseen satunnaistettiin 504 potilasta, joilla oli dokumentoitu eteisvärinä, ja heistä 249 sai dronedaronia ja 255 amiodaronia. Potilaiden ikäjakauma oli 28–90 vuotta ja 49 % oli yli 65-vuotiaita. Ensisijaisen tehokkuuspäätetapahtuman (eteisvärinän ensimmäinen uusiutuminen tai tutkimuslääkityksen ennenaikainen lopettaminen siedettävyysongelmien vuoksi tai lääkkeen tehottomuus) ilmaantuvuus 12 kuukauden kohdalla oli dronedaroniryhmässä 75 % ja amiodaroniryhmässä 59 % (riskisuhde = 1,59; log-rank, p-arvo < 0,0001). Eteisvärinä uusiutui dronedaroniryhmässä 63,5 prosentilla ja amiodaroniryhmässä 42 prosentilla potilaista. Eteisvärinän uusiutuminen (mukaan lukien normaalin sinusrytmin palautumisen puuttuminen) oli yleisempää dronedaroniryhmässä, mutta tutkimuslääkityksen ennenaikainen lopettaminen siedettävyysongelmien vuoksi oli yleisempää amiodaroniryhmässä. Pääasiallisen turvallisuuspäätetapahtuman (kilpirauhaseen, maksaan, keuhkoihin, hermostoon, ihoon, silmiin tai maha-suolikanavaan liittyvä haittatapahtuma tai tutkimuslääkityksen ennenaikainen lopettaminen minkä tahansa haittatapahtuman vuoksi) ilmaantuvuus oli dronedaroniryhmässä 20 % pienempi kuin amiodaroniryhmässä (p = 0,129). Tämä pienentyminen johtui siitä, että kilpirauhaseen ja hermostoon liittyviä tapahtumia ilmeni merkitsevästi vähemmän, ihoon ja silmiin liittyviä tapahtumia jonkin verran vähemmän, ja ennenaikaisia tutkimuslääkityksen lopettamisia vähemmän kuin amiodaroniryhmässä. Dronedaroniryhmässä havaittiin enemmän ruoansulatuselimistön haittatapahtumia (12,9 % vs. 5,1 %), pääasiassa ripulia.

Potilaat, joilla on esiintynyt sydämen vajaatoiminnan oireita levossa tai lievässä rasituksessa edellisen kuukauden aikana tai jotka ovat olleet sairaalahoidossa sydämen vajaatoiminnan vuoksi edellisen kuukauden aikana
ANDROMEDA-tutkimukseen osallistui 627 potilasta, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriöitä, jotka olivat olleet sairaalahoidossa sydämen vajaatoiminnan vuoksi (uusi diagnoosi tai pahenemisvaihe) ja joilla oli ollut vähintään yksi hengenahdistusjakso lievässä rasituksessa tai levossa (NYHA-luokka III tai IV) tai paroksysmaalinen yöllinen dyspnea osallistumista edeltäneen kuukauden aikana. Potilaiden ikäjakauma oli 27–96 vuotta ja 68 % oli yli 65-vuotiaita.
Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti dronedaroniryhmässä havaitun kuolemien epätasapainon vuoksi (n = 25 dronedaroniryhmässä vs. 12 lumelääkeryhmässä, p = 0,027) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Potilaat, joilla on pysyvä eteisvärinä
PALLAS-tutkimus oli satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin dronedaroniannoksen 400 mg x 2/vrk kliinistä hyötyä vakiintuneen hoidon lisänä potilaille, joilla oli pysyvä eteisvärinä ja sen lisäksi muita riskitekijöitä (potilailla oli kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ~ 69 %, sepelvaltimotautia ~ 41 %, aiempi aivohalvaus tai TIA-kohtaus ~ 27 %; LVEF ≤ 40 % ~ 20.7 % tai potilaat olivat vähintään 75-vuotiaita verenpainetautia ja diabetestä sairastavia potilaita ~ 18 %). Tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti sen jälkeen, kun siihen oli satunnaistettu 3 149 potilasta (lumelääke = 1 577; dronedaroni = 1 572), koska sydämen vajaatoimintatapausten (lumelääke = 33; dronedaroni = 80; HR = 2.49 (1.66-3.74)]; aivohalvausten [lumelääke = 8; dronedaroni = 17; HR = 2.14 (0.92-4.96)] ja kardiovaskulaaristen kuolemien [lumelääke = 6; dronedaroni = 15; HR = 2.53 (0.98-6.53)] määrät olivat merkitsevästi suurempia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dronedaroni imeytyy hyvin (vähintään 70-prosenttisesti) suun kautta ruokailun yhteydessä otettuna. Alkureitin metabolian vuoksi dronedaronin absoluuttinen biologinen hyötyosuus (ruoan kanssa otettuna) on kuitenkin vain 15 %. Samanaikainen ruokailu suurentaa dronedaronin biologisen hyötyosuuden keskimäärin 2–4-kertaiseksi. Dronedaronin ja verenkierrossa tavattavan aktiivisen päämetaboliitin (N-debutyylimetaboliitti) huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan suun kautta ruokailun yhteydessä otettuna 3–6 tunnissa. Kun dronedaronia annetaan toistuvasti 400 mg kahdesti vuorokaudessa, vakaa tila saavutetaan 4–8 hoitopäivässä ja dronedaronin keskimääräinen akkumulaatiosuhde on 2,6–4,5. Dronedaronin vakaan tilan keskimääräinen C_{max} on 84–147 ng/ml, ja pääasiallisen N-debutyylimetaboliitin ja kantayhdisteen altistukset ovat keskenään samantyyppiset. Dronedaronin ja sen N-debutyylimetaboliitin farmakokinetiikka ei ole suoraan verrannollinen annoskokoon: kun annos suurennetaan 2-kertaiseksi, C_{max} suurenee noin 2,5-kertaiseksi ja AUC noin 3-kertaiseksi.

Jakautuminen

Dronedaronista sitoutuu *in vitro* plasman proteiineihin 99,7 % ja sen N-debutyylimetaboliitista 98,5 %, eikä sitoutuminen ole saturoituvaa. Molemmat yhdisteet sitoutuvat pääasiassa albumiiniin. Laskimoon annetun annoksen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 1 200–1 400 l.

Biotransformaatio

Dronedaroni metaboloituu laajasti pääasiassa CYP3A4:n kautta (ks. kohta 4.5). Tärkeimpään metaboliareittiin kuuluu N-debutylaatio, jossa muodostuu pääasiallinen verenkierrossa tavattava aktiivinen metaboliitti. Tämän jälkeen metaboliitti hapettuu ja tapahtuu oksidatiivinen deaminaatio, jossa muodostuu inaktiivinen propionihappometaboliitti, mitä seuraa hapettuminen ja suora hapettuminen. Monoamiinioksidaasi osallistuu osittain dronedaronin aktiivisen metaboliitin metaboliaan (ks. kohta 4.5).
N-debutyylimetaboliitti on farmakodynaamisesti aktiivinen, mutta se on 3–10 kertaa vähemmän potentti kuin dronedaroni. Tämä metaboliitti osallistuu dronedaronin farmakologiseen vaikutukseen ihmisellä.

Eliminaatio

Suun kautta otetusta merkitystä annoksesta noin 6 % erittyy virtsaan pääasiassa metaboliitteina (muuttumatonta yhdistettä ei erity virtsaan) ja 84 % erittyy ulosteeseen pääasiassa metaboliitteina. Laskimoon annetun dronedaronin plasmapuhdistuma on 130–150 l/h. Dronedaronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 25–30 tuntia ja sen N-debutyylimetaboliitin noin 20–25 tuntia. Potilailla dronedaroni ja sen metaboliitti eliminoituvat plasmasta täysin 2 viikon kuluessa hoidon päättymisestä, kun annostus on ollut 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Erityispotilasryhmät

Dronedaronin farmakokinetiikka eteisvärinäpotilailla on vastaava kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Dronedaronin farmakokinetiikkaan vaikuttavia tekijöitä ovat sukupuoli, ikä ja paino. Kullakin näistä tekijöistä on rajallinen vaikutus dronedaroniin.

Sukupuoli
Naispotilailla dronedaronialtistus on keskimäärin 1,3-kertainen ja N-debutyylimetaboliittialtistus keskimäärin 1,9-kertainen miespotilaisiin verrattuna.

Iäkkäät potilaat
Kaikista dronedaronilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista tutkimushenkilöistä 73 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 34 % vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla potilailla dronedaronialtistus on 23 % suurempi kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta
Vapaan dronedaronin altistus suurenee 2-kertaiseksi henkilöillä, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Keskimääräinen N-debutyylimetaboliitin altistus pienenee 47 % (ks. kohta 4.2). Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta dronedaronin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta
Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dronedaronin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu nimenomaisesti. Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta muuttavan dronedaronin farmakokinetiikkaa, koska virtsaan ei erity muuttumatonta yhdistettä ja vain noin 6 % annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhden hiirillä tehdyn *in vivo* -mikrotumatestin ja neljän *in vitro* -tutkimuksen perusteella dronedaronilla ei ole genotoksisia vaikutuksia.
Kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa dronedaronia annettiin eläimille suun kautta, suurin 24 kuukauden ajan annettu dronedaroniannos oli 70 mg/kg/vrk rotille ja 300 mg/kg/vrk hiirille.
Pelkästään suurimman tutkitun annoksen (vastaa 5–10-kertaisesti ihmisen hoitoannoksen altistusta) yhteydessä havaittiin maitorauhaskasvainten lisääntymistä naarashiirillä, histiosyyttisarkoomien lisääntymistä hiirillä ja suoliliepeen imusolmukkeiden hemangioomien lisääntymistä rotilla. Hemangioomat eivät ole syövän esiasteita eivätkä ne muutu pahanlaatuisiksi hemangiosarkoomiksi eläimillä eivätkä ihmisellä. Näiden havaintojen ei katsota liittyvän ihmiseen.

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa havaittiin lievää ja korjautuvaa fosfolipidoosia (vaahtosolu-makrofagien kertymistä) suoliliepeen imusolmukkeissa pääasiassa rotalla. Tämän vaikutuksen katsotaan liittyvän vain rottaan, eikä sen katsota koskevan ihmistä.

Dronedaroni vaikutti rotalla suurina annoksina huomattavasti alkion- ja sikiönkehitykseen ja aiheutti mm. alkionmenetyksiä munasolun kiinnittymisen jälkeen, sikiön ja istukan painon pienenemistä sekä ulkoisia epämuodostumia ja sisäelinten ja luuston epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Hypromelloosi (E 464)
Maissitärkkelys
Krospovidoni (E 1202)
Poloksameeri 407
Laktoosimonohydraatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E 572)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E 171)
Karnaubavaha (E 903)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- Läpinäkymättömät PVC/alumiiniläpipainopakkaukset 20, 50 ja 60 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksissa
- Läpinäkymätön, yksittäispakattu PVC/alumiiniläpipainopakkaus 100 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/09/591/001 - 20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/591/002 - 50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/591/003 - 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/591/004 - 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.. syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkealan verkkosivuilla.

D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uuutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että MULTAQ-valmistetta määrääville tai toimittaville terveydenhuollon ammattilaisille toimitetaan viimeisin versio valmisteyhteenvedosta ja MULTAQ Lääkärin oppaasta, tai että heillä on pääsy kyseisiin dokumentteihin.
MULTAQ Lääkärin oppaan sisällöstä ja muodosta sekä tiedottamisesta ja jakelusta on sovittava asianomaisen jäsenmaan kansallisen viranomaisen kanssa ennen jakelua.

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi koskevat seuraavia riskejä:

- sydämen vajaatoiminta (mukaan lukien potilaat, joilla on epävakaa hemodynaaminen tila, johon liittyy aiemmin ilmennyt tai parhaillaan ilmenevä sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö, tai prerenaalinen atsotemia)
- pysyvä eteisvärinä, jossa eteisvärinä on jatkunut vähintään 6 kk (tai kestoa ei tiedetä), ja sinusrytmin palauttamista ei enää yritetä lääkärin harkinnan mukaan
- interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)
- maksatoksisuus.

Koulutusmateriaali on Lääkärin opas, jota voidaan käyttää apuna

- potilaiden seulonnassa ennen hoidon aloittamista
  - pysyvä eteisvärinä on vasta-aihe
  - aiemmin ilmennyt tai parhaillaan ilmenevä sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (LVSD) ovat vasta-aiheita
  - lääkeaineyhteisvaikutuksen ehkäiseminen
  - käyttöturvallisuus maksan, keuhkojen ja munuaisten suhteen.
- potilaiden hoidon aikaisessa seurannassa ja tarvittaessa dronedaronihoidon lopettamisessa
  - EKG
  - kliiniset sydänoireet
  - lääkeaineyhteisvaikutukset
  - maksan, keuhkojen ja munuaisten toimintakokeet, koagulaatiotestit
- neuvottaessa potilaita lääkevalmisteen käytöstä
  - opastamaan potilasta tunnistamaan oireet
  - rohkaisemaan ilmoittamaan haittavaikutuksista.

Lääkärin oppaan tulee antaa lääkärille tiedot, joiden avulla lääkäri voi arvioida, sopiiko MULTAQ potilaalle ja voiko potilas jatkaa hoitoa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MULTAQ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
dronedaroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 400 mg dronedaronia (hydrokloridimuodossa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: laktoosia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/591/001 20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/591/002 50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/591/003 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/591/004 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

MULTAQ 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MULTAQ 400 mg tabletit
dronedaroni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

MULTAQ 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
dronedaroni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä MULTAQ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MULTAQ-valmistetta
3. Miten MULTAQ-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5 MULTAQ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MULTAQ on ja mihin sitä käytetään

MULTAQ-valmisteen vaikuttava aine on dronedaroni. Dronedaroni on rytmihäiriölääke, jonka avulla säädellään sydämen rytmiä.

MULTAQ-valmistetta käytetään potilaille, joilla on sydämen rytmihäiriö nimeltä eteisvärinä, ja joille on tehty rytminsiirto sydämen rytmin muuttamiseksi takaisin normaalirytmiin tai joilla normaalirytmi on palautunut itsestään.
MULTAQ-valmiste estää sydämen rytmihäiriön uusiutumista. MULTAQ-valmistetta käytetään vain aikuisille.

Lääkäri harkitsee kaikkia mahdollisia hoitovaihtoehtoja ennen MULTAQ-valmisteen määräämistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MULTAQ-valmistetta

Älä käytä MULTAQ-valmistetta
- jos olet allerginen dronedaronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on sydämen sähköisen toiminnan häiriö (sydämen johtumishäiriö). Tähän voi liittyä hyvin hidas sydämen syketiheys ja huimausta. Jos sinulle on asennettu sydämentahdistin tämän sairauden vuoksi, voit käyttää MULTAQ-valmistetta.
- jos sydämesi syketiheys on hyvin hidas (alle 50 lyöntiä minuutissa)
- jos sinulla on todettu sydänfilmissä (EKG-tutkimuksessa) ns. pidentynyt QTc-aika (yli 500 millisekuntia)
- jos sinulla on pysyvä eteisvärinä. Pysyvässä eteisvärinässä eteisvärinä on jatkunut pitkään (vähintään 6 kuukauden ajan) ja on tehty päätös, että sydämesi rytmiä ei yritetä muuttaa takaisin normaaliksi rytminsiirrolla.
- jos verenpaineesi ei pysy vakaana (laskee), minkä seurauksena elimet eivät välttämättä saa riittävästi valtimoverta

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut tila, jossa sydämesi ei pysty pumppaamaan verta riittävän tehokkaasti (tilaa kutsutaan sydämen vajaatoiminnaksi). Tähän voi liittyä jalkojen tai säärten turvotusta, hengitysvaikeuksia makuuasennossa tai nukkuessa ja hengenahdistusta rasituksessa.
- jos verimäärä, joka lähtee sydämestäsi sen supistuessa on liian pieni (tilaa kutsutaan vasemman kammion toimintahäiriöksi)
- jos olet aiemmin käyttänyt amiodaronia (toinen rytmihäiriölääke) ja saanut keuhko- tai maksahaittoja
- jos käytät lääkkeitä infektion (esim. sieni-infektion tai AIDSin), allergian, sydämen rytmihäiriöiden tai masennuksen hoitoon tai elimensiirron jälkeen (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja MULTAQ”. Siinä kerrotaan tarkemmin, mitä lääkkeitä ei pidä käyttää samanaikaisesti MULTAQ-valmisteen kanssa).
- jos sinulla on jokin vaikea maksasairaus
- jos sinulla on jokin vaikea munuaissairaus
- jos käytät dabigatraania (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja MULTAQ”).

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua, älä käytä MULTAQ-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät MULTAQ-valmistetta
- jos sinulla on sairaus tai tila, joka aiheuttaa kaliumin tai magnesiumin vajausta veressä. Vajaus on korjattava ennen MULTAQ-hoidon aloittamista.
- jos olet yli 75-vuotias
- jos sinulla on tila, jossa sydänlihakseen verta tuovat suonet ovat kovettuneet ja ahtautuneet (sepelvaltimotauti).

Kun käytät MULTAQ-valmistetta, kerro lääkärille jos
- eteisvärinäsi muuttuu pysyväksi MULTAQ-hoidon aikana. Sinun tulee lopettaa MULTAQ-hoito.
- sinulla on jalkojen tai säärten turvotusta, hengitysvaikeuksia makuuasennossa tai nukkuessa, hengenahdistusta rasituksessa tai painonnousua, (jotka ovat sydämen vajaatoiminnan oireita)
- kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmenee jokin näistä maksavaivoihin liittyvistä oireista: vatsan alueen kipu tai vaiva, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, ihon/silmien keltaisuus, epätavallisen tumma virtsa, väsymys (erityisesti edellä lueteltuihin muihin oireisiin liittyneenä), kutina
- jos olet hengästynyt tai sinulla on ärsytysyskää. Kerro lääkärille, jotta hän tutkii keuhkosi.

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen MULTAQ-valmisteen käyttöä.

Sydän- ja keuhkotutkimukset sekä verikokeet
Sinulle voidaan tehdä MULTAQ-hoidon aikana tutkimuksia vointisi ja lääkkeen vaikutuksen selvittämiseksi.
- Sinulle voidaan tehdä EKG-tutkimus, jolla selvitetään sydämen sähköistä toimintaa.
- Lääkärisi kirjoittaa sinulle lähetteen verikokeisiin maksantoimintasi tarkastamiseksi ennen kuin alat käyttää MULTAQ-valmistetta sekä hoidon aikana.
- Jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä, kuten varfariinia, lääkärisi kirjoittaa sinulle lähetteen INR-verikokeisiin tarkistaakseen miten hyvin lääkityksesi toimii.
- Sinulle voidaan tehdä myös muita verikokeita. MULTAQ voi muuttaa munuaisten toimintaa (veren kreatiniinipitoisuutta) mittaavan kokeen tuloksia. Tämä otetaan huomioon veriarvoja tutkittaessa siten, että veren kreatiniiniarvoa tulkittaessa ei käytetä ”normaaleja” viitearvoja.
- Lääkäri voi tarkistaa myös keuhkosi.

Joissain tapauksissa voi olla tarpeen lopettaa MULTAQ-hoito.

Jos sinulle tehdään muita verikokeita, kerro hoitohenkilökunnalle, että käytät MULTAQ-valmistetta.

Lapset ja nuoret
MULTAQ-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja MULTAQ
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.
Lääkärisi voi neuvoa sinua käyttämään veren hyytymistä estävää lääkitystä terveydentilasi vuoksi.

MULTAQ ja eräät muut lääkkeet voivat vaikuttaa toisiinsa ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Lääkäri voi muuttaa muiden käyttämiesi lääkkeiden annostusta.

Seuraavia lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti MULTAQ-valmisteen kanssa:
- muut sydämen rytmihäiriöiden tai nopean syketiheyden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten flekainidi, propafenoni, kinidiini, disopyramidi, dofetilidi, sotaloli, amiodaroni
- eräät sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli tai posakonatsoli
- trisykliset masennuslääkkeet
- fentiatsiiniryhmän psykoosilääkkeet
- sydänperäisen rintakivun hoitoon käytettävä bepridiili
- telitromysiini, erytromysiini ja klaritromysiini (antibiootteja)
- terfenadiini (allergialääke)
- nefatsodoni (masennuslääke)
- sisapridi (mahansisällön takaisinvirtauksen estoon käytettävä lääke)
- ritonaviiri (AIDS-lääke)
- dabigatraani (verihyytymien muodostumisen estoon käytettävä lääke).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
- muut kohonneen verenpaineen, sydänperäisen rintakivun tai muiden sydänvaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten verapamiili, diltiatseemi, nifedipiini, metoprololi, propranololi tai digoksiini
- eräät kolesterolilääkkeet (kuten simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini tai rosuvastatiini)
- eräät verihyytymien muodostumista estävät lääkkeet kuten varfariini, rivaroksabaani, edoksabaani ja apiksabaani
- epilepsialääkkeet fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini
- sirolimuusi, takrolimuusi, everolimuusi ja siklosporiini (elimensiirron jälkeen käytettäviä lääkkeitä)
- mäkikuisma (masennuksen hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste)
- rifampisiini (tuberkuloosilääke).

MULTAQ ruuan ja juoman kanssa
Älä juo greippimehua MULTAQ-valmisteen käytön yhteydessä. Greippimehu voi nostaa dronedaronin pitoisuutta veressä ja saattaa lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri teettää raskaustestin ennen kuin aloitat MULTAQ-hoidon.
- MULTAQ-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa, jos olet raskaana tai epäilet raskautta. Älä käytä MULTAQ-valmistetta, jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää.
- Käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 7 päivän ajan viimeisen MULTAQ-annoksen saamisen jälkeen.
- Jos tulet raskaaksi MULTAQ-hoidon aikana, lopeta lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin.

- Ei tiedetä, erittyykö MULTAQ ihmisen rintamaitoon. Sinun on päätettävä yhdessä lääkärin kanssa, käytätkö MULTAQ-valmistetta vai imetätkö. Älä imetä MULTAQ-hoidon aikana äläkä 7 päivän kuluessa viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
MULTAQ ei tavallisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutukset, kuten väsymys, voivat kuitenkin vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

MULTAQ sisältää laktoosia
Laktoosi on eräs sokeri. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten MULTAQ-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
Sydänsairauksien hoitoon erikoistunut lääkäri valvoo MULTAQ-hoitoa.

Jos sinun tarvitsee vaihtaa amiodaronista (toinen sydämen rytmihäiriöihin käytetty lääke) MULTAQ-lääkitykseen, lääkärisi saattaa antaa erityisiä suosituksia, esimerkiksi amiodaronihoidon tilapäisestä keskeyttämisestä ennen vaihtoa. Kerro lääkärille kaikista käyttämistäsi lääkkeistä.

Annostus
Tavanomainen annos on yksi 400 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Ota MULTAQ-valmistetta seuraavasti:
- yksi tabletti aamiaisen yhteydessä ja
- yksi tabletti ilta-aterian yhteydessä.

Jos sinusta tuntuu, että lääkkeen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Lääkkeen ottaminen
Niele tabletti kokonaisena veden kera aterian yhteydessä. Tablettia ei voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Jos otat enemmän MULTAQ-valmistetta kuin sinun pitäisi
Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikkaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa MULTAQ-valmistetta
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava annos normaalin aikataulun mukaan.

Jos lopetat MULTAQ-valmisteen käytön
Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tämän lääkkeen käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia:

Ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä hoitoa.

Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla 10:stä)
- Ongelmat, joissa sydämesi ei pumppaa riittävästi verta elimistösi verenkiertoon (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta). Kliinisissä tutkimuksissa tämä haittavaikutus oli yhtä yleinen potilailla, jotka saivat MULTAQ-valmistetta kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Oireita ovat jalkojen tai säärten turvotus, hengitysvaikeudet makuuasennossa tai nukkuessa, hengenahdistus rasituksessa tai painonnousu.

Yleiset (yli 1 potilaalla 100:sta)
- Ripuli, voimakas oksentelu, joka voi aiheuttaa munuaisvaivoja
- Hidas sydämen syke

Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla 100:sta)
- Keuhkojen tulehdus (kuten keuhkojen arpeutuminen ja paksuneminen). Oireita ovat hengästyminen tai ärsytysyskä.

Harvinaiset (alle 1 potilaalla 1 000:sta)
- Maksavaivat mukaan lukien henkeä uhkaava maksan vajaatoiminta. Oireita ovat vatsan alueen kipu tai vatsavaivat, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, ihon tai silmän valkuaisten keltaisuus, epätavallisen tumma virtsa, väsymys (erityisesti edellä lueteltujen muiden oireiden yhteydessä), kutina.
- Allergiset reaktiot, mukaan lukien kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen.

Muita haittavaikutuksia ovat:
Hyvin yleiset
- Veren kreatiniinipitoisuutta mittaavan kokeen tulosten muutokset
- QTc-ajan (Bazett) piteneminen EKG:ssa.

Yleiset
- Ruuansulatusjärjestelmään liittyvät vaivat, kuten ruuansulatushäiriö, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu
- Väsymys
- Iho-ongelmat, kuten ihottuma tai kutina
- Muutokset maksasi toimintaa testaavien verikokeiden tuloksissa.

Melko harvinaiset
- Muut iho-ongelmat, kuten punoitus tai ihottuma (punoitus, kutina, kirvely tai rakkulat)
- Ihon herkistyminen auringonvalolle
- Makuaistin muutokset.

Harvinaiset
- Makuaistin menetys
- Verisuonitulehdus (vaskuliitti, mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit samalla auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MULTAQ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (ks. kohta 6 ”Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot”).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MULTAQ sisältää

- Vaikuttava aine on dronedaroni.
  Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg dronedaronia (hydrokloridimuodossa).
- Tabletin ytimen muut aineet ovat hypromelloosi (E464), maissitärkkelys, krospovidoni (E1202), poloksameeri 407, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, ”MULTAQ sisältää laktoosia”), kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti (E572).
- Tabletin päällysteen muut aineet ovat hypromelloosi (E464), makrogoli 6000, titaanidioksidi (E 171), karnaubavaha (E903).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
MULTAQ on valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (tabletti), jonka toisella puolella on kaksoisaaltoa esittävä merkintä ja toisella puolella ”4142”.

Kalvopäällysteisten MULTAQ-tablettien pakkauskoot ovat 20, 50, 60 tablettia läpinäkymättömässä PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa ja 100 x 1 tablettia läpinäkymättömässä, yksittäispakatussa PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

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

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

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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.

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

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 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

Tel: 800.536 389

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.