

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MULTAQ 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 400 mg Dronedaron (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält auch 41,65 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer, längliche Tablette mit eingraviertem Doppelwellenzeichen auf der einen Seite und dem Code „4142“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MULTAQ ist angezeigt zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF). Aufgrund des Sicherheitsprofils (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) sollte MULTAQ nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden. MULTAQ darf nicht bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder bei Patienten mit bestehender oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzinsuffizienz angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur unter der Aufsicht eines Spezialisten begonnen und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Dronedaron kann ambulant begonnen werden.

Vor der Anwendung von Dronedaron muss die Behandlung mit Klasse-I- oder -III-Antiarrhythmika (wie z. B. Flecainid, Propafenon, Chinidin, Disopyramid, Dofetilid, Sotalol, Amiodaron) abgesetzt werden.

Es gibt nur begrenzte Informationen zum optimalen Zeitpunkt einer Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron. Es sollte berücksichtigt werden, dass Amiodaron aufgrund seiner langen Plasmahalbwertszeit eine lange Wirksamkeitsdauer nach Absetzen haben kann. Wenn eine Umstellung geplant ist, sollte diese unter Aufsicht eines Spezialisten erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist bei Erwachsenen 400 mg zweimal täglich. Hierfür sollte

- eine Tablette mit dem Frühstück und
- eine Tablette mit dem Abendessen eingenommen werden.

Grapefruitsaft sollte nicht zusammen mit Dronedaron eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit eingenommen und die Dosis nicht verdoppelt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wirksamkeit und Sicherheit waren bei älteren Patienten, die nicht an anderen kardiovaskulären Erkrankungen leiden, vergleichbar mit jüngeren Patienten. Bei Patienten ≥ 75 Jahre und gleichzeitig vorliegenden Begleiterkrankungen sollten klinische Anzeichen einer Herzinsuffizienz und das EKG regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Obwohl in einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden die Plasmakonzentration bei älteren Frauen erhöht war, werden Dosisanpassungen nicht für nötig gehalten (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Dronedaron ist bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion wegen fehlender Daten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Dronedaron ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anderen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MULTAQ bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser während einer Mahlzeit einzunehmen. Die Tablette kann nicht in gleiche Dosen geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades, kompletter Schenkelblock, distaler Block, Sinusknotendysfunktion, Vorhofüberleitungsstörungen oder Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Verwendung eines Herzschrittmachers)
- Bradykardie < 50 Schläge pro Minute (spm)
- permanentes VHF mit einer Dauer des VHF von ≥ 6 Monaten (oder unbekannter Dauer) und wenn vom Arzt Versuche zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen werden
- Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand
- in der Vorgeschichte oder aktuell bestehende Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion
- Patienten mit leber- und lungentoxischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer vorherigen Anwendung von Amiodaron
- gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5)
- Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen können, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika (siehe Abschnitt 4.5)

- QTc-Bazett-Intervall ≥ 500 Millisekunden
- schwere Leberfunktionsstörung
- stark eingeschränkte Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 30$ ml/min)
- gleichzeitige Anwendung von Dabigatran

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird eine sorgfältige Überwachung während der Behandlung mit Dronedaron durch regelmäßige Prüfung der Herz-, Leber- und Lungenfunktion empfohlen (siehe unten). Wenn VHF erneut auftritt, sollte ein Absetzen von Dronedaron in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung mit Dronedaron sollte gestoppt werden, wenn bei einem Patienten eine der in Abschnitt 4.3 aufgeführten Kontraindikationen auftritt.

Eine Überwachung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, wie z. B. Digoxin und Antikoagulanzen, ist erforderlich.

Patienten, die unter der Behandlung ein permanentes VHF entwickeln

Eine klinische Studie mit Patienten mit permanentem VHF (Dauer des VHF mindestens 6 Monate) und kardiovaskulären Risikofaktoren wurde vorzeitig gestoppt, aufgrund eines häufigeren Auftretens von kardiovaskulär bedingtem Tod, Schlaganfall und Herzinsuffizienz bei Patienten, die Dronedaron erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, regelmäßig EKGs durchzuführen, zumindest alle 6 Monate. Wenn mit Dronedaron behandelte Patienten ein permanentes VHF entwickeln, sollte die Behandlung mit Dronedaron beendet werden.

Patienten mit in der Vergangenheit aufgetretener oder bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion

Dronedaron ist kontraindiziert bei Patienten mit hämodynamisch instabilem Zustand, in der Vergangenheit aufgetretener oder bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten sollten sorgfältig auf Symptome einer Herzinsuffizienz überprüft werden. Es liegen Spontanberichte über ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz während der Behandlung mit Dronedaron vor. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln oder wahrnehmen, wie z. B. Gewichtszunahme, periphere Ödeme oder zunehmende Kurzatmigkeit. Wenn sich eine Herzinsuffizienz entwickelt, sollte Dronedaron abgesetzt werden.

Patienten sollten während der Behandlung auf die Entwicklung einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion untersucht werden. Wenn sich eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion entwickelt, sollte Dronedaron abgesetzt werden.

Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung sollten klinische Anzeichen einer Herzinsuffizienz und das EKG regelmäßig überwacht werden, um frühe Anzeichen einer Herzinsuffizienz zu erkennen. In den ESC- und ACC/AHA/HRS-Leitlinien hat Dronedaron eine Klasse-IA-Empfehlung für Patienten mit paroxysmalem/persistierendem Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre mit mehreren Begleiterkrankungen, sollten klinische Anzeichen einer Herzinsuffizienz und das EKG regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangerschaft

Die Anwendung von Dronedaron während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Dronedaron und für weitere 7 Tage nach der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Dronedaron sollte der verschreibende Arzt bestätigen, dass Frauen im gebärfähigen Alter nicht schwanger sind (siehe Abschnitt 4.6).

Leberschädigungen

Nach der Markteinführung wurden bei mit Dronedaron behandelten Patienten Fälle von hepatozellulären Leberschädigungen berichtet, einschließlich lebensbedrohlichen akuten Leberversagens. Es sollten Leberfunktionstests vor dem Beginn der Behandlung mit Dronedaron durchgeführt und anschließend nach einer Woche und einem Monat nach Behandlungsbeginn, dann monatlich über einen Zeitraum von sechs Monaten, im Monat 9 und 12 der Behandlung und danach in periodischen Abständen wiederholt werden.

Wenn der Alanin-Aminotransferase- bzw. Glutamat-Pyruvat-Transaminase-(ALT- bzw. GPT-)Wert auf das ≥ 3 -Fache des oberen Normalwertes ansteigt, sollte der Wert innerhalb von 48 bis 72 Stunden noch einmal kontrolliert werden. Wenn sich der ALT-(GPT-)Wert bestätigt (≥ 3 -Fache des oberen Normalwertes), sollte Dronedaron abgesetzt werden. Es sollten geeignete weitere Untersuchungen und eine engmaschige Überwachung der Patienten bis zur Normalisierung des ALT-(GPT-)Wertes durchgeführt werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Symptomen, die auf eine mögliche Leberschädigung hinweisen (wie z. B. das Auftreten anhaltender Oberbauchbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunkler Urin oder Juckreiz), sofort den Arzt zu kontaktieren.

Überwachung des Plasmakreatininanstiegs

Eine Zunahme des Plasmakreatininwertes (durchschnittliche Zunahme von $10 \mu\text{mol/l}$) bei Gabe von Dronedaron 400 mg zweimal täglich wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten beobachtet. Bei den meisten Patienten tritt diese Zunahme bald nach Behandlungsbeginn auf und erreicht ein Plateau nach 7 Tagen. Es wird empfohlen, den Plasmakreatininspiegel vor und 7 Tage nach Behandlungsbeginn mit Dronedaron zu bestimmen. Falls eine Erhöhung des Serumkreatinins beobachtet wird, sollte der Wert nach weiteren 7 Tagen erneut bestimmt werden. Wenn keine weitere Erhöhung des Serumkreatinins festgestellt wird, sollte dieser Wert als neuer Ausgangswert genommen werden, unter der Berücksichtigung, dass dieser bei Dronedaron erwartungsgemäß auftritt. Wenn sich das Serumkreatinin weiter erhöht, sollten weitere Untersuchungen und ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Ein Anstieg des Serumkreatinins sollte nicht notwendigerweise zu einem Absetzen der Behandlung mit ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA) führen.

Im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung wurden Fälle eines höheren Anstiegs des Plasmakreatininwertes nach der Initiierung von Dronedaron berichtet. In einigen Fällen wurde ein erhöhter Harnstoff-Stickstoff-Wert im Blut gemessen, möglicherweise aufgrund einer Hypoperfusion infolge der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (prärenale Azotämie). In diesen Fällen sollte Dronedaron abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Es wird empfohlen, die Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen und falls erforderlich weitere Untersuchungen in Betracht zu ziehen.

Elektrolytverschiebung

Da Antiarrhythmika bei Patienten mit Hypokaliämie unwirksam oder arrhythmogen sein können, sollte jeder Kalium- oder Magnesiummangel vor Beginn und während der Behandlung mit Dronedaron behoben werden.

QT-Zeit-Verlängerung

Die pharmakologische Wirkung von Dronedaron kann eine moderate Verlängerung des QTc-Bazetts (ungefähr 10 ms) im Zusammenhang mit einer verlängerten Repolarisation bewirken. Diese Änderungen sind auf den therapeutischen Effekt von Dronedaron zurückzuführen und spiegeln keine Toxizität wider. Kontrolluntersuchungen, einschließlich EKG (Elektrokardiogramm), sind während der Behandlung empfohlen. Falls das QTc-Bazett-Intervall ≥ 500 Millisekunden beträgt, sollte die Behandlung mit Dronedaron abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Basierend auf klinischen Erfahrungen hat Dronedaron einen schwachen proarrhythmischen Effekt und zeigte eine Abnahme der arrhythmisch bedingten Todesfälle in der ATHENA-Studie (siehe Abschnitt 5.1).

Jedoch können proarrhythmische Effekte in besonderen Situationen auftreten, wie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Arrhythmien und/oder Elektrolytstörungen begünstigen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung wurden Fälle interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose, berichtet. Das Auftreten von Atemnot oder nicht produktivem Husten kann mit einer Lungentoxizität im Zusammenhang stehen und die Patienten sollten klinisch sorgfältig untersucht werden. Wenn sich eine Lungentoxizität bestätigt, sollte die Behandlung beendet werden.

Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Digoxin

Der Einsatz von Dronedaron bei Patienten, die Digoxin erhalten, bewirkt eine Zunahme der Digoxin-Konzentration im Plasma und kann dadurch Symptome und Zeichen, die mit einer Digoxin-Toxizität assoziiert sind, auslösen. Eine klinische, EKG- und laborchemische Überwachung wird empfohlen und die Digoxin-Dosis sollte halbiert werden. Es ist auch ein synergistischer Effekt auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung möglich.

Betablocker und Kalziumantagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Betablockern oder Calciumantagonisten mit einem hemmenden Effekt auf den Sinus- und den Atrioventrikularknoten sollte mit Vorsicht durchgeführt werden. Diese Arzneimittel sollten mit niedriger Dosis begonnen und eine Hochtitrierung sollte erst nach einer EKG-Untersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten, die zu Beginn der Dronedaron-Therapie bereits Calciumantagonisten oder Betablocker erhalten, sollte ein EKG durchgeführt und die Dosis bei Bedarf angepasst werden.

Vitamin-K-Antagonisten

Patienten sollten entsprechend den klinischen VHF-Leitlinien angemessen antikoaguliert werden. Die *International Normalised Ratio* (INR) sollte nach der Initiierung von Dronedaron bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, gemäß deren Angaben in der Fachinformation engmaschig überwacht werden.

Starke CYP3A4-Induktoren

Starke CYP3A4-Induktoren, wie Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut, werden nicht empfohlen.

Statine

Statine sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Niedrigere Anfangsdosen und Erhaltungsdosen der Statine sollten erwogen und die Patienten bezüglich klinischer Zeichen muskulärer Toxizität überwacht werden.

Grapefruitsaft

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Getränke mit Grapefruitsaft während der Einnahme von Dronedaron zu vermeiden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dronedaron wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Somit haben Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 das Potenzial, mit Dronedaron zu interagieren. Dronedaron ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4, ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 und ein starker Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp). Dronedaron hat daher das Potenzial, mit Arzneimitteln zu interagieren, die Substrate von P-gp, CYP3A4 und CYP2D6 sind. Für Dronedaron und/oder seine Metaboliten konnte *in vitro* auch die Inhibition von Transportproteinen der Familien organischer Anionentransporter (OAT), organischer anionentransportierender Polypeptide (OATP) und organischer Kationentransporter (OCT) gezeigt werden. Dronedaron hat kein signifikantes Potenzial, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 und CYP2B6 zu hemmen. Eine mögliche pharmakodynamische Wechselwirkung kann auch mit Betablockern, Calciumantagonisten und Digitalis erwartet werden.

Torsade-de-pointes-induzierende Arzneimittel

Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin), Terfenadin und Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika, sind aufgrund des potenziellen Risikos, Proarrhythmien hervorzurufen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten, die zu Beginn der Dronedaron-Therapie bereits Betablocker anwenden, sollte ein EKG durchgeführt und, falls erforderlich, die Dosis des Betablockers angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4). Es wird eine klinische, EKG- und laborchemische Überwachung empfohlen und die Digoxin-Dosis sollte halbiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Dronedaron

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Wiederholte Gabe von täglich 200 mg Ketoconazol ergab eine 17-fache Zunahme der Exposition gegenüber Dronedaron. Somit ist die gleichzeitige Therapie mit Ketoconazol als auch mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ritonavir, Telithromycin, Clarithromycin oder Nefazodon, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Moderate/schwache CYP3A4-Inhibitoren

Erythromycin

Erythromycin, ein orales Makrolid-Antibiotikum, kann Torsade de pointes verursachen und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die wiederholte Gabe von Erythromycin (500 mg dreimal täglich über 10 Tage) führte zu einer Erhöhung der Dronedaron-Exposition im Steady State um das 3,8-Fache.

Calciumantagonisten

Calciumantagonisten, Diltiazem und Verapamil sind Substrate und/oder schwache Inhibitoren von CYP3A4. Darüber hinaus haben Verapamil und Diltiazem wegen ihrer Herzfrequenzsenkenden Eigenschaften das Potenzial, aus pharmakodynamischer Sicht mit Dronedaron zu interagieren. Wiederholte Gabe von Diltiazem (240 mg zweimal täglich), Verapamil (240 mg einmal täglich) und Nifedipin (20 mg zweimal täglich) resultierte in einer Zunahme der Dronedaron-Exposition um den Faktor 1,7, 1,4 und 1,2. Die Exposition gegenüber Calciumantagonisten wird auch durch Dronedaron (400 mg zweimal täglich) erhöht (Verapamil um das 1,4-Fache und Nisoldipin um das 1,5-Fache). In klinischen Studien erhielten 13 % der Patienten Calciumantagonisten zusammen mit Dronedaron. Es ergab sich kein erhöhtes Risiko für Hypotension, Bradykardie und Herzinsuffizienz.

Aufgrund pharmakokinetischer und möglicher pharmakodynamischer Interaktionen sollten im Allgemeinen Calciumantagonisten mit hemmendem Effekt auf den Sinus- und Atrioventrikularknoten, wie z. B. Verapamil und Diltiazem, mit Vorsicht zusammen mit Dronedaron angewendet werden. Diese Arzneimittel sollten mit niedriger Dosis begonnen und eine Hochtitrierung sollte erst nach einer EKG-Untersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten, die zu Beginn der Dronedaron-Therapie bereits Calciumantagonisten erhalten, sollte ein EKG durchgeführt und die Dosis des Calciumantagonisten bei Bedarf angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere moderate/schwache CYP3A4-Inhibitoren

Andere moderate CYP3A4-Inhibitoren erhöhen vermutlich ebenso die Exposition gegenüber Dronedaron.

CYP3A4-Induktoren

Rifampicin (600 mg einmal täglich) senkte die Dronedaron-Exposition um 80 % ohne große Veränderung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und anderer potenter CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut nicht empfohlen, da sie die Exposition gegenüber Dronedaron senken.

MAO-Inhibitoren

In einer *In-vitro*-Studie haben MAO zur Verstoffwechslung des aktiven Metaboliten von Dronedaron beigetragen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Auswirkungen von Dronedaron auf andere Arzneimittel

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden

Dabigatran

Bei Einnahme von 150 mg Dabigatranetexilat einmal täglich zusammen mit 400 mg Dronedaron zweimal täglich, erhöhten sich die AUC_{0-24} und C_{max} von Dabigatran um 100 % bzw. 70 %. Es sind keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten mit Vorhofflimmern verfügbar. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Statine

Dronedaron kann die Exposition gegenüber Statinen, die Substrate von CYP3A4 und/oder P-gp-Substrate sind, erhöhen. Dronedaron (400 mg zweimal täglich) erhöhte die Simvastatin- und Simvastatinsäure-Exposition um den Faktor 4 bzw. 2. Es ist anzunehmen, dass Dronedaron auch die Exposition gegenüber Lovastatin im vergleichbaren Rahmen wie gegenüber Simvastatinsäure erhöht. Es zeigte sich eine schwache Interaktion zwischen Dronedaron und Atorvastatin (die zu einem Anstieg der Atorvastatin-Exposition im Mittel um das 1,7-Fache führte). Es zeigte sich eine schwache Interaktion zwischen Dronedaron und durch OATP transportierte Statine, wie z. B. Rosuvastatin (was einen Anstieg der Rosuvastatin-Exposition um das 1,4-Fache zur Folge hatte).

Klinische Studien, in denen Dronedaron zusammen mit Statinen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, gegeben wurde, ergaben keinen Hinweis auf Sicherheitsbedenken. Jedoch wurden Fälle einer Rhabdomyolyse berichtet in denen Dronedaron zusammen mit Statinen (insbesondere Simvastatin) gegeben wurde, und deshalb sollte die gleichzeitige Gabe von Statinen mit Vorsicht erfolgen.

Niedrigere Anfangsdosen und Erhaltungsdosen der Statine sollten entsprechend den Empfehlungen der Produktinformation für das Statin erwogen und die Patienten bezüglich klinischer Zeichen muskulärer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumantagonisten

Die Wechselwirkung von Dronedaron mit Calciumantagonisten wurde weiter oben beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Immunsuppressiva

Dronedaron kann die Plasmakonzentrationen von Immunsuppressiva (Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus und Ciclosporin) erhöhen. Eine Überwachung ihrer Plasmakonzentrationen und eine angemessene Dosisanpassung werden für den Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Dronedaron empfohlen.

Orale Kontrazeptiva

Es wurde keine Abnahme von Ethinylestradiol und Levonorgestrel bei gesunden Probanden beobachtet, die gleichzeitig Dronedaron (800 mg zweimal täglich) und orale Kontrazeptiva erhalten hatten.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden

Betablocker

Vor der Anwendung von Dronedaron muss Sotalol abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Dronedaron kann die Exposition gegenüber Betablockern erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. Außerdem haben aus pharmakodynamischer Sicht Betablocker das Potenzial, mit Dronedaron zu interagieren. Dronedaron, 800 mg täglich, erhöhte die Metoprolol-Exposition um das 1,6-Fache und gegenüber Propranolol um das 1,3-Fache (d. h. deutlich geringer als der 6-fache Unterschied, der zwischen schwachen und starken CYP2D6-Metabolisierern gefunden wurde). In klinischen Studien wurde häufiger eine Bradykardie beobachtet, wenn Dronedaron in Kombination mit Betablockern gegeben wurde.

Aufgrund der pharmakokinetischen und der möglichen pharmakodynamischen Interaktion sollten Betablocker mit Vorsicht zusammen mit Dronedaron eingenommen werden. Die Gabe dieser Arzneimittel sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden und eine Hochtitrierung sollte erst nach einer EKG-Untersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten, die zu Beginn der Dronedaron-Therapie bereits Betablocker einnehmen, sollte ein EKG durchgeführt und die Dosis des Betablockers bei Bedarf angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antidepressiva

Da Dronedaron ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 beim Menschen ist, ist von einem begrenzten Einfluss auf Antidepressiva, die über CYP2D6 metabolisiert werden, auszugehen.

Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten

Digoxin

Dronedaron (400 mg zweimal täglich) erhöhte die Digoxin-Exposition um den Faktor 2,5 durch Inhibition des P-gp-Transporters. Außerdem hat Digitalis aus pharmakodynamischer Sicht das Potenzial, mit Dronedaron zu interagieren. Ein synergistischer Effekt auf Herzfrequenz und atrioventrikuläre Überleitung ist möglich. In klinischen Studien wurden bei gemeinsamer Gabe von Dronedaron und Digitalis erhöhte Spiegel von Digitalis und/oder gastrointestinale Störungen beobachtet, welche auf eine Digitalis-Toxizität hinwiesen.

Die Digoxin-Dosis sollte um etwa 50 % reduziert werden, die Digoxin-Konzentration im Plasma sollte engmaschig überwacht werden und klinische und EKG-Überwachung werden empfohlen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 und P-gp metabolisiert werden

Rivaroxaban

Dronedaron erhöht vermutlich die Exposition von Rivaroxaban (einem CYP3A4- und P-gp-Substrat), und folglich kann die gleichzeitige Anwendung das Blutungsrisiko erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Dronedaron wird nicht empfohlen.

Apixaban

Dronedaron kann die Exposition von Apixaban (einem CYP3A4- und P-gp-Substrat) erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Wirkstoffen, die keine starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp sind, wie z. B. Dronedaron, ist jedoch keine Dosisanpassung für Apixaban erforderlich.

Edoxaban

In *In-vivo*-Studien war die Exposition gegenüber Edoxaban (einem CYP3A4- und P-gp-Substrat) bei Anwendung zusammen mit Dronedaron erhöht. Die Edoxaban-Dosis sollte gemäß den Empfehlungen der Produktinformation für Edoxaban reduziert werden.

Wechselwirkungen mit Warfarin und Losartan (CYP2C9-Substrate)

Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten

Dronedaron (600 mg zweimal täglich) erhöhte die Exposition gegenüber (*S*)-Warfarin um den Faktor 1,2 ohne Einfluss auf (*R*)-Warfarin und mit einer Erhöhung der *International Normalised Ratio* (INR) um nur 1,07.

Es wurde jedoch bei Patienten, die orale Antikoagulanzen einnehmen, von klinisch signifikanten INR-Erhöhungen (≥ 5) im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach der Initiierung von Dronedaron berichtet. Daher sollte die INR bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, gemäß deren Angaben in der Fachinformation engmaschig überwacht werden.

Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA)

Es wurde keine Wechselwirkung zwischen Dronedaron und Losartan beobachtet und es wird auch keine mit anderen AIIRA erwartet.

Wechselwirkungen mit Theophyllin (CYP1A2-Substrat)

Dronedaron, 400 mg zweimal täglich, erhöhte nicht die Theophyllin-Exposition im Steady State.

Interaktion mit Metformin (OCT 1- und OCT 2-Substrat)

Es wurde keine Interaktion zwischen Dronedaron und Metformin, einem OCT 1- und OCT 2-Substrat, festgestellt.

Interaktion mit Omeprazol (CYP2C19-Substrat)

Dronedaron beeinflusst nicht die Pharmakokinetik von Omeprazol, einem CYP2C19-Substrat.

Interaktion mit Clopidogrel

Dronedaron beeinflusst nicht die Pharmakokinetik von Clopidogrel und seinem aktiven Metaboliten.

Weitere Informationen

Die Gabe von Pantoprazol (40 mg einmal täglich), ein Arzneimittel, das den pH-Wert im Magen ohne Effekt auf Cytochrom P450 erhöht, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dronedaron.

Grapefruitsaft (CYP3A4-Inhibitor)

Wiederholte Gabe von 300 ml Grapefruitsaft dreimal täglich ergab eine 3-fache Steigerung der Dronedaron-Exposition. Somit sollten Patienten angehalten werden, während der Einnahme von Dronedaron Grapefruitsaftgetränke zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangerschaft

Die Anwendung von MULTAQ während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bisher liegen keine oder begrenzte Daten zur Anwendung von Dronedaron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit MULTAQ und für 7 Tage nach der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Vor Beginn der Behandlung mit MULTAQ sollte der verschreibende Arzt bestätigen, dass Frauen im gebärfähigen Alter nicht schwanger sind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dronedaron und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Dronedaron und seine Metaboliten in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit MULTAQ und für 7 Tage (etwa 5 Halbwertszeiten) nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit MULTAQ verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit MULTAQ zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien zeigte Dronedaron keine Beeinflussung der Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MULTAQ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch Nebenwirkungen, wie z. B. Müdigkeit, beeinflusst sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung des Einflusses intrinsischer Faktoren wie Geschlecht oder Alter auf behandlungsbedingte Nebenwirkungen zeigte eine Wechselwirkung mit dem Geschlecht (weibliche Patienten) bez. der Häufigkeit von Nebenwirkungen allgemein und für schwere Nebenwirkungen.

In klinischen Studien brachen 11,8 % der mit Dronedaron behandelten Patienten und 7,7 % der mit Placebo behandelten Patienten vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung mit Dronedaron waren gastrointestinale Störungen (3,2 % der Patienten versus 1,8 % in der Placebo-Gruppe).

In den fünf Studien waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit Dronedaron 400 mg zweimal täglich Diarrhö (9 %), Übelkeit (5 %) und Erbrechen (2 %), Müdigkeit und Asthenie (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Dronedaron 400 mg zweimal täglich bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) oder Vorhofflattern (VFL) basiert auf fünf placebokontrollierten Studien, in denen insgesamt 6.285 Patienten randomisiert wurden (3.282 Patienten erhielten Dronedaron 400 mg zweimal täglich und 2.875 erhielten Placebo).

Die mittlere Exposition über alle Studien war 13 Monate. In der ATHENA-Studie war die längste Follow-up-Phase 30 Monate. Einige Nebenwirkungen wurden auch nach der Markteinführung berichtet.

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen geordnet.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000,$ $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000, <$ $1/1.000$)
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Angioödem
Erkrankungen des Nervensys- tems			Geschmacksstö- rung	Geschmacks- verlust
Herzerkrankun- gen	Herzin- suffizienz (siehe unten)	Bradykardie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)		
Gefäßerkran- kungen				Vaskulitis, einschließlich leukozytoklasti- scher Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			interstitielle Lungen- erkrankungen, einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose (siehe unten)	
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Dyspepsie		
Leber- und Gallenerkran- kungen		vom Normwert abweichende Leberfunktionstests		hepatozelluläre Leberschädi- gungen, einschließlich lebens- bedrohlichen akuten Leberversagens (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Ausschlag (ein- schließlich generali- siert, makular, ma- kulo-papulös), Juckreiz	Erytheme (ein- schließlich generali- siert), Ekzeme, Photodermatose, allergische Der- matitis, Dermatitis	
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Müdigkeit, Asthenie		
Untersuchungen	Plasma- kreatinin erhöht*, QTc-Bazett verlängert#			

* ≥ 10 % fünf Tage nach Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4)

> 450 ms bei Männern, > 470 ms bei Frauen (siehe Abschnitt 4.4)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzinsuffizienz

In fünf placebokontrollierten Studien war das Neuaufreten bzw. die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz in der Dronedaron-Gruppe vergleichbar mit dem in der Placebo-Gruppe (sehr häufig, 11,2 % vs. 10,9 %). Diese Häufigkeit sollte vor dem Hintergrund eines grundlegend erhöhten Auftretens einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit VHF betrachtet werden.

Im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung wurden ebenfalls Fälle von Herzinsuffizienz bzw. einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz gemeldet (Häufigkeit nicht bekannt) (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose

In fünf placebokontrollierten Studien traten Lungenereignisse bei 0,6 % der Patienten in der Dronedaron-Gruppe und bei 0,8 % der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, auf.

Im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung wurden ebenfalls Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen, einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose, gemeldet (Häufigkeit nicht bekannt). Mehrere Patienten waren vorher mit Amiodaron behandelt worden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung, sollten der Herzrhythmus und der Blutdruck des Patienten überwacht werden. Die Behandlung sollte unterstützend und symptomorientiert sein.

Es ist nicht bekannt, ob Dronedaron und/oder seine Metaboliten mit Hilfe von Dialyse entfernt werden können (Hämodialyse, peritoneale Dialyse oder Hämofiltration).

Es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende Behandlung erfolgen und darauf abzielen, die Symptome zu mildern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Antiarrhythmika Klasse III, ATC-Code: C01BD07.

Wirkmechanismus

Im Tiermodell verhindert Dronedaron Vorhofflimmern oder stellt den normalen Sinusrhythmus, abhängig vom verwendeten Modell, wieder her. Es verhindert in zahlreichen Tiermodellen außerdem ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern. Diese Effekte beruhen höchstwahrscheinlich auf den elektrophysiologischen Eigenschaften, die allen vier Vaughan-Williams-Klassen zuzuordnen sind. Dronedaron ist ein Mehrkanalblocker, der den Kaliumstrom hemmt (inklusive IK(ACh), IKur, IKr und IKs) und das Aktionspotenzial des Herzens und die Refraktärzeit (Gruppe III) verlängert. Es hemmt auch den Natrium- (Gruppe Ib) und den Calciumstrom (Gruppe IV). Dronedaron ist ein nicht kompetitiver Antagonist adrenerger Aktivität (Gruppe II).

Pharmakodynamische Wirkungen

In Tiermodellen reduziert Dronedaron die Herzfrequenz. Es verlängert die Wenckebach-Periode und AH-, PQ- und QT-Intervalle ohne merklichen Effekt oder nur mit schwacher Zunahme der QTc-Intervalle und ohne Änderung der HV- und QRS-Intervalle. Es steigert die effektive Refraktärzeit (ERZ) des Atriums, des atrioventrikulären Knotens, und die ERZ des Ventrikels wurde geringfügig verlängert mit einer minimalen *reverse use dependence*.

Dronedaron senkt den arteriellen Blutdruck und die Myokardkontraktilität (dP/dt max) ohne Einfluss auf die linksventrikuläre Auswurfleistung und reduziert den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Dronedaron hat vasodilatatorische Eigenschaften in koronaren Arterien (bezogen auf die Aktivierung des NO-Stoffwechselweges) und in peripheren Arterien.

Dronedaron zeigt indirekte antiadrenerge Effekte und partiellen Antagonismus zu adrenerger Stimulation. Es verringert die alpha-adrenerge Blutdruckreaktion auf Epinephrin und die Beta-1- und Beta-2-Antwort auf Isoproterenol.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Verringerung des Risikos von VHF-bedingter Hospitalisierung

Die Wirksamkeit von Dronedaron bez. der Verringerung des Risikos von VHF-bedingter Hospitalisierung wurde an Patienten mit VHF oder einer Vorgeschichte von VHF und zusätzlichen Risikofaktoren in der multizentrischen, multinationalen, doppelt verblindeten und randomisierten, placebokontrollierten ATHENA-Studie gezeigt.

Die Patienten mussten zumindest einen Risikofaktor (Alter, Hypertonie, Diabetes, vorheriges zerebrovaskuläres Ereignis, Durchmesser des linken Atriums ≥ 50 mm oder LVEF < 40 %) sowie dokumentierte Belege von VHF/VFL und Sinusrhythmus während der letzten 6 Monate aufweisen. Patienten, die Amiodaron während der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung erhalten hatten, wurden nicht eingeschlossen. Patienten konnten sich im VHF/VFL oder nach spontaner oder medizinischer Konversion jeglicher Methode im Sinusrhythmus befinden.

4.628 Patienten wurden randomisiert und wurden bis zu maximal 30 Monate (im Mittel Follow-up: 22 Monate) entweder mit Dronedaron 400 mg zweimal täglich (2.301 Patienten) oder Placebo (2.327 Patienten) zusätzlich zur konventionellen Therapie behandelt. Diese schloss Betablocker (71 %), ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (69 %), Digitalis (14 %), Calciumantagonisten (14 %), Statine (39 %), orale Antikoagulanzen (60 %), dauerhafte Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (6 %) und/oder Diuretika (54 %) ein.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen oder Tod jeglicher Ursache.

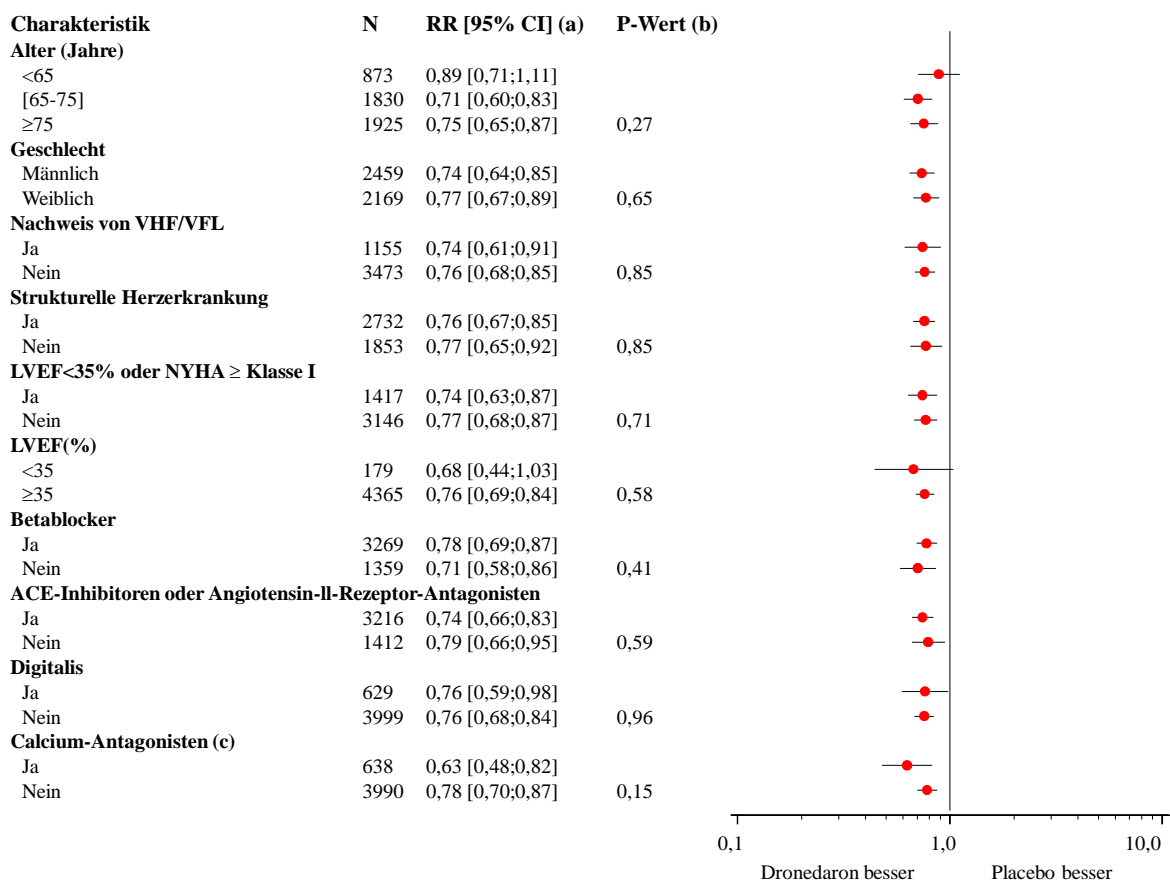
Das Alter der Patienten lag zwischen 23 und 97 Jahren und 42 % waren über 75 Jahre alt. 47 % der Patienten waren weiblich und in der Mehrzahl Kaukasier (89 %).

Ein Großteil wies eine Hypertonie (86 %) und eine strukturelle Herzerkrankung (60 %) auf (dies schließt die koronare Herzkrankheit: 30 %, Herzinsuffizienz: 30 %, LVEF < 45 %: 12 % ein). 25 % hatten Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Einschlusses.

Dronedaron verringerte das Auftreten von Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen oder Tod jeglicher Ursache um 24,2 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

Die Verringerung der Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen oder Tod jeglicher Ursache war in allen Untergruppen übereinstimmend, unabhängig von den Charakteristika der Patienten zu Beginn der Untersuchung oder der Medikation (ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten; Betablocker, Digitalis, Statine, Calciumantagonisten, Diuretika) (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Relatives Risiko (Dronedaron 400 mg zweimal täglich gegen Placebo) für die erste Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen oder Tod jeglicher Ursache.



(a) Bestimmt mit dem Cox-Regressionsmodell.

- (b) P-Werte zum Test auf Interaktion zwischen Basischarakteristika und Behandlung, basierend auf dem Cox-Regressionsmodell.
- (c) Calciumantagonisten mit herzfrequenzsenkendem Effekt, beschränkt auf Diltiazem, Verapamil und Bepridil.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Häufigkeit kardiovaskulärer Hospitalisierung mit einer Risikoreduzierung von 25,5 % ($p < 0,0001$) erzielt.

Während der Studie war die Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache vergleichbar zwischen der Dronedaron-Gruppe (116/2.301) und der Placebo-Gruppe (139/2.327).

Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus

In EURIDIS und ADONIS wurden insgesamt 1.237 Patienten mit einer vorherigen VHF- oder VFL-Episode für eine ambulante Behandlung randomisiert und entweder mit Dronedaron 400 mg zweimal täglich ($n = 828$) oder Placebo ($n = 409$) zusätzlich zur konventionellen Therapie behandelt (einschließlich oraler Antikoagulanzen, Betablockern, ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, dauerhafter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, Diuretika, Statinen, Digitalis und Calciumantagonisten). Die Patienten hatten mindestens eine durch EKG nachgewiesene VHF/VFL-Episode während der letzten 3 Monate und waren seit mindestens einer Stunde im Sinusrhythmus und wurden über die nächsten 12 Monate beobachtet. Bei Patienten, die Amiodaron einnahmen, sollte ein EKG etwa 4 Stunden nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt werden, um eine gute Verträglichkeit zu prüfen. Andere Antiarrhythmika mussten mindestens 5 Plasmahalbwertszeiten vor der ersten Gabe der Studienmedikation abgesetzt werden.

Das Alter der Patienten lag zwischen 20 und 88 Jahren, in der Mehrzahl Kaukasier (97 %) und männliche Patienten (69 %). Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Hypertonie (56,8 %) und strukturelle Herzerkrankungen (41,5 %) einschließlich koronarer Herzerkrankung (21,8 %).

Sowohl in den gepoolten Daten aus EURIDIS und ADONIS als auch in den einzelnen Studien selbst verzögerte Dronedaron durchgängig die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten von VHF/VFL (primärer Endpunkt). Im Vergleich zu Placebo senkte Dronedaron das Risiko des ersten Wiederauftretens von VHF/VFL während der 12-monatigen Studiendauer um 25 % ($p = 0,00007$). Die durchschnittliche Zeit (Median) von der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten von VHF/VFL waren 116 Tage, d. h. 2,2-fach länger als in der Placebo-Gruppe (53 Tage).

Die DIONYSOS-Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Dronedaron (400 mg zweimal täglich) gegen Amiodaron (600 mg täglich über 28 Tage, darauf folgend 200 mg) über 6 Monate. Insgesamt wurden 504 Patienten mit dokumentiertem VHF randomisiert. 249 erhielten Dronedaron und 255 Amiodaron. Das Alter der Patienten lag zwischen 28 und 90 Jahren, 49 % waren älter als 65 Jahre. Die Inzidenz des primären Wirksamkeitseindpunktes, definiert als erstes Wiederauftreten von VHF oder vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit nach 12 Monaten, war 75 % in der Dronedaron-Gruppe und 59 % in der Amiodaron-Gruppe (Hazard Ratio = 1,59, Log-Rank p -Wert $< 0,0001$). VHF trat bei 63,5 % im Vergleich zu 42 % der Fälle auf. Wiederauftretendes VHF (inklusive fehlender Konversion) kam in der Dronedaron-Gruppe häufiger vor, während vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation wegen Unverträglichkeit in der Amiodaron-Gruppe häufiger auftrat. Die Inzidenz des Haupt-Sicherheitsendpunktes, definiert als das Auftreten von Nebenwirkungen an Schilddrüse, Leber, Lunge, Nerven, Haut, Augen oder Gastrointestinaltrakt oder vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation wegen jedweder Nebenwirkungen, wurde in der Dronedaron-Gruppe um 20 % im Vergleich zur Amiodaron-Gruppe reduziert ($p = 0,129$). Diese Reduktion wurde durch ein signifikant geringeres Auftreten von Ereignissen an Schilddrüse und Nervensystem und einen Trend zu weniger Ereignissen an Haut und Auge sowie durch weniger vorzeitige Behandlungsabbrüche im Vergleich zur Amiodaron-Gruppe bedingt. In der Dronedaron-Gruppe wurden mehr gastrointestinale Nebenwirkungen, hauptsächlich Diarrhö, beobachtet (12,9 % versus 5,1 %).

Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz in Ruhe oder bei minimaler Belastung während des vergangenen Monats oder Patienten, die wegen einer Herzinsuffizienz im vergangenen Monat hospitalisiert wurden

Die ANDROMEDA-Studie wurde bei 627 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion durchgeführt, die wegen neuer oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz hospitalisiert waren und bei denen im Monat vor der Einweisung wenigstens eine Dyspnoe-Episode bei geringer Belastung oder in Ruhe (NYHA-Klasse III oder IV) oder eine paroxysmale nächtliche Dyspnoe auftrat. Das Alter der Patienten lag zwischen 27 und 96 Jahren, 68 % waren älter als 65 Jahre. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da in der Dronedaron-Gruppe mehr Todesfälle beobachtet wurden [n = 25 versus 12 (Placebo), p = 0,027] (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit permanentem Vorhofflimmern

Die PALLAS-Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung des klinischen Nutzens von Dronedaron 400 mg zweimal täglich zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren (Patienten mit Herzinsuffizienz ~ 69 %, koronare Herzerkrankung ~ 41 %, vorherigem Schlaganfall oder TIA ~ 27 %, LVEF ≤ 40 % ~ 20,7 % und Patienten ≥ 75 Jahre mit Bluthochdruck und Diabetes ~ 18 %). Nach der Randomisierung von 3.149 Patienten (Placebo = 1.577; Dronedaron = 1.572) wurde die Studie vorzeitig aufgrund eines signifikant häufigeren Auftretens von Herzinsuffizienz [(Placebo = 33; Dronedaron = 80; HR = 2,49 (1,66–3,74)]; Schlaganfall [Placebo = 8; Dronedaron = 17; HR = 2,14 (0,92–4,96)] und kardiovaskulär bedingtem Tod [Placebo = 6; Dronedaron = 15; HR = 2,53 (0,98–6,53)] beendet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dronedaron wird, mit der Mahlzeit eingenommen, gut resorbiert (mindestens 70 %). Aufgrund des First-Pass-Effekts beträgt jedoch die absolute Bioverfügbarkeit von Dronedaron 15 % (zusammen mit Mahlzeiten eingenommen). Mit der Mahlzeit eingenommen, steigt die Bioverfügbarkeit um einen durchschnittlichen Faktor von 2 bis 4. Nach oraler Gabe mit der Mahlzeit wird die höchste Plasmakonzentration von Dronedaron und seinem hauptsächlich zirkulierenden, aktiven Metaboliten (N-debutyl-Metabolit) innerhalb von 3 bis 6 Stunden erreicht. Nach wiederholter Gabe von 400 mg zweimal täglich wird der Steady State innerhalb von 4 bis 8 Tagen Behandlungsdauer erreicht und das mittlere Akkumulationsverhältnis von Dronedaron reicht von 2,6 bis 4,5. Der Mittelwert von C_{max} von Dronedaron beträgt im Steady State 84–147 ng/ml und die Exposition gegenüber dem hauptsächlich N-debutyl-Metaboliten ist vergleichbar mit jener gegenüber der Ausgangsverbindung. Die Pharmakokinetik von Dronedaron und seines N-debutyl-Metaboliten weicht leicht von der Dosis-Proportionalität ab: Eine Verdopplung der Dosierung ergibt ungefähr eine 2,5- bis 3,0-fache Steigerung hinsichtlich C_{max} und AUC.

Verteilung

Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung von Dronedaron und seines N-debutyl-Metaboliten beträgt 99,7 % und 98,5 % und kann nicht gesättigt werden. Beide Verbindungen binden hauptsächlich an Albumin. Nach intravenöser Gabe reicht das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) von 1.200 bis 1.400 l.

Biotransformation

Dronedaron wird umfangreich metabolisiert, hauptsächlich durch CYP 3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Der Hauptstoffwechselweg schließt eine N-debutylierung ein, um den hauptsächlich zirkulierenden, aktiven Metaboliten zu bilden, gefolgt von Oxidation, oxidativer Desaminierung zur Bildung des inaktiven Propionsäure-Metaboliten, gefolgt von Oxidation und direkter Oxidation.

Monoaminoxidasen tragen teilweise zur Verstoffwechslung des aktiven Metaboliten von Dronedaron bei (siehe Abschnitt 4.5).

Der N-debutyl-Metabolit zeigt pharmakodynamische Aktivität, ist aber um das 3- bis 10-Fache geringer wirksam als Dronedaron. Dieser Metabolit trägt zur pharmakologischen Wirkung von Dronedaron beim Menschen bei.

Elimination

Nach oraler Gabe werden ungefähr 6 % der markierten Dosis über den Urin hauptsächlich als Metaboliten ausgeschieden (es wurde keine unveränderte Verbindung über den Urin ausgeschieden) und 84 % werden hauptsächlich als Metaboliten über die Fäzes ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe variiert die Plasmaclearance von Dronedaron von 130 bis 150 l/h. Die terminale Eliminierungshalbwertszeit von Dronedaron liegt bei 25–30 Stunden und die seines N-debutyl-Metaboliten bei ungefähr 20-25 Stunden. Bei Patienten sind Dronedaron und sein Metabolit innerhalb von 2 Wochen nach der Beendigung einer Behandlung mit zweimal täglich 400 mg komplett aus dem Plasma eliminiert.

Besondere Untersuchungsgruppen

Die Pharmakokinetik von Dronedaron bei Patienten mit VHF stimmt mit der bei gesunden Probanden überein. Geschlecht, Alter und Gewicht sind Faktoren, die die Pharmakokinetik von Dronedaron beeinflussen. Jeder dieser Faktoren hat für sich einen begrenzten Einfluss auf Dronedaron.

Geschlecht

Bei weiblichen Patienten ist die Exposition gegenüber Dronedaron und seines N-debutyl-Metaboliten im Mittel 1,3- bis 1,9-mal höher als bei männlichen Patienten.

Ältere Patienten

Von der Gesamtzahl aller Patienten in den klinischen Studien mit Dronedaron waren 73 % 65 Jahre oder älter und 34 % waren 75 Jahre oder älter. Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, zeigten eine 23 % höhere Dronedaron-Exposition als Patienten, die jünger als 65 Jahre waren.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist die Exposition gegenüber nicht gebundenem Dronedaron um das 2-Fache erhöht. Die mittlere Exposition gegenüber dem N-Debutyl-Metaboliten ist um 47 % erniedrigt (siehe Abschnitt 4.2).

Der Einfluss einer stark eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dronedaron wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dronedaron wurde nicht in einer speziellen Studie untersucht. Es wird nicht erwartet, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion die Pharmakokinetik von Dronedaron verändert, da keine unveränderte Verbindung und nur ungefähr 6 % der Dosis als Metaboliten im Urin ausgeschieden wurden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Mäusen und vier *In-vitro*-Tests hat Dronedaron keinen genotoxischen Effekt gezeigt.

In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien war die höchste orale Dronedaron-Dosierung über 24 Monate 70 mg/kg/Tag bei Ratten und 300 mg/kg/Tag bei Mäusen.

Es wurden eine erhöhte Anzahl von Brustdrüsentumoren bei weiblichen Mäusen beobachtet, histiozytäre Sarkome bei Mäusen und Hämangiome im mesenterialen Lymphknotenbereich bei Ratten, jeweils unter der getesteten Höchstdosierung (entspricht der 5- bis 10-fachen Exposition im Vergleich zur therapeutischen Dosierung beim Menschen). Hämangiome sind keine präkanzerösen Veränderungen und entwickeln sich nicht zu malignen Hämangiomsarkomen, weder beim Tier noch beim Menschen. Keine dieser Beobachtungen wurde als relevant für Menschen eingestuft.

Hauptsächlich bei Ratten wurden in chronischen toxikologischen Studien leichte und reversible Phospholipidosen (Akkumulation von Schaum-Makrophagen) in mesenterialen Lymphknoten beobachtet. Dieser Effekt wird als spezifisch für diese Spezies eingeschätzt und ist nicht relevant für den Menschen.

Unter hohen Dosierungen zeigte Dronedaron bei Ratten einen signifikanten Einfluss auf die embryofötale Entwicklung, wie z. B. erhöhte Postimplantationsverluste, reduziertes Gewicht von Fötus und Plazenta und externe, viszerale und skeletäre Fehlbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellose (E 464)
Maisstärke
Crospovidon (E 1202)
Poloxamer 407
Lactose-Monohydrat
hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (E 572).

Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Carnaubawachs (E 903)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Opake Blisterpackungen aus PVC/Aluminium in Packungen mit 20, 50 und 60 Filmtabletten.
- Opake, perforierte Blisterpackungen aus PVC/Aluminium zur Abgabe von Einzeldosen in Packungen mit 100 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/591/001 – Umkarton mit 20 Filmtabletten
EU/1/09/591/002 – Umkarton mit 50 Filmtabletten
EU/1/09/591/003 – Umkarton mit 60 Filmtabletten
EU/1/09/591/004 – Umkarton mit 100 x 1 Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. November 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANNEX II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Adresse der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur,
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass medizinischem Fachpersonal, das beabsichtigt, MULTAQ zu verschreiben oder abzugeben, die aktuellste Fassung der Fachinformation und der MULTAQ-Informationskarte für verordnende Ärzte zur Verfügung steht oder es entsprechenden Zugriff auf diese erhält.

Der Inhalt und das Format der MULTAQ-Informationskarte für verordnende Ärzte sollte zusammen mit einem Kommunikations- und Verteilungsplan in jedem Mitgliedsstaat vor der Abgabe von der nationalen Zulassungsbehörde genehmigt werden.

Die folgenden Risiken:

- Herzinsuffizienz (einschließlich der Anwendung bei Patienten mit hämodynamisch instabilem Zustand und in der Vergangenheit aufgetretener oder bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion sowie prärenal Azotämie)
- Anwendung bei permanentem Vorhofflimmern, definiert als VHF \geq 6 Monate (oder von unbekannter Dauer), und wenn vom Arzt Versuche zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen werden
- Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
- Lebertoxizität

sind von den zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung betroffen.

Als Schulungsmaterial dient eine Informationskarte für verordnende Ärzte mit Bezug auf:

- Voruntersuchung von Patienten vor Einleitung einer Behandlung
 - Kontraindikation bei permanentem Vorhofflimmern
 - Kontraindikation bei in der Vorgeschichte oder aktuell bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVSD)
 - Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen
 - Anwendungssicherheit hinsichtlich Leber, Lunge und Nieren
- Patientenüberwachung während der Behandlung und, falls erforderlich, Absetzen von Dronedaron
 - EKG
 - Kardiale klinische Symptome
 - Arzneimittelwechselwirkungen
 - Funktionelle Untersuchung der Leber, Lunge, Blutgerinnung und der Nieren
- Beratung von Patienten hinsichtlich der Anwendung
 - Aufklärung der Patienten über Symptome
 - Aufforderung zur Meldung an die Pharmakovigilanz

Die Informationskarte für verordnende Ärzte enthält Informationen zur Unterstützung des Arztes bei der Beurteilung, ob der Patient für die MULTAQ-Verschreibung geeignet ist und ob der Patient unter der Therapie bleiben kann.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MULTAQ 400 mg Filmtabletten
Dronedaron

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 400 mg Dronedaron (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Information.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MULTAQ 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MULTAQ 400 mg Filmtabletten
Dronedaron

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

MULTAQ 400 mg Filmtabletten Dronedaron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist MULTAQ und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von MULTAQ beachten?
3. Wie ist MULTAQ einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MULTAQ aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist MULTAQ und wofür wird es angewendet?

Der in MULTAQ enthaltene Wirkstoff heißt Dronedaron. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antiarrhythmika genannt werden und die helfen, Ihren Herzschlag zu regulieren.

MULTAQ wird angewendet, wenn Sie einen unregelmäßigen Herzrhythmus haben (Vorhofflimmern) und Ihr Herzschlag spontan oder durch eine Behandlung, die Kardioversion heißt, wieder in einen normalen Rhythmus gebracht wurde. MULTAQ verhindert, dass erneut ein unregelmäßiger Herzrhythmus auftritt. MULTAQ wird nur bei Erwachsenen angewendet.

Ihr Arzt wird alle verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten berücksichtigen, bevor er Ihnen MULTAQ verschreibt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von MULTAQ beachten?

MULTAQ darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Dronedaron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie Probleme mit den Leitungsbahnen in Ihrem Herzen haben (Herzblock). Ihr Herz kann dann eventuell sehr langsam schlagen oder Sie fühlen sich vielleicht schwindelig. Wenn Sie einen Herzschrittmacher wegen dieses Problems tragen, können Sie MULTAQ verwenden.
- wenn Sie einen sehr langsamen Herzschlag haben (unter 50 Schlägen pro Minute),
- wenn Ihr EKG (Elektrokardiogramm) ein Herzproblem mit der Bezeichnung „verlängertes korrigiertes QT-Intervall“ zeigt (das Intervall ist länger als 500 Millisekunden),
- wenn Sie eine Art des Vorhofflimmerns haben, die als permanentes Vorhofflimmern bezeichnet wird. Bei permanentem Vorhofflimmern besteht das Vorhofflimmern eine längere Zeit (wenigstens über 6 Monate), und es wurde von Ihrem Arzt die Entscheidung getroffen, Ihren Herzschlag nicht mit einer Behandlung, die sich Kardioversion nennt, zu normalisieren.
- wenn Sie Blutdruckschwankungen haben (Blutdruckabfälle), die zu einer unzureichenden arteriellen Blutversorgung Ihrer Organe führen können,
- wenn Sie eine Erkrankung haben oder hatten, bei der Ihr Herz das Blut nicht so gut durch den Körper pumpen kann, wie es dies tun sollte (die Erkrankung wird als Herzinsuffizienz

bezeichnet). Möglicherweise haben Sie geschwollene Füße und Beine, Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen oder beim Schlafen oder sind kurzatmig beim Umhergehen.

- wenn die Menge an Blut, die bei jedem Herzschlag Ihr Herz verlässt, zu gering ist (diese Erkrankung wird als linksventrikuläre Dysfunktion bezeichnet),
- wenn Sie bereits Amiodaron (ein anderes Antiarrhythmikum) eingenommen haben und Lungen- oder Leberprobleme bekommen haben,
- wenn Sie Arzneimittel gegen Infektionen (einschließlich Pilzinfektionen oder AIDS), gegen Allergien, Herzschlagprobleme, Depression oder nach einer Transplantation einnehmen (siehe unten im Abschnitt „Einnahme von MULTAQ zusammen mit anderen Arzneimitteln“. Dort finden Sie genauere Angaben, welche Arzneimittel genau Sie nicht zusammen mit MULTAQ einnehmen dürfen).
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben,
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben,
- wenn Sie Dabigatran einnehmen (siehe Abschnitt „Einnahme von MULTAQ zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, dann nehmen Sie MULTAQ bitte nicht ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie MULTAQ einnehmen, wenn

- Sie eine Erkrankung haben, die zu einem niedrigen Kalium- oder Magnesiumwert in Ihrem Blut führt. Diese niedrigen Werte sollten behoben werden, bevor die Behandlung mit MULTAQ begonnen wird.
- Sie älter als 75 Jahre sind.
- Sie eine Erkrankung der Blutgefäße haben, die das Blut zum Herzen transportieren und die sich verhärtet und verengt haben (koronare Herzerkrankung).

Während Sie MULTAQ einnehmen, informieren Sie Ihren Arzt, wenn

- Ihr Vorhofflimmern permanent auftritt, während Sie MULTAQ einnehmen. Sie sollten die Einnahme von MULTAQ dann beenden.
- Sie geschwollene Füße und Beine, Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen oder beim Schlafen haben, beim Umhergehen kurzatmig sind oder Ihr Gewicht zunimmt (welches Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz sein können).
- Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie bei sich eines der folgenden Anzeichen oder Symptome eines Leberproblems bemerken: Oberbauchschmerzen oder -beschwerden, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, gelbe Verfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), ungewöhnliche Dunkelfärbung des Urins, Müdigkeit (insbesondere in Verbindung mit einem der anderen, oben aufgeführten Symptome), Juckreiz.
- Sie Atemnot oder nicht produktiven Husten haben. Ihr Arzt wird Ihre Lunge untersuchen.

Wenn dies auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), dann sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie MULTAQ einnehmen.

Herz- und Lungenuntersuchungen und Bluttests

Während der Zeit, in der Sie MULTAQ einnehmen, führt Ihr Arzt gegebenenfalls Untersuchungen durch, um Ihren Gesundheitszustand zu überprüfen und zu prüfen, wie das Arzneimittel bei Ihnen wirkt.

- Ihr Arzt untersucht gegebenenfalls die elektrische Aktivität Ihres Herzens mithilfe eines EKG-(Elektrokardiogramm-)Gerätes.
- Ihr Arzt wird Bluttests vor und während der Behandlung mit MULTAQ veranlassen, um Ihre Leberfunktion zu prüfen.
- Wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Bildung von Blutgerinnseln vermeiden, wie z. B. Warfarin, wird Ihr Arzt Bluttests anordnen, um die sogenannte INR zu bestimmen und damit zu prüfen, wie gut Ihr Arzneimittel wirkt.
- Wenn Ihr Arzt andere Bluttests durchführt, ist das Ergebnis eines der Bluttests zur Prüfung der Nierenfunktion (Kreatininwert) möglicherweise durch MULTAQ verändert. Ihr Arzt wird dies bei

der Blutuntersuchung berücksichtigen und einen anderen „Normal“wert für das Kreatinin verwenden.

– Ihr Arzt untersucht gegebenenfalls Ihre Lunge.

In einigen Fällen kann es notwendig werden, die Behandlung mit MULTAQ abzubrechen.

Bitte informieren Sie auch jede andere Person, die Ihr Blut untersucht, dass Sie MULTAQ einnehmen.

Kinder und Jugendliche

MULTAQ wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Einnahme von MULTAQ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt kann Ihnen die Einnahme eines Arzneimittels zur Hemmung der Blutgerinnung bei Ihrer Erkrankung empfehlen.

MULTAQ und bestimmte andere Arzneimittel können miteinander wechselwirken und dadurch ernsthafte Nebenwirkungen verursachen. Ihr Arzt ändert möglicherweise die Dosis anderer Arzneimittel, die Sie einnehmen.

Sie dürfen keines der folgenden Arzneimittel zusammen mit MULTAQ einnehmen:

- andere Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem oder schnellem Herzschlag, wie Flecainid, Propafenon, Chinidin, Disopyramid, Dofetilid, Sotalol, Amiodaron,
- einige Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Posaconazol,
- einige Arzneimittel gegen Depressionen, „trizyklische Antidepressiva“ genannt,
- einige Beruhigungsmittel, „Phenothiazine“ genannt,
- Bepridil gegen Brustschmerzen, die durch eine Herzerkrankung verursacht werden,
- Telithromycin, Erythromycin oder Clarithromycin (Antibiotika bei Infektionen),
- Terfenadin (ein Arzneimittel gegen Allergien),
- Nefazodon (ein Arzneimittel gegen Depressionen),
- Cisaprid (ein Arzneimittel gegen Rückfluss von Nahrung oder Magensäure von Ihrem Magen zum Mund),
- Ritonavir (ein Arzneimittel gegen AIDS-Infektion),
- Dabigatran (ein Arzneimittel zur Vermeidung der Bildung von Blutgerinnseln).

Sie müssen Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- andere Arzneimittel gegen Bluthochdruck, gegen Brustschmerzen, die von einer Herzerkrankung herrühren, oder gegen andere Herzprobleme, wie Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Metoprolol, Propranolol oder Digoxin,
- einige Arzneimittel zur Senkung des Blut-Cholesterins, wie Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, oder Rosuvastatin,
- einige Arzneimittel, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern, wie Warfarin, Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban,
- einige Arzneimittel gegen Epilepsie, „Phenobarbital“, „Carbamazepin“ oder „Phenytoin“ genannt,
- Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus und Ciclosporin (verwendet nach Transplantation),
- Johanniskraut – ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depressionen,
- Rifampicin – gegen Tuberkulose.

Einnahme von MULTAQ zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie MULTAQ einnehmen. Er kann die Blutspiegel von Dronedaron erhöhen und die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Nebenwirkungen auftreten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihr Arzt einen Schwangerschaftstest durchführen, bevor Sie mit der Behandlung mit MULTAQ beginnen.
- MULTAQ wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Nehmen Sie MULTAQ nicht ein, wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine verlässliche Schwangerschaftsverhütung verwenden.
- Wenden Sie eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) während der Behandlung und für 7 Tage nach der letzten Dosis von MULTAQ an.
- Setzen Sie MULTAQ ab und suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie während der MULTAQ-Behandlung schwanger werden.
- Es ist nicht bekannt, ob MULTAQ in die Muttermilch übergeht. Sie sollten gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie MULTAQ anwenden möchten oder stillen. Stillen Sie nicht während der Behandlung mit MULTAQ und für 7 Tage nach der letzten Dosis.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In der Regel hat MULTAQ keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch Nebenwirkungen, z. B. Müdigkeit beeinträchtigt sein.

MULTAQ enthält Lactose.

Lactose ist eine Zuckerart. Wenn Sie von Ihrem Arzt wissen, dass Sie einige Zucker nicht vertragen oder verdauen können, dann nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt auf, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

3. Wie ist MULTAQ einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung mit MULTAQ wird von einem Arzt überwacht, der Erfahrung in der Behandlung von Herzerkrankungen hat.

Wenn ein Wechsel von Amiodaron (ein anderes Arzneimittel bei unregelmäßigem Herzschlag) zu MULTAQ nötig ist, kann Ihr Arzt Ihnen spezielle Empfehlungen geben, z. B. die Amiodaron-Anwendung zu beenden, bevor Sie wechseln. Nennen Sie Ihrem Arzt alle Arzneimittel, die Sie anwenden.

Wie viel Sie einnehmen sollten

Die empfohlene Dosis ist eine 400-mg-Tablette MULTAQ zweimal täglich. Nehmen Sie:

- eine Tablette mit Ihrem Frühstück und
- eine Tablette mit Ihrem Abendessen ein.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung Ihres Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist, dann sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Einnahme dieses Arzneimittels

Schlucken Sie die Tablette unzerteilt mit etwas Wasser während einer Mahlzeit. Die Tablette kann nicht in gleiche Dosen geteilt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von MULTAQ eingenommen haben, als Sie sollten

Suchen Sie sofort Ihren Arzt oder den nächsten Notarzt oder ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von MULTAQ vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie die Einnahme von MULTAQ abbrechen

Setzen Sie dieses Arzneimittel nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker gesprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit MULTAQ berichtet:

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erkrankung, bei der Ihr Herz das Blut nicht so gut durch Ihren Körper pumpen kann, wie es dies tun sollte (Neuaufreten/Verschlechterung einer Herzinsuffizienz). Diese Nebenwirkung wurde in klinischen Studien in einem ähnlichen Ausmaß bei Patienten, die MULTAQ erhielten, und bei Patienten, die Placebo erhielten, beobachtet. Anzeichen umfassen geschwollene Füße und Beine, Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen oder beim Schlafen, Kurzatmigkeit beim Umhergehen oder Gewichtszunahme.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall, Erbrechen (das bei übermäßigem Auftreten zu Nierenproblemen führen kann).
- Langsamer Herzschlag.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung des Lungengewebes (einschließlich Vernarbung und Verdickung der Lungen). Anzeichen umfassen Atemnot oder nicht produktiven Husten.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Leberprobleme, einschließlich Leberversagen mit lebensbedrohlichem Verlauf. Anzeichen umfassen Oberbauchschmerzen oder -beschwerden, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, gelbe Verfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), ungewöhnliche Dunkelfärbung des Urins, Müdigkeit (insbesondere in Verbindung mit einem der anderen, oben aufgeführten Symptome), Juckreiz.
- Allergische Reaktionen, einschließlich Schwellung des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses.

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufig

- Veränderungen bei den Ergebnissen eines Bluttests: Ihrem Kreatininwert.
- Veränderungen in Ihrem EKG (Elektrokardiogramm), die Verlängerung des QT_c-Bazetts genannt werden.

Häufig

- Probleme mit dem Verdauungsapparat wie Verdauungsstörungen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen.
- Müdigkeit.
- Hautprobleme wie Ausschlag oder Juckreiz.

- Veränderung der Ergebnisse von Bluttests, die zur Prüfung Ihrer Leberfunktion dienen.

Gelegentlich

- Andere Hautprobleme, wie Hautrötung oder Ekzem (Rötung, Juckreiz, Brennen oder Bläschen).
- Erhöhte Sonnenlichtempfindlichkeit Ihrer Haut.
- Veränderung des Geschmackssinns.

Selten

- Verlust des Geschmackssinns.
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis, einschließlich leukozytoklastischer Vaskulitis).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist MULTAQ aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie irgendwelche sichtbaren Zeichen einer Beschädigung bemerken (siehe Abschnitt 6. „Wie MULTAQ aussieht und Inhalt der Packung“).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was MULTAQ enthält

- Der Wirkstoff ist Dronedaron.
Jede Filmtablette enthält 400 mg Dronedaron (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettenkern sind Hypromellose (E 464), Maisstärke, Crospovidon (E 1202), Poloxamer 407, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „MULTAQ enthält Lactose“), hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (E 572).
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettenüberzug sind Hypromellose (E 464), Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Carnaubawachs (E 903).

Wie MULTAQ aussieht und Inhalt der Packung

MULTAQ ist eine weiße, ovale Filmtablette (Tablette) mit eingraviertem Doppelwellenzeichen auf der einen Seite und „4142“ auf der anderen Seite.

MULTAQ-Filmtabletten stehen in Packungen mit 20, 50, 60 Tabletten in opaken PVC/Aluminium-Blisterpackungen und mit 100 x 1 Tabletten in perforierten Blisterpackungen aus opakem PVC/Aluminium zur Abgabe von Einzeldosen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst,
D-65926 Frankfurt
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.