

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

MULTAQ 400 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af dronedaroni (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur einnig 41,65 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvít, ílöng tafla með tvöföldu bylgjumerki á annarri hliðinni og „4142“ kóða á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Multaq er ætlað fullorðnum sjúklingum með heilsufar í jafnvægi en tilfallandi eða þrálátt gáttatíf, til þess að viðhalda sínustakti eftir að rafvending hefur borið árangur. Af öryggisástæðum (sjá kafla 4.3 og 4.4) á aðeins að ávísa MULTAQ eftir að aðrir meðferðarkostir hafa verið íhugaðir.

Multaq má ekki gefa sjúklingum með slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (left ventricular systolic dysfunction) eða sjúklingum með hjartabilun eða fyrri sögu um hjartabilun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf meðferðar og eftirlit skal vera undir eftirliti sérfræðings (sjá kafla 4.4).

Meðferð með dronedaroni má hefja utan sjúkrahúss.

Hætta skal meðferð með lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki I eða III (svo sem flecainidi, propafenoni, quinidini, disopyramidi, dofetilidi, sotaloli og amiodaroni) áður en meðferð með dronedaroni hefst.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um hvenær ákjósanlegast er að skipta úr amiodaroni yfir í dronedaron. Hafa skal í huga að verkun amiodarons getur varað lengi eftir að meðferð með lyfinu er hætt vegna langs helmingunartíma þess. Ef íhugað er að skipta um meðferð skal það gert undir eftirliti sérfræðings (sjá kafla 4.3 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 400 mg tvisvar á sólarhring. Lyfið skal tekið á eftirfarandi hátt:

- ein tafla með morgunmat og
- ein tafla með kvöldmat.

Ekki má drekka greipaldinsafa með dronedaroni (sjá kafla 4.5).

Ef gleymist að taka inn einn skammt af lyfinu á sjúklingurinn að taka næsta skammt á næsta reglulega tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Verkun og öryggi lyfsins voru sambærileg hjá öldruðum sjúklingum sem ekki voru með aðra hjarta- og æðasjúkdóma og yngri sjúklingum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára þarf að fylgjast reglulega með klínískum einkennum hjartabilunar og hjartarafriti ef aðrir sjúkdómar eru til staðar (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1). Þó svo að lyfjahvarfarannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum hafi sýnt að útsetning fyrir lyfinu hafi verið aukin hjá öldruðum konum, er ekki talin nauðsyn á að breyta skömmtum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Dronedaron má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi vegna skorts á upplýsingum (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem hafa lítilsháttar eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Dronedaron má ekki nota hjá sjúklingum sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öðrum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MULTAQ hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Mælt er með að töflurnar séu gleypar heilar með glasi af vatni með máltíð. Ekki er hægt að skipta töflunni í jafna skammta.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Annars stigs eða þriðja stigs gáttasleglarof, algjört greinrof, aftara rof (distal block), truflun á starfssemi sínushnúts (sinus node dysfunction), leiðnitruflanir í gáttum og sjúkur sínus (sick sinus syndrome) (nema þegar lyfið er notað í tengslum við virkan gervigangráð)
- Hægsláttur < 50 slög á mínútu
- Varanlegt gáttatif sem varir ≥ 6 mánuði (eða tímallengd ekki þekkt) og lækni-ir ihugar ekki frekari tilraunir til að ná eðlilegum sínustakti
- Óstöðug blóðrás
- Fyrri saga um hjartabilun, núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils
- Eiturverkanir á lifur eða lungu tengdar fyrri notkun amiodarons
- Samhliða gjöf lyfja sem eru öflugir cytochrome P 450 (CYP) 3A4 hemlar, svo sem ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromycin, claritromycin, nefazodon og ritonavir (sjá kafla 4.5)
- Lyf sem valda „torsades de pointes“ svo sem fenotiazín, cisaprid, bepridil, þríhringlaga geðdeyfðarlyf, terfenadin og ákveðnir makrólíðar til inntöku (svo sem erytromycin), lyf við hjartsláttaróreglu af flokki I og III (sjá kafla 4.5)
- QTc Bazett bil ≥ 500 millisekúndur
- Verulega skert lifrarstarfsemi
- Verulega skert nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.)
- Samhliða gjöf dabigatrans

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með nákvæmu eftirliti með reglulegu mati á hjarta-, lifrar- og lungnastarfsemi meðan á meðferð með dronedaroni stendur (sjá fyrir neðan). Ef gáttatif kemur aftur fram skal íhuga að hætta meðferð með dronedaroni.

Ef breyting verður á ástandi sjúklings sem leiðir til þess að um frábendingu er að ræða (eins og fram kemur í kafla 4.3) skal hætta meðferð með dronedaroni.

Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með lyfjum sem notuð eru samtímis, s.s. digoxíni og segavarnalyfjum.

Sjúklingar sem fá varanlegt gáttatif meðan á meðferð stendur

Klínísk rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með varanlegt gáttatif (gáttatif sem hefur varað í að minnsta kosti 6 mánuði) og áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum var stöðvuð snemma vegna af margra dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, heilablóðfalls og hjartabilunar hjá sjúklingum sem fengu dronedaron (sjá kafla 5.1). Mælt er með því að taka hjartarafrit reglulega, að minnsta kosti á 6 mánaða fresti. Hætta skal meðferð með dronedaroni ef sjúklingar fá varanlegt gáttatif meðan á meðferð með dronedaron stendur.

Sjúklingar með fyrri sögu um hjartabilun, núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils

Dronedaron má ekki gefa sjúklingum með óstöðuga blóðrás, fyrri sögu um hjartabilun, núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (sjá kafla 4.3).

Meta skal sjúklinga vandlega m.t.t. einkenna um hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nýjum tilvikum um hjartabilun og hjartabilun sem hefur ágerst meðan á meðferð með dronedaron stóð. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa samband við lækni ef þeir fá einkenni hjartabilunar, svo sem þyngdaraukningu, aukinn bjúg á neðri hluta líkamans eða aukna mæði. Ef hjartabilun á sér stað skal hætta notkun dronedarons.

Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. þess hvort fram kemur slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils meðan á meðferð stendur. Hætta skal meðferð með dronedaroni ef fram kemur slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm

Hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm á að fylgjast reglulega með einkennum hjartabilunar og hjartarafriti til þess að greina fyrstu einkenni hjartabilunar. Í leiðbeiningum ESC og ACC/AHA/HRS er dronedaron með ráðleggingu í flokki IA hjá sjúklingum með tilfallandi/þrálátt gáttatif og kransæðasjúkdóm.

Aldraðir

Hjá öldruðum sjúklingum ≥ 75 ára, sem eru með marga aðra sjúkdóma, á að fylgjast reglulega með klínískum einkennum hjartabilunar og hjartarafriti (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Lifrarskemmdir

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá lifrarfrumuskemmdum, þ.m.t. lífshættulegri bráðri lifrabilun, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dronedaroni. Gera skal lifrarpróf áður en meðferð með dronedaroni hefst, einni viku og einum mánuði eftir að meðferð er hafin og endurtaka svo lifrarpróf mánaðarlega í sex mánuði, eftir 9 mánuði og 12 mánuði og reglubundið eftir það.

Ef ALT (alanín aminótransferasa) gildi mælist $\geq 3 \times$ efri eðlileg mörk (ULN) skal mæla ALT gildi aftur innan 48 til 72 klukkustunda. Ef staðfest er með endurtekinni mælingu að ALT gildi séu $\geq 3 \times$ efri eðlileg mörk skal hætta meðferð með dronedaroni. Halda skal áfram viðeigandi rannsóknum og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingi þar til ALT gildi verða eðlileg.

Sjúklingar skulu láta lækinn vita samstundis ef fram koma einkenni um hugsanlegan lifrarskemmd (eins og viðvarandi nýtilkominn kviðverkur, lystarleysi, ógleði, uppköst, hiti, slappleiki, þreyta, gula, dökkt þvag eða kláði).

Viðbrögð við aukningu á þéttni kreatíníns í plasma

Aukning á þéttni kreatíníns í plasma (meðatalsaukning 10 $\mu\text{mól/l}$) hefur sést bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sem fengu dronedaron 400 mg tvisvar á sólarhring. Hjá flestum sjúklingum kemur þessi hækkun fljótlega eftir að meðferð er hafin og nær stöðugu gildi eftir 7 sólarhringa. Mælt er með því að mæla þéttni kreatíníns í plasma áður en meðferð er hafin og 7 sólarhringum eftir að meðferð með dronedaroni hefst. Ef hækkun á plasmabéttni kreatíníns á sér stað skal mæla þéttni kreatíníns í plasma aftur eftir aðra 7 sólarhringa. Ef engin frekari aukning á kreatíníni í sermi kemur fram ætti að nota þetta gildi sem nýtt grunn-gildi vegna þessarar þekktu hækkunar í upphafi meðferðar með dronedaroni. Ef þéttni kreatíníns í sermi heldur áfram að hækka skulu frekari rannsóknir íhugaðar sem og hvort meðferð skuli hætt.

Aukning á kreatíníni í plasma þarf ekki nauðsynlega að leiða til þess að hætta þurfi meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II viðtakablokkum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá meiri hækkunum á kreatíníni eftir að meðferð dronedaroni var hafin. Í sumum tilvikum var einnig greint frá aukningu á þvagefni í blóði (BUN), hugsanlega vegna minnkaðs gegnflæðis af völdum hjartabilunar (pre-renal azotaemia). Í slíkum tilfellum skal stöðva meðferð með dronedaroni (sjá kafla 4.3 og 4.4). Mælt er með að fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi og íhuga frekari rannsóknir eftir þörfum.

Saltaójafnvægi

Leiðréttá verður kalíum- og magnesíumskort hjá sjúklingum áður en meðferð með dronedaroni hefst og meðan á meðferð stendur þar sem lyf við hjartsláttartruflunum geta verið óvirk eða valdið hjartsláttartruflunum hjá sjúklingum sem eru með kalíumlækkun í blóði.

QT-lenging

Lyfhrif dronedarons geta valdið í meðallagi mikilli lengingu á QTc Bazett bilinu (u.þ.b. 10 msek.) í tengslum við lengda endurskautun. Þessar breytingar tengjast virkni dronedarons og eru ekki merki um eiturverkun. Mælt er með að fylgjast með hjartarafriti (ECG) meðan á meðferð með dronedaroni stendur. Ef QTc Bazett bilið er ≥ 500 millisekúndur á að hætta dronedaron meðferð (sjá kafla 4.3).

Klínísk reynsla hefur sýnt að dronedaron veldur sjaldan hjartsláttartruflunum (pro-arrhythmic effect) og sýnt hefur verið fram á fækkun dauðsfalla af völdum hjartsláttaróreglu í ATHENA rannsókninni (sjá kafla 5.1).

Hins vegar geta hjartsláttartruflanir komið fram hjá sjúklingum við sérstakar aðstæður svo sem við samhliða notkun lyfja sem geta valdið hjartsláttaróreglu og/eða truflun á saltajafnvægi (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Sjúkdómar í öndunarfærum, miðmæti og brjóstholi

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um millivefslungnasjúkdóm þ.m.t. millivefslungnabólgu og bandvefsmyndun í lungum. Mæði eða hósti án uppgangs geta tengst eiturverkunum á lungu og skulu sjúklingar metnir vandlega klínískt. Ef eiturverkanir á lungu eru staðfestar skal meðferð hætt.

Milliverkanir (sjá kafla 4.5)

Digoxin

Ef dronedaron er gefið sjúklingum sem fá digoxin, eykst þéttni digoxíns í plasma þannig að einkenni um digoxineitrun geta komið fram. Mælt er með því að fylgst sé með líðan sjúklings, hjartarafriti (ECG) og blóðprufum og að skammtur digoxíns sé minnkaður um helming. Samverkandi áhrif á hjartsláttartíðni og leiðni milli gátta og slegla eru einnig möguleg.

Beta-blokkar og kalsíumgangalokar

Samhliða gjöf beta-blokka eða kalsíumgangaloka sem hafa bælandi áhrif á sinushnútt og AV-hnútt skal hefja með varúð. Hefja á meðferð með þessum lyfjum í smáum skömmtum og skammtana ætti ekki að

auka fyrir en eftir mat á hjartarafriti (ECG). Ef sjúklingar eru á meðferð með kalsíumgangalokum eða beta-blokkum þegar meðferð með dronedaroni hefst, verður að taka hjartarafrit og aðlaga skammtinn ef þörf krefur.

K-vítamínhemlar

Gefa skal sjúklingum viðeigandi skammt af segavarnarlyfjum samkvæmt klínískum leiðbeiningum um gáttatíf. Hafa skal nákvæmt eftirlit með INR (International Normalised Ratio) eftir að meðferð með dronedaroni er hafin hjá sjúklingum sem taka K-vítamínhemla, eins og lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Öflugir CYP3A4 virkjar

Ekki er mælt með notkun öflugra CYP3A4 virkja svo sem rifampicins, phenobarbitals, carbamazepins, phenytoins eða Jóhannesarjurtar samhliða dronedaroni.

Statín

Statín ætti að nota með varúð. Íhuga ætti lægri upphafs- og viðhaldsskammta af statínum og fylgjast ætti með klínískum einkennum um eiturverkanir á vöðva.

Greipaldinsafi

Sjúklingar skulu varaðir við því að drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með dronedaroni stendur.

Laktósi

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósabóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Dronedaron umbrotar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP 3A4 (sjá kafla 5.2). Því geta bæði CYP 3A4 hemlar og virkjar haft milliverkanir við dronedaron. Dronedaron hamlar CYP 3A4 í meðallagi mikið, er vægur hemill á CYP 2D6 og öflugur hemill á P-glykóprótein (P-gp). Dronedaron getur því hugsanlega haft milliverkanir við lyf sem eru hvarfefni fyrir P-glykóprótein, CYP 3A4 og CYP 2D6. Einnig hefur verið sýnt fram á *in vitro* að dronedaron og/eða umbrotsefni þess hamla starfsemi flutningspróteina fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (organic anion transporter (OAT)), polýpeptíða sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir (Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)) og flutningspróteina fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir (Organic Cation Transporter (OCT)). Dronedaron hefur ekki marktæka tilhneigingu til að hafa hamlandi áhrif á CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2C8 og CYP 2B6.

Einnig má búast við mögulegum milliverkunum við beta-blokka, kalsíumgangaloka og digitalis m.t.t. lyfhrifa.

Lyf sem leiða til „torsades de pointes“

Ekki má nota lyf sem geta leitt til „torsades de pointes“ svo sem fenotiazín, cisaprid, bepridil, þríhringlaga geðdeyfðarlyf, suma makrólíða til inntöku (svo sem erytromycin), terfenadin og lyf við hjartsláttaróreglu af flokki I og III vegna þess að þau geta hugsanlega leitt til hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3).

Ef sjúklingar eru á meðferð með beta-blokkum þegar meðferð með dronedaroni hefst, á að taka hjartarafrit og aðlaga skammtinn af beta-blokkunum ef þörf krefur (sjá kafla 4.4).

Mælt er með því að fylgst sé með líðan sjúklings, hjartarafriti (ECG) og blóðprufum og að skammtur digoxins sé minnkaður um helming (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á dronedaron

Öflugir CYP 3A4 hemlar

Gjöf endurtekinna 200 mg daglegra skammta af ketoconazoli leiddi til 17 faldrar aukningar á útsetningu fyrir dronedaroni. Því má ekki nota ketoconazol eða aðra öflugra CYP 3A4 hemla svo sem

itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, telitromycin, claritromycin og nefazodon samhliða MULTAQ (sjá kafla 4.3).

Í meðallagi öflugir eða vægir CYP 3A4 hemlar

Erytromycin

Erytromycin, sem er makrólíð til inntöku, getur leitt til „torsades de pointes“ og á því ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3). Endurteknir skammtar af erytromycini (500 mg þrisvar á sólarhring í 10 sólarhringa) leiddu til 3,8 faldrar aukningar á útsetningu fyrir dronedaroni við jafnvægi.

Kalsíumgangalokar

Kalsíumgangalokar, diltiazem og verapamil eru hvarfefni fyrir og/eða í meðallagi öflugir CYP 3A4 hemlar. Út frá lyfhrifafræðilegu sjónarmiði geta verapamil og diltiazem auk þess haft milliverkanir við dronedaron vegna þess að þau hægja á hjartslætti.

Endurteknir skammtar af diltiazemi (240 mg tvisvar á sólarhring), verapamili (240 mg einu sinni á sólarhring) eða nifedipini (20 mg tvisvar á sólarhring) leiddu til aukinnar útsetningar fyrir dronedaroni 1,7 falt, 1,4 falt eða 1,2 falt í hverju tilviki fyrir sig. Einnig eykst útsetning fyrir kalsíumgangalokum við samhliða notkun dronedarons (400 mg tvisvar á sólarhring) (útsetning fyrir verapamili eykst 1,4 falt og fyrir nisoldipini 1,5 falt). Í klínískum rannsóknum fengu 13% sjúklinga kalsíumgangaloka samhliða dronedaroni. Aukin hætta á lágrýstingi, hægslætti eða hjartabilun kom ekki fram.

Vegna milliverkana m.t.t. lyfjahvarfa og hugsanlega einnig lyfhrifa ætti að nota kalsíumgangaloka sem hægja á sinushnúti og AV-hnúti svo sem verapamil og diltiazem, með varúð samhliða dronedaroni. Hefja á meðferð með þessum lyfjum í litlum skömmtum og auka skammta smám saman eftir mat á hjartarafriti. Hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með kalsíumganglokum þegar meðferð með dronedaroni er hafin skal taka hjartarafrit og breyta skömmtum kalsíumgangaloka ef þörf er á (sjá kafla 4.4).

Aðrir í meðallagi öflugir eða vægir CYP 3A4 hemlar

Aðrir í meðallagi öflugir CYP 3A4 hemlar eru einnig líklegir til að auka útsetningu fyrir dronedaroni.

CYP 3A4 virkjar

Rifampicin (600 mg einu sinni á sólarhring) minnkaði útsetningu fyrir dronedaroni um 80% án teljandi áhrifa á útsetningu fyrir virku umbrotsefni þess. Því er ekki ráðlagt að gefa rifampicin og aðra öfluga CYP 3A4 virkja svo sem phenobarbital, carbamezepin, phenytoin eða Jóhannesarjurt samhliða dronedaroni þar sem útsetning fyrir dronedaroni minnkar af þeirra völdum.

MAO hemlar

Í *in vitro* rannsókn áttu mónóamínóoxidasar að hluta til þátt í umbroti virks umbrotsefnis dronedarons. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Áhrif dronedarons á önnur lyf

Milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4

Dabigatran

Þegar dabigatran etexilat 150 mg var gefið einu sinni á sólarhring samhliða dronedaroni 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring hækkaði AUC₀₋₂₄ dabigatrans um 100% og C_{max} hækkaði um 70%. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi samhliða gjöf slíkra lyfja hjá sjúklingum með gáttatif. Ekki má gefa lyfin samhliða (sjá kafla 4.3).

Statin

Dronedaron getur aukið útsetningu fyrir statínum, sem eru hvarfefni CYP 3A4 og/eða P-glýkóprótein hvarfefni. Dronedaron (400 mg tvisvar á sólarhring) jók útsetningu fyrir simvastatini 4 falt og fyrir simvastatínsýru 2 falt. Gera má ráð fyrir að dronedaron geti einnig aukið útsetningu fyrir lovastatini álíka mikið og fyrir simvastatínsýru. Væg milliverkun kom fram milli dronedarons og atorvastatins (sem leiddi að meðaltali til 1,7 faldrar útsetningar fyrir atorvastatini). Væg milliverkun kom fram milli

dronedarons og statína sem eru flutt með OATP, svo sem rosuvastatins (sem leiddi að meðaltali til 1,4 faldrar útsetningar fyrir rosuvastatini).

Í klínískum rannsóknum kom ekkert fram sem benti til þess að það dragi úr öryggi að gefa dronedaron samhliða statínum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4. Eftir markaðssetningu hefur hinsvegar verið greint frá tilvikum um rákvöðvalýsu þegar dronedaron var gefið samtímis statíni (einkum simvastatini) og því skal gæta varúðar við samtímis notkun statína. Íhuga skal að nota minni upphafsskammta og viðhaldsskammta af statínum eins og lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi statín og fylgjast skal með klínískum einkennum eiturverkana á vöðva hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Kalsíumgangalokar

Milliverkun dronedarons við kalsíumgangaloka er lýst hér að framan (sjá kafla 4.4).

Ónæmisbælandi lyf

Dronedaron gæti aukið þéttni ónæmisbælandi lyfja í plasma (tacrolimus, sirolimus, everolimus og ciklósporín). Mælt er með að fylgst sé með plasmabéttni þeirra og gera viðeigandi breytingar á skömmtum ef lyfin eru gefin samhliða dronedaroni.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Engin lækun á ethinylestradioli eða levonorgestrelí sást hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu dronedaron (800 mg tvisvar á sólarhring) samhliða getnaðarvarnarlyfjum til inntöku.

Milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 2D6

Beta-blokkar

Hætta skal notkun sotalol áður en meðferð er hafin með dronedaroni (sjá kafla 4.2 og 4.3). Útsetning fyrir beta-blokkum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 2D6 getur aukist við samhliða meðferð með dronedaroni. Ennfremur geta beta-blokkar haft milliverkanir við dronedaron m.t.t. lyfhrifa. Útsetning fyrir metoprololi jókst 1,6 falt við gjöf dronedarons, 800 mg á sólarhring, og útsetning fyrir propranololi jókst 1,3 falt (þ.e. töluvert minna en sá 6 faldi munur sem sást milli slakra umbrjóta (poor metabolisers) og hraðra umbrjóta (extensive metabolisers)). Í klínískum rannsóknum var hægur hjartsláttur algengari þegar dronedaron var gefið samhliða beta-blokkum.

Vegna lyfjahvarfafræðilegra milliverkana og hugsanlegra milliverkana m.t.t. lyfhrifa á að nota beta-blokka með varúð samhliða dronedaroni. Lyfin á að gefa í litlum skömmtum í upphafi og auka svo skammta þegar mat á hjartarafriti hefur farið fram. Hjá sjúklingum sem eru fyrir á beta-blokkum þegar meðferð með dronedaron hefst skal taka hjartarafrit og aðlaga skammta beta-blokkanna ef þörf er á (sjá kafla 4.4).

Þunglyndislyf

Þar sem dronedaron er vægur CYP 2D6 hemill hjá mönnum er gert ráð fyrir að lyfið hafi takmörkuð áhrif á umbrot þunglyndislyfja fyrir tilstilli CYP 2D6.

Milliverkanir við hvarfefni P-gp

Digoxin

Dronedarone (400 mg tvisvar á sólarhring) jók útsetningu fyrir digoxini 2,5 falt með því að hamla P-gp flutningi. Auk þess getur digoxin haft milliverkanir við dronedaron m.t.t. lyfhrifa.

Samverkandi áhrif á hjartsláttartíðni og leiðni milli gátta og slegla er hugsanleg. Þegar dronedaron var gefið samhliða digitalis í klínískum rannsóknum sáust hækkun gildi digitalis og/eða aukning á einkennum frá meltingarfærum, sem benda til eiturverkunar af völdum digitalis.

Lækka skal digoxinskammt um u.þ.b. 50%, fylgjast náið með þéttni digoxins í sermi og hafa skal eftirlit með klínísku ástandi og hjartarafriti.

Milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4 og P-gp

Rivaroxaban

Líklegt er að dronedaron auki útsetningu fyrir rivaroxabani (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) og þar af leiðandi getur samhliða notkun aukið hættu á blæðingum. Samhliða notkun rivaroxabans og dronedarons er ekki ráðlögð.

Apixaban

Dronedaron getur aukið útsetningu fyrir apixabani (hvarfefni CYP3A4 og P-gp). Þó þarf ekki að aðlaga skammta apixabans við samhliða gjöf lyfja sem eru hvorki öflugir hemlar á CYP3A4 né P-gp, t.d. dronedaron.

Edoxaban

Í *in vivo* rannsóknnum jókst útsetning fyrir edoxabani (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) við gjöf samhliða dronedaroni. Minnka á skammt edoxabans í samræmi við ráðleggingar í lyfjaupplýsingum fyrir edoxaban.

Milliverkanir við warfarin og losartan (CYP 2C9 hvarfefni)

Warfarin og aðrir K-vítamínhemlar

Dronedaron (600 mg tvisvar á sólarhring) jók S-warfarin 1,2 falt en engin breyting varð á R-warfarini og INR (International Normalised Ration) jókst einungis um 1,07.

Hinsvegar, hjá sjúklingum sem tóku segavarnarlyf til inntöku var greint frá klínískt marktækum hækkunum á INR (≥ 5) venjulega innan 1 viku eftir að meðferð með dronedaroni. Því skal hafa nákvæmt eftirlit með INR eftir að meðferð með dronedaroni er hafin hjá sjúklingum sem taka K-vítamínhemla, eins og lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Losartan og aðrir angiotensin II viðtakablokkar

Engar milliverkanir sást á milli dronedarons og losartans og ekki er líklegt að dronedaron hafi milliverkanir við aðra angiotensin II viðtakablokka.

Milliverkun við theophyllin (CYP 1A2 hvarfefni)

Engin aukning sást á útsetningu fyrir teofyllamíni við jafnvægi þegar gefin voru 400 mg af dronedaroni tvisvar á sólarhring.

Milliverkun við metformin (OCT1 og OCT2 hvarfefni)

Engar milliverkanir hafa komið fram milli dronedarons og metformins, sem er OCT1 og OCT2 hvarfefni.

Milliverkun við omeprazol (CYP 2C19 hvarfefni)

Dronedaron hefur ekki áhrif á lyfjahvörf omeprazols sem er CYP 2C19 hvarfefni.

Milliverkun við clopidogrel

Dronedaron hefur ekki áhrif á lyfjahvörf clopidogrels eða virks umbrotsefnis þess.

Aðrar upplýsingar

Pantoprazol (40 mg einu sinni á sólarhring), lyf sem eykur sýrustig (pH) í maga án nokkurra áhrifa á cytochrom P450, hafði ekki marktækar milliverkanir m.t.t. lyfhrifa dronedarons.

Greipaldinsafi (CYP 3A4 hemill)

Útsetning fyrir dronedaroni jókst 3 falt við endurtekna 300 ml skammta af greipaldinsafa þrisvar á sólarhring. Því skal vara sjúklinga við neyslu greipaldinsafa meðan þeir taka dronedaroni (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri og meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dronedarons á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun MULTAQ á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort dronedaron/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að dronedaron/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með MULTAQ.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til þess að dronedaron hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

MULTAQ hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta aukaverkanir eins og þreyta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Mat á eðlislægum eiginleikum svo sem kyni eða aldri á tíðni aukaverkana af völdum hvorrar meðferðarinnar sem var sýndi fram á áhrif kyns (kvenkyns sjúklingar) á tíðni allra aukaverkana og á tíðni alvarlegra aukaverkana.

Ótímabær meðferðarlok vegna aukaverkana urðu hjá 11,8% þeirra sjúklinga sem fengu dronedaron samanbúið við 7,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu í klínísku rannsóknunum. Einkenni frá meltingarvegi voru algengasta orsök þess að meðferð með dronedaroni var hætt (3,2% sjúklinga samanbúið við 1,8% þeirra sem fengu lyfleysu).

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram við meðferð með dronedaroni, 400 mg tvisvar á sólarhring, í rannsóknunum 5 voru niðurgangur (9%), ógleði (5%) og uppköst (2%), svimi og þróttleysi (7%).

Tafla með upptalningu á aukaverkunum

Öryggi við notkun dronedarons 400 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með gáttatif (AF) og gáttaflökt (AFL) er byggt á 5 samanburðarráttóknum við lyfleysu þar sem 6.285 sjúklingum var slembiráðað (3.282 sjúklingar fengu dronedaron 400 mg tvisvar á sólarhring og 2.875 sjúklingar fengu lyfleysu).

Meðaltímalengd útsetningar í öllum rannsóknunum var 13 mánuðir. Í ATHENA rannsókninni stóð eftirfylgni mest í 30 mánuði. Sumar aukaverkanir komu einnig fram í eftirfylgni eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffæraflokkum.

Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofsabjúgur
Taugakerfi			Bragðtruflun	Bragðleysi
Hjarta	Hjartabilun (sjá hér að aftan)	Hægsláttur (sjá kafla 4.3 og 4.4)		
Æðar				Æðabólga, þ.m.t. æðabólga með niðurbroti hvíttra blóðkorna (leukocytoclastic vasculitis)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Millivefslungna-sjúkdómur þ.m.t. millivefslungna-bólga og bandvefsmýndun í lungum (sjá hér að aftan)	
Meltingarfæri		Niðurgangur uppköst, ógleði, kviðverkir, meltingartruflun		
Lifur og gall		Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa		Lifrarfrumskemmdir, þ.m.t. lífshættuleg, bráð lifrabilun (sjá kafla 4.4)
Húð og undirhúð		Útbrot, (þar með talið almenn útbrot, dröfnótt, húðörður), kláði	Roðapöt (þar með talið hörundsroði og roðapota útbrot), exem, ljósnæmisviðbrögð, ofnæmishúðbólga, húðbólga	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, þróttleysi		
Rannsóknaniðurstöður	Auking á kreatíníni í blóði* Lenging á QTc Bazett bili#			

* $\geq 10\%$ fimm dögum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4)

>450 msek. hjá karlmönnum >470 msek. hjá konum (sjá kafla 4.4)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjartabilun

Í samanburðarrannsóknunum 5 með lyfleysu var tíðni hjartabilunar hjá dronedaron hópnum sambærileg við lyfleysuhópinn (mjög algengar, 11,2% samanborið við 10,9%). Hafa skal þessa tíðni í huga í samhengi við undirliggjandi aukna tíðni hjartabilunar hjá sjúklingum með gáttatif (AF). Einnig hefur verið greint frá tilfellum um hjartabilun eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt) (sjá kafla 4.4).

Millivefslungnasjúkdómur þ.m.t. millivefslungnabólga og bandvefsmyndun í lungum

Í 5 samanburðarrannsóknnum með lyfleysu fengu 0,6% sjúklinga í dronedaron hópnum lungnasjúkdóma samanborið við 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um millivefslungnasjúkdóm þ.m.t. millivefslungnabólgu og bandvefsmyndun í lungum (tíðni ekki þekkt). Fjöldi sjúklinga hafði áður fengi amiodaron (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun á sér stað skal hafa eftirlit með hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi sjúklings. Meðferðin skal vera stuðningsmeðferð og byggð á einkennum.

Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja dronedaron og/eða umbrotaefni þess með skilun (blóðskilun, kviðskilun eða blóðsínun).

Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Ef ofskömmtnun á sér stað á að veita stuðningsmeðferð til að draga úr einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hjartasjúkdómalyf, lyf við hjartsláttartruflunum, flokkur III, ATC flokkur: C01BD07.

Verkunarháttur

Hjá dýrum kemur dronedaron í veg fyrir gáttatif eða kemur aftur á eðlilegum sinus takti (sinus rythm) eftir því hvaða líkan er notað. Það kemur líka í veg fyrir sleglahraðtakt og sleglatif í nokkrum dýralíkönnum. Þessi áhrif stafa mjög líklega af því að raflífeðlisfræðilegir eiginleikar þess tilheyra öllum fjórum Vaughan-Williams flokkunum. Dronedaron er fjölgangahemill sem hamlar kalíumflæði (þ.á.m. IK(Ach), IKur, IKr, IKs) og lengir þannig hrifspennu hjartans og torleiðnitíma (flokkur III). Það hamlar líka natríumflæði (flokkur Ib) og kalsíumflæði (flokkur IV). Það hefur adrenerg gagnverkandi áhrif án samkeppni (flokkur II).

Lyfhrif

Í dýralíkönnum hægir dronedaron á hjartsláttartíðni. Það lengir Wenckebachferlið og AH-, PQ-, og QT-bilin, án áhrifa á eða með lítilsháttar lengingu á QTc-bili og án breytinga á HV- og QRS-bilum. Það lengir torleiðnitíma (ERP) gátta og gáttasleglahnúts. Torleiðnitími slegla var lítilllega lengdur og nánast óháður tíðni.

Dronedaron lækkar slagæðablóðþrýsting og dregur úr samdráttarkrafti hjartavöðvans (dP/dt max) án breytinga á útfallsbroti vinstra slegils og minnkar súrefnisnotkun hjartavöðvans.

Dronedaron hefur æðavíkkandi eiginleika í kransæðum (sem tengjast virkjun á nituroxíðferlinu) og útlægum slagæðum.

Dronedaron hefur óbein andadrenvirk áhrif og blokkar að hluta adrenvirka örvun. Það dregur úr alfa-adrenvirku blóðþrýstingsviðbragði við adrenalíni og beta 1 og beta 2 viðbrögðum við isoproterenoli.

Klínísk verkun og öryggi

Minnkuð hættu á sjúkrahusinnlögn vegna gáttatífs

Sýnt var fram á verkun dronedarons við að minnka hættu á sjúkrahusinnlögn vegna gáttatífs hjá sjúklingum með gáttatíf eða sögu um gáttatíf og viðbótaráhættuþætti í ATHENA fjölsetra, fjölpjódlegri, tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu.

Sjúklingar þurftu að hafa a.m.k. einn áhættuþátt (þ.m.t. aldur, háþrýstingur, sykursýki, fyrri heilablóðfall, þvermál vinstri gáttar ≥ 50 mm eða útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) $< 0,40$) ásamt gáttatífi/gáttaflökki (AF/AFL) og sinus takti, hvortvegga staðfest innan síðustu 6 mánaða. Sjúklingar sem höfðu fengið amiodaron á innan 4 vikna fyrir slembiröðun voru ekki teknir með í rannsóknina. Sjúklingar gátu verið með AF/AFL eða sinus takt eftir sjálfkrafa veldingu eða eftir einhverja meðferð.

Fjögur þúsund sex hundruð tuttugu og átta (4.628) sjúklingum var slembiraðað og voru meðhöndlaðir í allt að hámarki 30 mánuði (miðgildi eftirfylgni: 22 mánuðir) með annaðhvort dronedaroni 400 mg tvisvar á sólarhring (2.301 sjúklingar) eða lyfleysu (2.327 sjúklingar) til viðbótar við hefðbundna meðferð þ.m.t. beta-blokkar (71%), ACE hemlar eða lyfjum við hjartsláttaróreglu (69%), digitalis (14%), kalsíumgangalokar (14%), statín (39%), segavarnarlyf til inntöku (60%), langvinn segavarnandi meðferð (6%) og/eða þvagræsilyf (54%).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var fyrsta sjúkrahusinnlögn vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauði af einhverjum orsökum.

Aldur sjúklinga var frá 23 til 97 ára, 42% voru eldri en 75 ára. Fjörutíu og sjö prósent (47%) sjúklinganna voru konur og meirihlutinn var hvítur (89%).

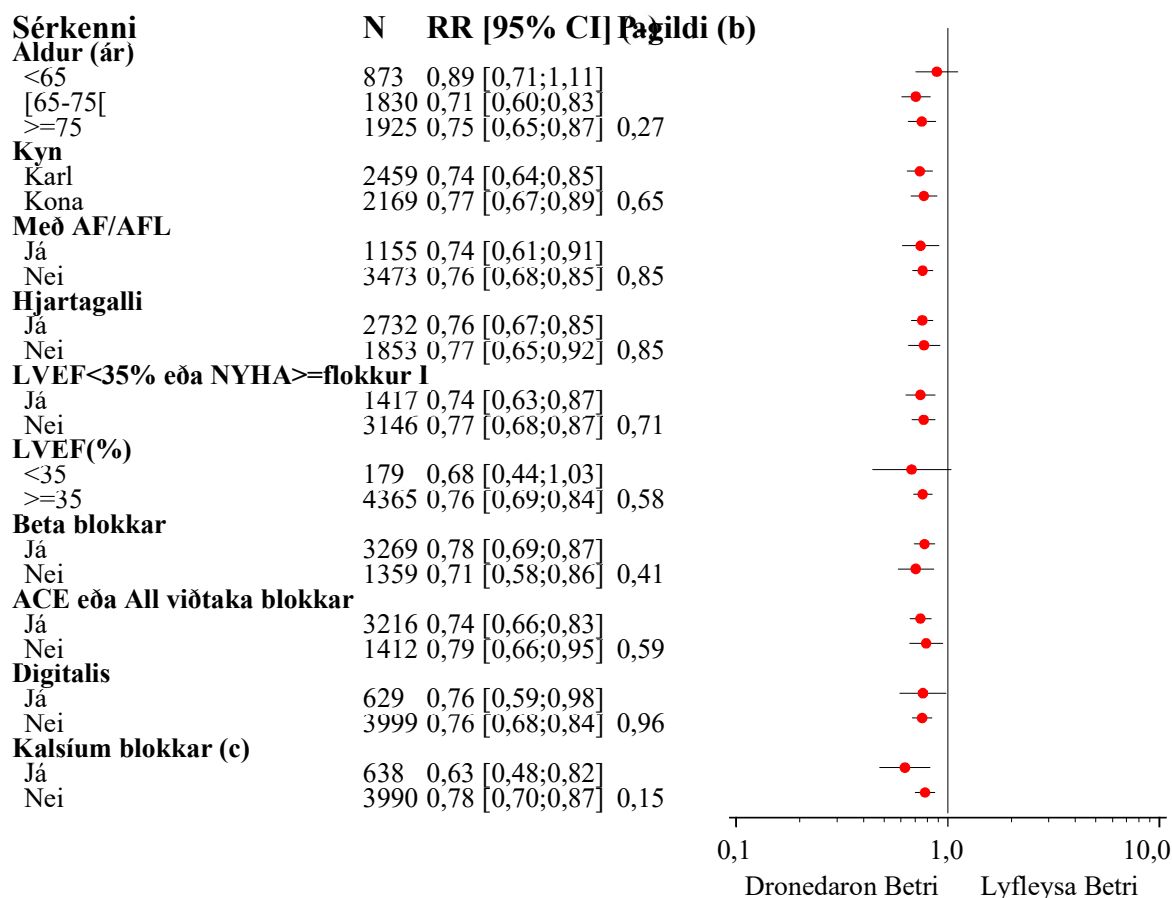
Meirihlutinn var með háþrýsting (86%) og hjartagalla (structural heart disease) (60%) (þ.m.t. kransæðasjúkdóma: 30%, hjartabilun: 30% og LVEF $< 45\%$: 12%).

Tuttugu og fimm prósent (25%) höfðu gáttatíf við upphaf rannsóknar.

Dronedaron lækkaði tíðni sjúkrahusinnlagna vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauða af einhverjum orsökum um 24,2% samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$).

Lækkuð tíðni sjúkrahusinnlagna vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauða af einhverjum orsökum sást staðfastlega í öllum undirhópum, óháð upphafssérkennum eða lyfjagjöf (ACE hemlum eða lyfjum við hjartsláttaróreglu, beta-blokkum, digitalis, statínun, kalsíumgangalokum og þvagræsilyfjum) (sjá mynd 1).

Mynd 1. – Hlutfallsleg áhætta (dronedaron 400 mg gefið tvisvar á sólarhring samanborið við lyfleysu) fyrstu sjúkrahúsinnlagnar vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauða af einhverjum orsökum.



a Ákvarðað út frá Cox aðhverfulíkani

b P-gildi fyrir samverkun milli upphafssérkenna og meðferðar, byggt á Cox aðhverfulíkani

c Kalsíumgangalokar sem hægja á hjartsláttartíðni takmarkaðir við diltiazem, verapamil og bepridil

Svipaðar niðurstöður fengust fyrir tíðni sjúkrahúsinnlagna vegna hjarta- og æðasjúkdóma með 25,5% minnkun á áhættu ($p < 0,0001$).

Meðan á rannsókninni stóð var fjöldi dauðsfalla af einhverjum orsökum sambærilegur milli þeirra sem fengu dronedaron (116/2.301) og þeirra sem fengu lyfleysu (139/2.327).

Viðhald sinus takts

Í EURIDIS og ADONIS rannsóknunum með samtals 1.237 sjúklingum sem höfðu áður fengið tilfelli af AF eða AFL var sjúklingum slembiraðað og þeir meðhöndlaðir utan sjúkrahúss með annaðhvort dronedaroni 400 mg tvisvar á sólarhring ($n=828$) eða lyfleysu ($n=409$) til viðbótar við hefðbundna meðferð (þ.m.t. segavarnarlyfjum, beta-blokkum, ACE hemlum eða angiotensin II viðtækjablokkum, meðferð blóðflöguvirkra lyfja, þvagræsilyfjum, statínum, digitalis og kalsíumgangalokum). Sjúklingar höfðu a.m.k. eitt AF/AFL tilvik, staðfest með hjartarafriti, á síðastliðnum 3 mánuðum, voru með sinus takt í a.m.k. eina klukkustund og var fylgt eftir í 12 mánuði. Hjá sjúklingum sem voru á meðferð með amiodaroni var tekið hjartarafrit u.þ.b. 4 klukkustundum eftir fyrstu gjöf til að staðfesta að lyfið þyldist vel. Hætta varð gjöf annarra lyfja við hjartsláttaróreglu a.m.k. 5 plasmahelmingunartímum fyrir fyrstu gjöf.

Sjúklingarnir voru á aldrinum 20 til 88 ára, meirihluti þeirra voru hvítir (97%) karlmenn (69%).

Algengustu viðbótaráhættuþættirnir voru háprýstingur (56,8%) og hjartagallar (41,5%) þ.m.t.

kransæðasjúkdómar (21,8%).

Í samanlögðum gögnum frá EURIDIS og ADONIS sem og í einstökum rannsóknum seinkaði dronedaron ávallt fyrstu endurkomu AF/AFL (aðal endapunkti). Í samanburði við lyfleysu minnkaði dronedaron hættuna á fyrstu AF/AFL endurkomu um 25% ($p=0,0007$) meðan á 12 mánaða rannsóknartímabilinu stóð. Miðgildi tímans frá slembiröðun til fyrstu endurkomu AF/AFL í dronedaron hópnum var 116 sólarhringar, en það er 2,2 sinnum lengri tími en hjá lyfleysuhópnum (53 sólarhringar).

Í DIONYSOS rannsókninni voru verkun og öryggi dronedarons (400 mg á sólarhring) borin saman við amiodaron (600 mg á sólarhring í 28 sólarhringa, svo 200 mg á sólarhring eftir það) í 6 mánuði. Samtals 504 sjúklingum með staðfest AF var slembiraðað. Af þeim fengu 249 dronedaron og 255 fengu amiodaron. Sjúklingar voru á aldrinum 28 til 90 ára, 49% þeirra voru eldri en 65 ára. Tíðni aðalendapunkts fyrir verkun, sem var skilgreindur sem fyrsta endurkoma AF eða ótímabær lok meðferðar vegna óþols eða skorts á verkun eftir 12 mánuði, var 75% í dronedaron hópnum og 59% í amiodaron hópnum (áhættuhlutfall = 1,59, log-rank p -gildi < 0,0001). Endurkoma AF var 63,5% samanborið við 42%. Endurkoma AF (þ.m.t. skortur á vendingu) var algengari í dronedaron hópnum en ótímabær lok meðferðar vegna óþols voru algengari í amiodaron hópnum. Tíðni aðalendapunkts vegna öryggis, sem var skilgreindur sem einkenni frá skjaldkirtli, lifur, lungum, taugakerfi, húð, augum eða meltingarfærum eða ótímabær lok meðferðar vegna einhverrar aukaverkunar, minnkaði um 20% í dronedaron hópnum miðað við amiodaron hópinn ($p = 0,129$). Þessi minnkun stafaði aðallega af marktækt færri tilfellum af aukaverkunum tengdum skjaldkirtli og taugakerfi og tilhneigingar til minnkunar á aukaverkunum tengdum húð og augum og færri ótímabærum meðferðarlökum í samanburði við amiodaron. Fleiri einkenni frá meltingarvegi, einkum niðurgangur, komu fram í dronedaron hópnum (12,9% samanborið við 5,1%).

Sjúklingar með einkenni hjartabilunar í hvíld eða við lágmarksáreynslu í síðastliðnum mánuði, eða voru lagðir inn á sjúkrahús í síðastliðnum mánuði vegna hjartabilunar

ANDROMEDA rannsóknin var gerð hjá 627 sjúklingum með vanstarfsemi vinstra slegils, sem voru lagðir inn á sjúkrahús með nýgreinda eða versnandi hjartabilun og höfðu haft að minnsta kosti eitt tilfelli af mæði við lágmarksáreynslu eða í hvíld (NYHA flokkur III eða IV) eða kæfisvefnsköst í síðastliðnum mánuði fyrir innlögn. Sjúklingar voru á aldrinum 27 til 96 ára, 68% þeirra voru eldri en 65 ára. Rannsóknin var stöðvuð fyrir en áætlað var vegna ójafnvægis í dánartíðni í dronedaron hópnum [$n = 25$ samanborið við 12 (lyfleysa), $p = 0,027$] (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Sjúklingar með varanlegt gáttatif

PALLAS rannsóknin var slembuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var til að meta klínískan ávinning af notkun dronedarons 400 mg tvisvar á sólarhring til viðbótar hefðbundinni meðferð hjá sjúklingum með varanlegt gáttatif og aðra áhættuþætti (sjúklingar með hjartabilun ~ 69%, kransæðasjúkdóma ~ 41%, fyrri heilablæðingu eða skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) ~ 27%, útfallsbrots vinstri slegils $\leq 40\% \sim 20,7\%$ og sjúklingar ≥ 75 ára með háþrýsting og sykursýki ~ 18%). Rannsókninni var hætt fyrir áætluð rannsóknarlök eftir slembiröðun 3.149 sjúklinga (lyfleysa = 1.577; dronedaron = 1.572) vegna marktækrar aukningar á tíðni hjartabilunar [lyfleysa = 33; dronedaron = 80; áhættuhlutfall = 2,49 (1,66-4,74); heilablóðfalls [lyfleysa = 8; dronedaron = 17; áhættuhlutfall = 2,14 (0,92-4,96) og dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma [lyfleysa = 6; dronedaron = 15; áhættuhlutfall = 2,53 (0,98-6,53)] (sjá kafla 4.3 og 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Dronedaron frásogast vel eftir inntöku eftir máltíð (a.m.k. 70%). En vegna umbrots við fyrstu umferð í gegnum lifur er raunverulegt aðgengi dronedarons (teknu inn með mat) 15%. Samtímis neysla á mat eykur aðgengi dronedarons að meðaltali 2-falt til 4-falt. Eftir inntöku eftir máltíð næst hámarks plasmastyrkur dronedarons og virka aðalumbrotsefnisins (N-debutyl umbrotsefnisins) eftir 3 til 6 klukkustundir. Eftir endurtekna gjöf 400 mg tvisvar á sólarhring næst jafnvægi eftir 4 til 8 sólarhringa meðferð og uppsöfnunarhlutfallið fyrir dronedaron er að meðaltali á bilinu frá 2,6 til 4.5. C_{max} dronedarons við jafnvægi er að meðaltali 84-147 ng/ml og útsetningin fyrir N-debutyl

aðalumbrotsefninu er svipuð eins og fyrir upprunalega lyfinu. Lyfjahlvörf dronedarons og N-debutyl umbrotsefnisins víkja bæði í meðallagi frá skammtahlutfallinu: 2-föld aukning á skammti leiðir til u.þ.b. 2,5- til 3,0-faldar aukningar með tilliti til C_{max} og AUC.

Dreifing

Próteinbinding dronedarons í plasma *in vitro* er 99,7% og N-debutyl umbrotsefnisins 98,5% og getur ekki mettast. Bæði efnin bindast aðallega albúminu. Eftir gjöf í bláæð er dreifingarrúmmálið við jafnvægi (Vss) á bilinu 1.200 til 1.400 l.

Umbrot

Dronedaron umbrotnar ítarlega, aðallega fyrir tilstilli CYP 3A4 (sjá kafla 4.5). Meginumbrotsleiðin felur m.a. í sér N-debutyleringu til myndunar virka aðalumbrotsefnisins í blóði, síðan oxun, oxandi deamíneringu sem myndar óvirka umbrotsefnið própanóíðsýru, síðan oxun og beinni oxun. Mónóamínóoxidasar eiga að hluta til þátt í umbroti virks umbrotsefnis dronedarons (sjá kafla 4.5). N-debutyl umbrotsefnið hefur lyfhrif en er 3 til 10 sinnum minna virkt en dronedaron. Þetta umbrotsefni á þátt í lyfjafræðilegri verkun dronedarons í mönnum.

Útskilnaður

Eftir inntöku útskiljast u.þ.b. 6% af gefnum skammti með þvagi, aðallega sem umbrotsefni (ekkert óbreytt efni skilst út með þvagi) og 84% útskiljast með saur, aðallega sem umbrotsefni. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun dronedarons úr plasma á bilinu 130 til 150 l/klst. Endanlegur helmingunartími útskilnaðar dronedarons er u.þ.b. 25-30 klukkustundir, en u.þ.b. 20-25 klukkustundir fyrir N-debutyl umbrotsefnið. Hjá sjúklingum útskiljast dronedaron og umbrotsefni þess algjörlega úr plasma innan 2 vikna eftir að meðferð með 400 mg tvisvar á sólarhring er hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahlvörf dronedarons hjá sjúklingum með AF eru sambærileg við lyfjahlvörf hjá heilbrigðum einstaklingum. Kyn, aldur og þyngd eru þættir sem hafa áhrif á lyfjahlvörf dronedarons. Allir þessir þættir hafa takmörkuð áhrif á dronedaron.

Kyn

Hjá kvenkyns sjúklingum er útsetning fyrir dronedaroni og N-debutyl umbrotsefninu að meðaltali 1,3 til 1,9 sinnum meiri í samanburði við karlkyns sjúklinga.

Aldraðir

Af heildarfjölda einstaklinga í klínískum rannsóknum á dronedaroni voru 73% 65 ára og eldri og 34% voru 75 ára og eldri. Hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri er útsetning fyrir dronedaroni 23% hærri í samanburði við sjúklinga yngri en 65 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi tvöfaldaðist útsetning fyrir óbundnu dronedaroni. Meðalútsetning fyrir N-debutyl umbrotsefninu minnkaði um 47% (sjá kafla 4.2). Áhrif verulega skertar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf dronedarons voru ekki metin (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf dronedarons hafa ekki verið metin í sértækri rannsókn. Ekki er búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahlvörf dronedarons, því ekkert óbreytt lyf var útskildist með þvagi og aðeins u.þ.b. 6% af skammtinum útskildust í þvagi sem umbrotsefni (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dronedaron hafði engar eiturverkanir á erfðaeefni, samkvæmt einni *in vivo* örkjarnarannsókn í músum og fjórum *in vitro* rannsóknum.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í munni, sem stóð í 2 ár eftir, var stærsti skammtur dronedarons sem gefinn var til inntöku í 24 mánuði 70 mg/kg/sólarhring hjá rottum og 300 mg/kg/sólarhring hjá músum.

Aukin tíðni æxla í mjólkurkirtlum greindist hjá kvenkyns músum, grisjufrumusarkmein (histiocytic sarcomas) hjá músum og æðaæxli í hengiseitlum hjá rottum, en allt aðeins af stærstu skömmtum sem gefnir voru (sem samsvarar útsetningu fyrir 5 til 10 földum meðferðarskömmtum fyrir menn).

Æðaæxlin eru ekki forstigsbreytingar krabbameins og breytast ekki yfir í illkynja æðasarkmein hvorki hjá dýrum né mönnum.

Engar af þessum niðurstöðum eru taldar skipta máli fyrir menn.

Við rannsókn á langvinum eiturverkunum kom fram lítilsháttar og afturkræf uppsöfnun fosfólípíða (uppsöfnun frauðgleypifrumna) í hengiseitlum, aðallega hjá rottum. Þessi áhrif er talin sérstök fyrir þessa tegund og ekki talin skipta máli fyrir menn.

Dronedaron olli greinilegum áhrifum á fósturvísis-/fósturþroska í stórum skömmtum hjá rottum, svo sem enduruþptöku eftir bólfestu, minnkaðri fóstur- og fylgjuþyngd, og vansköpun útlíma, innyfla og beinagrindar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hypromellosi (E464)

Máissterkja

Krospovidon (E1202)

Poloxamer 407

Laktósaeinhýdrat

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat (E572)

Töfluhúð

Hypromellosi (E464)

Makrogol 6000

Títantvíoxíð (E171)

Karnauba vax (E903)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

- Ógegnisæjar PVC/álþynnur í pakkningum sem innihalda 20, 50 og 60 filmuhúðaðar töflur.
- Ógegnisæjar PVC/ál rifgataðar stakskammtþynnur í pakkningum sem innihalda 100x1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/591/001 - öskjur með 20 filmuhúðuðum töflum
EU/1/09/591/002 - öskjur með 50 filmuhúðuðum töflum
EU/1/09/591/003 - öskjur með 60 filmuhúðuðum töflum
EU/1/09/591/004 - öskjur með 100x1 filmuhúðaðri töflu

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. Nóvember 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. September 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávisun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFISHAFA

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að heilbrigðisstarfsmenn sem áætla að ávísa eða dreifa MULTAQ fái eða hafi aðgang að nýjustu útgáfu samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) og leiðarvísi fyrir ávísun MULTAQ ætlaðan þeim sem ávísa lyfinu.

Viðeigandi yfirvöld í hverju aðildarríki fyrir sig skulu samþykkja innihald og framsetningu leiðarvísis fyrir ávísun MULTAQ ætlaðan þeim sem ávísa lyfinu, ásamt samskipta- og dreifingaráætlun, áður en efninu er dreift.

Eftirfarandi áhættuþættir:

- Hjartabilun (þar með talin notkun hjá sjúklingum með óstöðuga blóðrás með fyrri sögu um hjartabilun eða núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils, og þvageitrun orsökðuð utan nýrna (pre-renal azotaemia))
- Notkun við varanlegt gáttatif skilgreint sem gáttatif sem varir ≥ 6 mánuði (eða tímalengd ekki þekkt) og lækni ihugar ekki frekari tilraunir til að ná eðlilegum sínustakti
- Millivefslungnasjúkdómur
- Eiturverkun á lifur

eru viðfangsefni viðbótaraðgerða til að lágmarka áhættu.

Fræðsluefnið er leiðarvísir fyrir lækna um að:

- Skima sjúklinga áður en meðferð er hafin
 - Nota ekki lyfið hjá þeim sem eru með varanlegt gáttatif
 - Nota ekki lyfið hjá þeim sem eru með fyrri sögu um eða núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils
 - Koma í veg fyrir milliverkanir lyfja
 - Að gæta öryggis lifrar, lungna og nýrna við notkun
- Fylgjast með sjúklingum meðan á meðferð stendur og hætta notkun dronedarons þegar þörf er á
 - Hjartalínurit (ECG)
 - Klínísk hjartaeinkenni
 - Milliverkanir lyfja
 - Lifrarpróf, lungnapróf, storknunarpróf og nýrnapróf
- Ráðleggja sjúklingum um notkun lyfsins
 - Fræða sjúklinga um einkenni
 - Hvetja til tilkynninga á aukaverkunum

Leiðarvísirinn á að innihalda upplýsingar til að aðstoða lækna við að meta hvort sjúklingar uppfylli skilyrði fyrir ávísun MULTAQ og hvort sjúklingurinn haldi áfram að uppfylla skilyrði fyrir ávísun lyfsins.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

MULTAQ 400 mg filmhúðaðar töflur
dronedaron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg dronedaron (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 filmhúðaðar töflur
50 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
100x1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/09/591/001 20 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/591/002 50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/591/003 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/591/004 100x1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIDSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

MULTAQ 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

MULTAQ 400 mg töflur
dronedaron

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

MULTAQ 400 mg filmuhúðaðar töflur dronedaron

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um MULTAQ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MULTAQ
3. Hvernig nota á MULTAQ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MULTAQ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MULTAQ og við hverju það er notað

MULTAQ inniheldur virka efnið dronedaron. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem nefnast lyf við hjartsláttaróreglu, en þau eru notuð til að halda hjartslætti reglulegum.

MULTAQ er notað hjá þeim sem eru með hjartsláttartruflanir (óreglulegan hjartslátt - gáttatif) og hjartslátturinn er aftur orðinn eðlilegur, annaðhvort sjálfkrafa eða eftir meðferð sem kallast rafvending. MULTAQ kemur í veg fyrir að óreglulegur hjartsláttur endurtaki sig. MULTAQ má eingöngu nota hjá fullorðnum.

Læknirinn mun íhuga alla aðra meðferðarkosti áður en hann ávísar MULTAQ.

2. Áður en byrjað er að taka MULTAQ

Ekki má nota MULTAQ

- ef þú ert með ofnæmi fyrir dronedaroni eða fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með vandamál tengd taugaboðum í hjartavöðva (leiðslurof í hjarta). Þú gætir verið með mjög hægan hjartslátt eða svima. Ef þú ert með ígræddan gervigangráð af þessum orsökum getur þú notað MULTAQ
- ef þú ert með mjög hægan hjartslátt (minna en 50 slög á mínútu)
- ef hjartarafritið þitt sýnir „lengt leiðrétt QT-bil“ (lengra en 500 millisekúndur)
- ef þú ert með gerð gáttatífs, sem nefnist varanlegt gáttatif. Varanlegt gáttatif hefur staðið í langan tíma (a.m.k. í 6 mánuði) og ákvörðun hefur verið tekin um að ekki skuli beita rafvendingu til að ná hjartslættinum aftur í eðlilegt horf
- ef þú ert með óstöðugan (fallandi) blóðþrýsting sem getur leitt til ófullnægjandi blóðflæðis til líffæra
- ef þú ert með eða hefur verið með hjartasjúkdóm sem lýsir sér þannig að hjartað nær ekki að dæla blóðinu nægjanlega vel um allan líkamann (sjúkdómur sem kallast hjartabilun). Þú gætir verið með bjúg á fótum eða fótleggjum, átt í erfiðleikum með andardrátt þegar þú liggur útaf eða sefur, eða verið andstutt/andstuttur þegar þú hreyfir þig.

- ef hjartað dælir hlutfallslega of litlu blóðmagni við hvert slag (ástand sem kallast vanstarfsemi vinstri slegils),
- ef þú hefur tekið amiodaron (annað lyf við hjartsláttaróreglu) og orðið fyrir áhrifum á lungu eða lifur,
- ef þú tekur lyf við sýkingum (þar með talið sveppasýkingum eða AIDS), við ofnæmi, hjartsláttartruflunum, þunglyndi, eftir líffæraflutning (sjá kaflann hér á eftir „Notkun annarra lyfja samhliða MULTAQ“. Þar eru nánari fyrirmæli um hvaða lyf má ekki nota með MULTAQ).
- ef þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með verulegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú tekur dabigatran (sjá neðangreindan kafla „Notkun annarra lyfja samhliða MULTAQ“).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ekki taka MULTAQ.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en MULTAQ er notað

- ef þú ert með sjúkdóm sem lækkar gildi kalíums eða magnesíums í blóði. Áður en meðferð með MULTAQ hefst þarf að leiðrétta magn þessara efna í blóði.
- ef þú ert eldri en 75 ára,
- ef þú ert með sjúkdóm sem lýsir sér þannig að æðin sem veitir blóði til hjartavöðvans harðnar og þrengist (kransæðasjúkdómur).

Segðu læknum frá því ef

- þú er með gáttatif sem verður varanlegt meðan þú notar MULTAQ. Þú skalt hætta að nota MULTAQ,
- þú ert með þjúg á fótum eða fótleggjum, átt í erfiðleikum með andardrátt þegar þú liggur útaf eða sefur, ert andstutt/andstuttur þegar þú hreyfir þig, eða hefur þyngst (þetta eru einkenni hjartabilunar),
- Segðu læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum lifrarkvilla: Verk eða óþægindum í kvið, lystarleysi, ógleði, uppköstum, gulnun húðar eða gulnun augnhvítu (gula), óvenjulegri dökkun þvags, slappleika (einkum ef slíkt kemur fram samhliða einhverjum ofangreindra einkenna), kláða,
- þú ert andstutt/andstuttur og með hósta án uppgangs. Segðu læknum frá því og hann mun skoða í þér lungun.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þetta á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) áður en þú byrjar að taka MULTAQ.

Hjarta-, lungna- og blóðrannsóknir

Á meðan þú tekur MULTAQ getur verið að lækinn geri rannsóknir á sjúkdómsástandi þínu og því hvaða verkun lyfið hefur hjá þér.

- Læknirinn gæti gert mælingar á rafleiðni hjartavöðvans með hjartarafriti (hjartalínuriti).
- Læknirinn mun óska eftir blóðrannsókn til að kanna lifrarstarfsemi þína, áður en þú byrjar að taka MULTAQ og meðan á meðferð með MULTAQ stendur.
- Ef þú notar lyf sem hindra blóðstorknun, svo sem warfarin, mun læknirinn óska eftir blóðrannsókn sem kallast INR (International Normalised Ratio) til þess að fylgjast með hversu vel lyfið virkar.
- Læknirinn gæti sent þig í aðrar blóðrannsóknir. MULTAQ getur breytt niðurstöðum tiltekinnar mælingar á nýrnastarfsemi í blóðrannsókn (kreatíníngildi í blóði). Læknirinn mun taka tillit til þessa við mat á niðurstöðum blóðrannsókna og mun nota önnur viðmið til að meta „eðlilegt“ kreatíníngildi í blóði.
- Læknirinn gæti skoðað lungun í þér.

Í sumum tilfellum gæti þurft að stöðva meðferð með MULTAQ.

Vinsamlegast segðu öllum sem gera blóðrannsóknir á þér að þú takir MULTAQ.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun MULTAQ fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða MULTAQ

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Læknirinn gæti mælt með því að þú takir blóðþynnandi lyf til samræmis við sjúkdómsástand þitt.

MULTAQ og sum önnur lyf geta haft áhrif á verkun hvors annars og valdið alvarlegum aukaverkunum. Læknirinn gæti breytt skömmtum annarra lyfja sem þú ert að taka.

Þú mátt ekki taka eftirtalin lyf með MULTAQ:

- önnur lyf sem eru notuð við óreglulegum eða hröðum hjartslætti svo sem flecainid, propafenon, quinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol og amiodaron
- sum lyf við sveppasýkingum svo sem ketoconazol, voriconazol, itraconazol og posaconazol
- þríhringlaga geðdeyfðarlyf sem eru notuð við þunglyndi
- róandi lyf sem nefnast fenotiazin
- bepridil við brjóstverk vegna hjartasjúkdóms
- telitromycin, erytromycin eða claritromycin (sýklalyf við sýkingum)
- terfenadin – ofnæmislyf
- nefazodon - þunglyndislyf
- cisaprid – lyf við bakflæði matar og magasýru úr maganum upp í munn
- ritonavir – lyf gegn AIDS sýkingu.
- dabigatran – lyf gefið til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eitthvert af eftirtöldum lyfjum:

- önnur lyf við háum blóðþrýstingi, við brjóstverk vegna hjartasjúkdóms eða við öðrum hjartasjúkdómum, svo sem verapamil, diltiazem, nifedipin, metoprolol, propranolol eða digoxin
- kólesteróllækkandi lyf (svo sem simvastatin, lovastatin, atorvastatin eða rosuvastatin)
- ákveðin lyf sem hindra blóðstorknun svo sem warfarin, rivaroxaban, edoxaban og apixaban
- flogaveikilyf sem nefnast phenobarbital, carbamezepin og phenytoin
- sirolimus, tacrolimus, everolimus og cíklósporín (notuð eftir líffæraígræðslu)
- Jóhannesarjurt (St. John's Wort) – nátturulyf gegn þunglyndi
- rifampicin – berklalyf.

Notkun MULTAQ með mat eða drykk

Ekki neyta greipaldinssafa meðan á meðferð með MULTAQ stendur. Það getur aukið þéttni dronedarons í blóði og aukið líkurnar á aukaverkunum.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Ef þú ert barnshafandi eða telur að þú sért barnshafandi er ekki mælt með notkun MULTAQ.
- Ekki taka MULTAQ ef þú ert kona á barneignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn.
- Hættu strax að taka lyfið og ráðfærðu þig við lækninn ef þú verður barnshafandi meðan á MULTAQ meðferð stendur.
- Ekki er þekkt hvort MULTAQ skiljist út í brjóstamjól. Þú og læknirinn þurfið að ákveða hvort þú eigir að taka MULTAQ eða vera með barn á brjósti. Þú ættir ekki að gera bæði.

Akstur og notkun véla

MULTAQ hefur yfirleitt ekki áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta aukaverkanir eins og þreyta (ef við á) haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

MULTAQ inniheldur laktósa

Laktósi er mjólkursykur. Ef læknir hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir ákveðnum sykrum skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið.

3. Hvernig nota á MULTAQ

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Meðferð með MULTAQ fer fram í umsjá lækni sem er sérhæfður í meðferð hjartasjúkdóma.

Ef þörf verður á að þú skiptir frá amiodaroni (annað lyf við óreglulegum hjartslætti) yfir á MULTAQ, mun læknirinn gefa þér sérstakar ráðleggingar, t.d. að gera hlé á notkun amiodarons áður en þú skiptir. Látið lækninn vita um öll lyf sem eru notuð.

Skammtar

Venjulegur skammtur er ein 400 mg tafla tvisvar á sólarhring. Taktu:

- eina töflu með morgunmat og
- eina töflu með kvöldmat.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing, ef þú telur áhrif lyfsins vera of mikil eða of lítil.

Inntaka lyfsins

Gleypu töfluna í einu lagi með vatni og með máltíð. Ekki er hægt að skipta töflunni í jafna skammta.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækni, næstu bráðamóttöku eða sjúkrahús. Hafðu lyfjapakkinguna meðferðis.

Ef gleymist að nota MULTAQ

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næstu töflu á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota MULTAQ

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum af þessu lyfi:

Hafið tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft bráða læknishjálp

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum).

- vandamál þar sem hjartað nær ekki að dæla blóði eins vel um líkamann eins og það ætti að gera (hjartabilun). Í klínískum rannsóknum reyndist tíðni þessarar aukaverkunar svipuð hjá sjúklingum sem fengu MULTAQ og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Einkenni geta verið bjúgur á fótum eða fótleggjum, erfiðleikar við öndun í liggjandi stöðu eða í svefni, mæði við hreyfingu eða þyngdaraukning.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum).

- niðurgangur, mikil uppköst sem geta leitt til nýrnvandamála.
- hægur hjartsláttur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum).

- bólga í lungum (þ.m.t. örmyndun og þykkun í lungum). Einkenni eru m.a. andnað eða óskilvirkur hósti.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir allt að 1 af hverjum 1.000 notendum).

- lifrarsjúkdómar, þ.m.t. lífshættuleg lifrabilun. Einkenni eru m.a. verkir eða óþægindi í maga (kvið), minnkuð matarlyst, ógleði, uppköst, gulnun húðar eða augnhvítu (gula), óvenjulega dökkt þvag, þreyta (sérstaklega í tengslum við önnur einkenni talin upp hér að framan), kláði.
- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. þroti í andliti, vörum, munni, tungu og koki.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar

- breytingar á gildi kreatíníns í niðurstöðum blóðrannsóknna
- breytingar á hjartalínuriti (lengt QTc Bazett).

Algengar

- vandamál tengd meltingarkerfinu svo sem meltingartruflanir, niðurgangur, ógleði, uppköst og magaverkir.
- þreyta
- húðsjúkdómur svo sem útbrot eða kláði.
- Breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna sem gerðar eru til að meta lifrarstarfsemi.

Sjaldgæfar

- önnur einkenni í húð svo sem roði eða exem (roði, kláði, sviði eða blöðrumyndanir),
- húðin verður viðkvæmari fyrir sólarljósi
- breytingar á bragðskyni

Mjög sjaldgæfar

- tapað bragðskyn
- æðabólga (vasculitis, þ.m.t. æðabólga með niðurbroti hvíttra blóðkorna (leukocytoclastic vasculitis)).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MULTAQ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirsmáli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar skemmdir (sjá kafla 6).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

MULTAQ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dronedaron.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af dronedaroni (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni í filmuhúðuðu töflunni eru hypromelloosi (E464), maíssterkja, krospovidon (E1202), poloxamer 407, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 undir „MULTAQ inniheldur laktósa“), vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat (E572).
- Önnur innihaldsefni í töfluhúðinni eru hypromelloosi (E464), macrogol 6000, títantvíoxíð (E171) og karnauba vax (E903).

Lýsing á útliti MULTAQ og pakkningastærðir

MULTAQ er hvít, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla (tafla) með tvöföldu bylgjumerki á annarri hliðinni og „4142“ á hinni.

MULTAQ filmuhúðaðar töflur fást í pakkningum með 20, 50, eða 60 töflum í ógegnsæjum þynnum úr PVC og áli og í 100 x 1 taflna ógegnsæjum rifgötuðum stakskammtaþynnum úr PVC og áli.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>