

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

MULTAQ 400 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 400 mg dronedarone (als hydrochloride).

### Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat ook 41,65 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, langwerpige tabletten gemerkt met een “dubbele golf”-teken op de ene zijde en de code “4142” op de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

MULTAQ is geïndiceerd voor het behoud van het sinusritme na succesvolle cardioversie bij volwassenen, klinisch stabiele patiënten met paroxysmaal of persisterend atriumfibrilleren (AF). Vanwege het veiligheidsprofiel (zie rubrieken 4.3 en 4.4) mag MULTAQ alleen voorgeschreven worden nadat andere behandelingsopties zijn overwogen. MULTAQ mag niet toegediend worden aan patiënten met linkerventrikel systolische disfunctie of aan patiënten met huidige of eerdere episoden van hartfalen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen ingesteld en gemonitord worden onder toezicht van een specialist (zie rubriek 4.4).

De behandeling met dronedarone kan bij ambulante patiënten worden gestart.

De behandeling met klasse I of III anti-aritmica (zoals flecaïnide, propafenon, kinidine, disopyramide, dofetilide, sotalol, amiodaron) moet worden stopgezet voordat de behandeling met dronedarone wordt gestart.

Er is beperkte informatie over de optimale timing om over te schakelen van amiodaron naar dronedarone. Er moet rekening mee gehouden worden dat amiodaron nog een langere werkingsduur heeft na stopzetting vanwege de lange halfwaardetijd. Als een overschakeling overwogen wordt, moet dit gebeuren onder toezicht van een specialist (zie rubrieken 4.3 en 5.1).

### Dosering

De aanbevolen dosis is 400 mg tweemaal daags bij volwassenen. Deze dient ingenomen te worden als:

- één tablet tijdens het ontbijt en
- één tablet tijdens de avondmaaltijd.

Pompelmoes-/grapefruitsap mag niet samen met dronedarone worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Als de patiënt een dosis heeft gemist, moet de volgende dosis op het geplande tijdstip ingenomen worden en mag de dosis niet verdubbeld worden.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

De werkzaamheid en veiligheid waren vergelijkbaar bij oudere patiënten die niet leden aan andere cardiovasculaire aandoeningen en jongere patiënten. Bij patiënten  $\geq 75$  jaar moeten de klinische tekenen van hartfalen en het ECG regelmatig worden gecontroleerd als comorbiditeiten aanwezig zijn (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1). Hoewel de blootstelling in het plasma bij oudere vrouwen verhoogd was in een farmacokinetische studie bij gezonde personen, worden dosisaanpassingen niet noodzakelijk geacht (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornissen*

Dronedarone is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, omdat gegevens hierover ontbreken (zie rubriek 4.3 en 4.4). Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Dronedarone is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl)  $< 30$  ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen dosisaanpassing vereist bij de andere patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van MULTAQ bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Aanbevolen wordt om de tablet tijdens de maaltijd in zijn geheel door te slikken met water. De tablet kan niet worden verdeeld in gelijke doses.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, volledige bundeltakblok, distale blok, sinusknop disfunctie, atriale geleidingsstoornissen of sick sinus syndroom (behalve indien gebruikt in combinatie met een functionerende pacemaker)
- Bradycardie  $< 50$  slagen per minuut
- Permanent AF waarbij de duur van AF  $\geq 6$  maanden bedraagt (of de duur onbekend is) en pogingen om het sinusritme te herstellen niet langer overwogen worden door de arts
- Patiënten in een instabiele hemodynamische toestand
- Voorgeschiedenis van, of huidig hartfalen of linkerventrikel systolische disfunctie
- Patiënten met lever- en longtoxiciteit gerelateerd aan eerder gebruik van amiodaron
- Gelijktijdige toediening met krachtige cytochroom P 450 (CYP) 3A4 remmers, zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telithromycine, clarithromycine, nefazodon en ritonavir (zie rubriek 4.5)
- Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren, zoals fenothiazines, cisapride, bepridil, tricyclische antidepressiva, terfenadine en sommige orale macroliden (zoals erythromycine), klasse I en III anti-aritmica) (zie rubriek 4.5)
- QTc Bazett interval  $\geq 500$  milliseconden
- Ernstige leverfunctiestoornissen
- Ernstige nierfunctiestoornissen (CrCl  $< 30$  ml/min)
- Gelijktijdige toediening van dabigatran

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zorgvuldige controle wordt aanbevolen tijdens de toediening van dronedarone middels regelmatige evaluatie van de hart-, lever- en longfunctie (zie verder). Indien AF weer optreedt, dient stopzetting van dronedarone overwogen te worden.

De behandeling met dronedarone dient gestopt te worden indien in de loop van de behandeling de patiënt één van de aandoeningen ontwikkelt die kunnen leiden tot een contra-indicatie zoals vermeld in rubriek 4.3.

Monitoring van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zoals digoxine en anticoagulantia is noodzakelijk.

##### Patiënten die permanent AF ontwikkelen tijdens de behandeling

Een klinische studie bij patiënten met permanent AF (AF minstens 6 maanden aanwezig) en cardiovasculaire risicofactoren werd vroegtijdig stopgezet omwille van een aanzienlijke toename van cardiovasculair overlijden, beroerte en hartfalen bij patiënten die Dronedarone kregen (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen om periodieke ECGs uit te voeren, minstens om de 6 maanden. Indien de patiënt die behandeld wordt met Dronedarone permanent AF ontwikkelt, dient de behandeling met Dronedarone gestopt te worden.

##### Patiënten met een voorgeschiedenis van, of huidig hartfalen of linkerventrikel systolische disfunctie

Dronedarone is gecontra-indiceerd bij patiënten in een instabiele hemodynamische toestand, met een voorgeschiedenis van, of huidig hartfalen of linkerventrikel systolische disfunctie (zie rubriek 4.3). De patiënten moeten zorgvuldig geëvalueerd worden op symptomen van congestief hartfalen. Er waren spontane meldingen van nieuw of verergerend hartfalen tijdens de behandeling met dronedarone. De patiënten moeten geadviseerd worden om een arts te raadplegen als ze tekenen of symptomen van hartfalen ontwikkelen of deze verergeren, zoals gewichtstoename, perifeer oedeem, of toegenomen dyspnoe. Als hartfalen zich ontwikkelt, dient de behandeling met dronedarone gestopt te worden.

De patiënten dienen opgevolgd te worden voor de ontwikkeling van linkerventrikel systolische disfunctie tijdens de behandeling. Indien linkerventrikel systolische disfunctie zich ontwikkelt, dient de behandeling met dronedarone gestopt te worden.

##### Patiënten met coronaire hartziekte

Bij patiënten met coronaire hartziekte, moeten de klinische tekenen van hartfalen en het ECG regelmatig worden gecontroleerd om vroege signalen van hartfalen te detecteren. In de ESC- en ACC/AHA/HRS-richtlijnen heeft dronedarone een klasse IA aanbeveling voor patiënten met paroxismale/persistente AF en coronaire hartziekte.

##### Ouderen

Bij oudere patiënten  $\geq 75$  jaar met meerdere comorbiditeiten moeten de klinische tekenen van hartfalen en het ECG regelmatig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

##### Leverbeschadiging

In de post-marketing periode werden hepatocellulaire leverbeschadigingen, waaronder levensbedreigende acute leverinsufficiëntie, gerapporteerd bij enkele patiënten die behandeld werden met dronedarone.

Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden voor de behandeling met dronedarone, één week en één maand na het starten van de behandeling en vervolgens maandelijks gedurende 6 maanden, en daarna na 9 maanden, na 12 maanden en vervolgens op gezette tijden.

Als de ALT (alanine aminotransferase) spiegels gestegen zijn tot  $\geq 3 \times$  de bovengrens van de normale waarden (ULN), moeten de ALT spiegels opnieuw gemeten worden binnen 48 tot 72 uur. Als

bevestigd wordt dat de ALT spiegels  $\geq 3 \times$  ULN bedragen, moet de behandeling met dronedarone gestopt worden. Een aangepast onderzoek en een strikte observatie van de patiënt dient te worden voortgezet tot de normalisatie van ALT.

Patiënten dienen erop gewezen te worden om alle symptomen van potentiële leverschade (zoals nieuwe aanhoudende abdominale pijn, anorexie, misselijkheid, braken, koorts, malaise, vermoeidheid, geelzucht, donkere urine of jeuk) onmiddellijk te melden aan hun arts.

#### Aanpak van de stijging van de plasmacreatininespiegel

Een stijging van het plasmacreatinine (gemiddelde stijging van 10  $\mu\text{mol/L}$ ) werd waargenomen bij toediening van dronedarone 400 mg tweemaal daags bij gezonde personen en patiënten. Bij de meeste patiënten treedt deze stijging op vroeg na het starten van de behandeling en bereikt een plateau na 7 dagen. Het wordt aanbevolen om de plasmacreatinewaarden te meten vooraf en 7 dagen ná het starten van dronedarone. Als een stijging in creatininemie wordt waargenomen, dient het serumcreatinine opnieuw gemeten te worden na nog eens 7 dagen. Indien er geen verdere stijging in creatininemie wordt waargenomen, moet deze waarde als de nieuwe referentie-baseline worden gebruikt, ermee rekening houdend dat dit kan worden verwacht bij het gebruik van dronedarone. Indien het serumcreatinine blijft stijgen, dienen verder onderzoek en stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Een stijging in het serumcreatinine hoeft niet vanzelfsprekend te leiden tot het staken van de behandeling met ACE-remmers of Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRAs).

Post-marketing werden grotere stijgingen in creatinine gemeld na het starten van dronedarone. Sommige gevallen rapporteerden ook stijgingen in bloed-ureum-stikstof, waarschijnlijk door hypoperfusie secundair aan de ontwikkeling van CHF (prerenale azotemie). In dergelijke gevallen dient het gebruik van dronedarone gestaakt te worden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Het is aanbevolen om de nierfunctie periodiek te controleren en indien nodig aanvullend onderzoek te overwegen.

#### Elektrolytenstoornissen

Aangezien anti-aritmica ineffectief of aritmogeen kunnen zijn bij patiënten met hypokaliëmie, moet elk kalium- of magnesiumtekort gecorrigeerd worden vóór en tijdens de behandeling met dronedarone.

#### QT verlenging

De farmacologische werking van dronedarone kan aanleiding geven tot een matige verlenging van het QTc Bazett interval (ongeveer 10 msec), als gevolg van een verlengde repolarisatie. Deze veranderingen houden verband met het therapeutisch effect van dronedarone en wijzen niet op toxiciteit. Follow-up, met inbegrip van het ECG (elektrocardiogram), is aanbevolen tijdens de behandeling. Als het QTc Bazett interval  $\geq 500$  milliseconden is, moet de behandeling met dronedarone worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Op basis van klinische ervaringen heeft dronedarone een gering pro-aritmogeen effect en vertoonde een daling van de sterfte tengevolge van aritmie in de ATHENA studie (zie rubriek 5.1).

In bepaalde situaties kunnen echter pro-aritmogene effecten optreden, zoals bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die aritmie bevorderen en/of in geval van elektrolytenstoornissen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Post-marketing werden gevallen van interstitiële longziekte met inbegrip van pneumonitis en longfibrose gemeld. Het optreden van dyspnoe of niet-productieve hoest kan gerelateerd zijn aan longtoxiciteit en de patiënten moeten nauwgezet klinisch geëvalueerd worden. Indien longtoxiciteit wordt bevestigd, dient de behandeling gestopt te worden.

#### Interacties (zie rubriek 4.5)

##### *Digoxine*

De toediening van dronedarone aan patiënten die digoxine krijgen, zal leiden tot een stijging van de plasmaconcentraties van digoxine en zal als gevolg daarvan het optreden van symptomen en tekenen geassocieerd met digoxinetoxiciteit bespoedigen. Een klinische, ECG en biologische monitoring wordt aanbevolen, en de dosis van digoxine dient gehalveerd te worden. Een synergetisch effect op de hartfrequentie en de atrioventriculaire geleiding is ook mogelijk.

#### *Bètablokkers en calciumantagonisten*

De gelijktijdige toediening van bètablokkers of calciumantagonisten met een onderdrukkend effect op de sinusknop en de atrioventriculaire knoop dient met voorzichtigheid te gebeuren. Deze geneesmiddelen dienen in lage doseringen te worden gestart en een geleidelijke dosisverhoging mag alleen plaatsvinden na controle van het ECG. Bij patiënten die reeds calciumantagonisten of bètablokkers gebruiken op het moment dat de behandeling met dronedarone wordt gestart, dient een ECG uitgevoerd te worden en de dosis dient indien nodig aangepast te worden.

#### *Vitamine K-antagonisten*

Patiënten dienen gepaste anticoagulatie te krijgen volgens de klinische guidelines voor AF. De International Normalised Ratio (INR) dient strikt gecontroleerd te worden na het starten van dronedarone bij patiënten die vitamine K-antagonisten volgens voorschrift innemen.

#### *Krachtige CYP3A4 inductoren*

Krachtige CYP3A3 inductoren zoals rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne of Sint-Janskruid zijn niet aanbevolen.

#### *Statinen*

Statinen moeten met voorzichtigheid worden gebruikt. Een lagere startdosis en lagere onderhoudsdoseringen van statinen moeten in overweging worden genomen en de patiënten moeten worden opgevolgd voor klinische tekenen van spiertoxiciteit.

#### *Pompelmoes-/grapefruitsap*

Patiënten moeten worden gewaarschuwd om dranken op basis van pompelmoes-/grapefruitsap te vermijden tijdens de behandeling met dronedarone.

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Dronedarone wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP 3A4 (zie rubriek 5.2). Om deze reden hebben CYP 3A remmers en inductoren het vermogen om te interageren met dronedarone.

Dronedarone is een matige remmer van CYP 3A4, een zwakke remmer van CYP 2D6 en een sterke remmer van P-glycoproteïnen (P-gp). Als gevolg daarvan heeft dronedarone het vermogen om te interageren met geneesmiddelen die substraten zijn van P-glycoproteïnen, CYP 3A4 of CYP 2D6. Er werd ook aangetoond dat dronedarone en/of zijn metaboliëten transportproteïnen van de Organic Anion Transporter (OAT), Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) en Organic Cation Transporter (OCT) families *in vitro* remmen.

Dronedarone heeft geen significant vermogen om CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 en CYP 2B6 te remmen.

Een potentiële farmacodynamische interactie kan ook worden verwacht met bètablokkers, calciumantagonisten en digitalis.

#### Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren

Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren zoals fenothiazines, cisapride, bepridil, tricyclische antidepressiva, sommige orale macroliden (zoals erythromycine), terfenadine en klasse I en III anti-aritmica zijn gecontra-indiceerd vanwege het potentiële risico op pro-aritmie (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die al bètablokkers gebruiken op het moment dat dronedarone wordt gestart, moet een ECG worden uitgevoerd en de dosis bètablokker moet indien nodig worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Klinische, ECG- en biologische monitoring wordt aanbevolen en de dosis digoxine moet worden gehalveerd (zie rubriek 4.4).

#### Invloed van andere geneesmiddelen op dronedarone

##### *Krachtige CYP 3A4 remmers*

De toediening van herhaalde doseringen van 200 mg ketoconazol per dag leidde tot een 17-voudige toename van de blootstelling aan dronedarone. Om deze reden is het gelijktijdig gebruik van ketoconazol, evenals andere krachtige CYP 3A4 remmers zoals itraconazol, voriconazol, pozaconazol, ritonavir, telithromycine, clarithromycine of nefazodon, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### *Matige/zwakke CYP 3A4 remmers*

###### Erythromycine

Erythromycine, een oraal macrolide, kan torsades de pointes induceren en is bijgevolg gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Herhaalde doses van erythromycine (500 mg driemaal per dag gedurende 10 dagen) leidden tot een toename van de steady state blootstelling aan dronedarone van 3,8 maal.

###### Calciumantagonisten

De calciumantagonisten, diltiazem en verapamil, zijn substraten en/of matige remmers van CYP 3A4. Bovendien, vanwege hun frequentieverlagende eigenschappen, hebben verapamil en diltiazem het vermogen om op farmacodynamisch vlak te interageren met dronedarone.

De toediening van herhaalde doseringen van diltiazem (240 mg tweemaal daags), verapamil (240 mg eenmaal daags) en nifedipine (20 mg tweemaal daags) leidde tot een toename van de blootstelling aan dronedarone van respectievelijk 1,7-, 1,4- en 1,2-maal. De blootstelling aan calciumantagonisten is ook verhoogd door de toediening van dronedarone (400 mg tweemaal daags) (verapamil met 1,4-maal, en nisoldipine met 1,5-maal). In klinische studies ontvingen 13% van de patiënten calciumantagonisten gelijktijdig met dronedarone. Er was geen verhoogd risico op hypotensie, bradycardie en hartfalen.

Over het algemeen moeten calciumantagonisten met onderdrukkende effecten op de sinusknop en de atrioventriculaire knop, zoals verapamil en diltiazem, met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdig gebruik met dronedarone, vanwege de farmacokinetische interactie en de potentiële farmacodynamische interactie. Deze geneesmiddelen moeten in lage doseringen worden gestart en een geleidelijke dosisverhoging mag alleen plaatsvinden na controle van het ECG. Bij patiënten die reeds calciumantagonisten gebruiken op het moment dat met de behandeling met dronedarone wordt gestart, moet een ECG worden uitgevoerd en de dosis van de calciumantagonist moet, indien nodig, worden aangepast (zie rubriek 4.4).

###### Andere matige/zwakke CYP 3A4 remmers

Andere matige remmers van CYP 3A4, zullen waarschijnlijk de blootstelling aan dronedarone verhogen.

##### *CYP 3A4 inductoren*

Rifampicine (600 mg eenmaal daags) verlaagde de blootstelling aan dronedarone met 80%, zonder grote veranderingen van de blootstelling aan het actieve metaboliet. Om deze reden wordt de gelijktijdige toediening van rifampicine en andere krachtige CYP 3A4 inductoren, zoals fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne of Sint-Janskruid, niet aanbevolen aangezien deze middelen de blootstelling aan dronedarone verminderen.

## *MAO-remmers*

In een *in vitro* studie droeg MAO bij tot het metabolisme van de actieve metaboliet van dronedarone. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

## Invloed van dronedarone op andere geneesmiddelen

### *Interactie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP 3A4*

#### Dabigatran

Wanneer dabigatranetexilaat 150 mg eenmaal daags gelijktijdig werd toegediend met dronedarone 400 mg tweemaal daags, waren de AUC<sub>0-24</sub> en de C<sub>max</sub> van dabigatran verhoogd met respectievelijk 100% en 70%. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen bij AF-patiënten. Het gelijktijdig toedienen van beide geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Statinen

Dronedarone kan de blootstelling aan statinen die CYP 3A4 substraten en/of P-gp substraten zijn, verhogen. Dronedarone (400 mg tweemaal daags) verhoogde de blootstelling aan simvastatine en simvastatinezuur respectievelijk 4-maal en 2-maal. Er wordt voorspeld dat dronedarone ook de blootstelling aan lovastatine zou kunnen verhogen, binnen hetzelfde interval als simvastatinezuur. Er was een zwakke interactie tussen dronedarone en atorvastatine (die leidde tot een gemiddelde toename van de blootstelling aan atorvastatine van 1,7-maal). Er was een zwakke interactie tussen dronedarone en statinen getransporteerd door OATP, zoals rosuvastatine (die leidde tot een gemiddelde toename van de blootstelling aan rosuvastatine van 1,4-maal). In klinische studies waren geen aanwijzingen van veiligheidsproblemen wanneer dronedarone werd toegediend samen met statinen die gemetaboliseerd worden door CYP 3A4. Echter, er zijn spontane gevallen van rhabdomyolyse gemeld na toedienen van dronedarone in combinatie met een statine (simvastatine in het bijzonder), waardoor het gelijktijdig gebruik van statinen met voorzichtigheid dient te gebeuren. Lagere startdoseringsen en onderhoudsdoseringsen van de statinen moeten in overweging worden genomen volgens de aanbevelingen in de bijsluiters van de statinen en de patiënten moeten worden opgevolgd voor klinische tekenen van spiertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

#### Calciumantagonisten

De interactie van dronedarone met calciumantagonisten is hierboven beschreven (zie rubriek 4.4).

#### Immunosuppressiva

Dronedarone kan de plasmaconcentraties van immunosuppressiva (tacrolimus, sirolimus, everolimus en ciclosporine) verhogen. Monitoring van de plasmaconcentraties en geschikte dosisaanpassingen worden aanbevolen bij gelijktijdige toediening met dronedarone.

#### Orale contraceptiva

Er werden geen dalingen van ethinylestradiol en levonorgestrel waargenomen bij gezonde personen die dronedarone (800 mg tweemaal daags) kregen gelijktijdig met orale contraceptiva.

### *Interactie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP 2D6*

#### Bètablokkers

Voordat de behandeling met dronedarone gestart wordt, moet de behandeling met Sotalol worden stopgezet (zie rubriek 4.2 en 4.3). Dronedarone kan de blootstelling aan bètablokkers die gemetaboliseerd worden door CYP 2D6, verhogen. Bovendien hebben bètablokkers het vermogen om op farmacodynamisch vlak te interageren met dronedarone. Dronedarone 800 mg per dag verhoogde de blootstelling aan metoprolol met 1,6-maal en de blootstelling aan propranolol met 1,3-maal (d.w.z. veel minder dan de 6-voudige verschillen die waargenomen worden tussen zwakke en sterke CYP 2D6 metaboliseerders). In klinische studies werd bradycardie frequenter waargenomen wanneer dronedarone werd toegediend in combinatie met bètablokkers.



Vanwege de farmacokinetische interactie en een mogelijke farmacodynamische interactie, moeten bètablokkers met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdig gebruik met dronedarone. Deze geneesmiddelen moeten in lage doseringen worden gestart en een geleidelijke dosisverhoging mag alleen plaatsvinden na controle van het ECG. Bij patiënten die reeds bètablokkers innemen op het moment dat de behandeling met dronedarone wordt gestart, moet een ECG worden uitgevoerd en de dosis van de bètablokker moet, indien nodig, worden aangepast (zie rubriek 4.4).

#### Antidepressiva

Aangezien dronedarone een zwakke remmer van CYP 2D6 is bij de mens, is de verwachting dat dronedarone een beperkte interactie vertoont met antidepressiva die gemetaboliseerd worden door CYP 2D6.

#### *Interactie met P-gp substraten*

##### Digoxine

Dronedarone (400 mg tweemaal daags) verhoogde de blootstelling aan digoxine met 2,5-maal als gevolg van de remming van de P-gp transporter. Bovendien heeft digitalis het vermogen om op farmacodynamisch vlak te interageren met dronedarone. Een synergetisch effect op de hartfrequentie en de atrioventriculaire geleiding is mogelijk. In klinische studies werden verhoogde spiegels van digitalis en/of gastro-intestinale stoornissen die wijzen op digitalistoxiciteit waargenomen, wanneer dronedarone gelijktijdig met digitalis werd toegediend.

De dosis van digoxine moet met ongeveer 50% worden verlaagd; de serumspiegels van digoxine moeten nauwgezet worden opgevolgd en klinische en ECG monitoring worden aanbevolen.

#### *Interactie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en P-gp*

##### Rivaroxaban

Dronedarone verhoogt waarschijnlijk de blootstelling aan rivaroxaban (een CYP3A4- en P-gp-substraat) waardoor gelijktijdig gebruik het risico op bloedingen kan verhogen. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en dronedarone wordt niet aanbevolen.

##### Apixaban

Dronedarone kan de blootstelling aan apixaban (een CYP3A4- en P-gp-substraat) verhogen. Een dosisaanpassing voor apixaban is echter niet nodig bij gelijktijdige toediening van middelen die geen sterke remmers zijn van zowel CYP3A4 als P-gp zoals dronedarone.

##### Edoxaban

In *in-vivo* studies was de blootstelling aan edoxaban (een CYP3A4- en P-gp-substraat) verhoogd bij gelijktijdige toediening van dronedarone. De dosis edoxaban moet worden verlaagd volgens de aanbevelingen in de Samenvatting van de Productkenmerken van edoxaban.

#### *Interactie met warfarine en losartan (CYP 2C9 substraten)*

##### Warfarine en andere vitamine K-antagonisten

Dronedarone (600 mg tweemaal daags) verhoogde met 1,2-maal S-warfarine zonder verandering van R-warfarine en had slechts een stijging van 1,07 in INR (International Normalised Ratio).

Er werden echter klinisch significante verhogingen van de INR ( $\geq 5$ ) gerapporteerd, die doorgaans binnen 1 week na het starten van een behandeling met dronedarone optraden, bij patiënten die orale anticoagulantia innamen. Daarom dient na het starten van een behandeling met dronedarone de INR strikt te worden opgevolgd bij patiënten die vitamine K-antagonisten volgens voorschrift innemen.

##### Losartan en andere Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's)

Er werd geen interactie waargenomen tussen dronedarone en losartan en een interactie tussen dronedarone en andere AIIRA's wordt niet verwacht.

*Interactie met theofylline (CYP 1A2 substraten)*

Dronedaron 400 mg tweemaal daags verhoogt de steady state blootstelling aan theofylline niet.

*Interactie met metformine (OCT1 en OCT2 substraat)*

Er werd geen interactie waargenomen tussen dronedaron en metformine, een OCT1 en OCT2 substraat.

*Interactie met omeprazol (CYP 2C19 substraat)*

Dronedaron heeft geen invloed op de farmacokinetiek van omeprazol, een CYP 2C19 substraat.

*Interactie met clopidogrel*

Dronedaron heeft geen invloed op de farmacokinetiek van clopidogrel en zijn actieve metaboliet.

*Overige informatie*

Pantoprazol (40 mg eenmaal daags), een geneesmiddel dat de pH in de maag verhoogt zonder enig effect op cytochroom P450, vertoonde geen significante interactie met de farmacokinetiek van dronedaron.

Pompelmoes-/grapefruitsap (CYP 3A4 remmer)

Toediening van herhaalde doseringen van 300 ml pompelmoes-/grapefruitsap driemaal daags leidde tot een 3-voudige toename van de blootstelling aan dronedaron. Om deze reden dienen patiënten te worden gewaarschuwd om dranken op basis van pompelmoes-/grapefruitsap te vermijden tijdens de behandeling met dronedaron (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vruchtbare vrouwen en zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van dronedaron bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). MULTAQ wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is onbekend of dronedaron en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren toonden de excretie van dronedaron en zijn metabolieten in de moedermelk aan. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

De beslissing om de borstvoeding te stoppen of de behandeling met MULTAQ te stoppen, moet worden genomen rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd niet aangetoond dat dronedaron de vruchtbaarheid verstoort.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

MULTAQ heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen echter wel beïnvloed worden door bijwerkingen als vermoeidheid.

## **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De evaluatie van intrinsieke factoren zoals geslacht of leeftijd op de incidentie van therapiegebonden bijwerkingen toonde een interactie met het geslacht (vrouwelijke patiënten) voor de incidentie van alle bijwerkingen en voor ernstige bijwerkingen.

In klinische studies werd vroegtijdige stopzetting vanwege bijwerkingen waargenomen bij 11,8% van de patiënten behandeld met dronedarone en bij 7,7% in de placebogroep. De meest frequente redenen voor stopzetting van de behandeling met dronedarone waren gastro-intestinale stoornissen (3,2% van de patiënten versus 1,8% in de placebogroep).

De meest frequente bijwerkingen die waargenomen werden in de 5 studies met dronedarone 400 mg tweemaal daags, waren diarree (9%), misselijkheid (5%) en braken (2%), vermoeidheid en asthenie (7%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van dronedarone 400 mg tweemaal daags bij patiënten met atriumfibrilleren (AF) of atriumflutter (AFL) is gebaseerd op 5 placebogecontroleerde studies, waarin in totaal 6285 patiënten werden gerandomiseerd (3282 patiënten kregen dronedarone 400 mg tweemaal daags, en 2875 patiënten kregen placebo).

De gemiddelde blootstelling tijdens de studies bedroeg 13 maanden. In de ATHENA studie was de maximale follow-up 30 maanden. Sommige bijwerkingen werden ook geïdentificeerd tijdens post-marketing-surveillance. Bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen**

| <b>Systeem orgaanklasse</b>                                   | <b>Zeer vaak</b><br>( $\geq 1/10$ )  | <b>Vaak</b><br>( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )                | <b>Soms</b><br>( $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$ )                                       | <b>Zelden</b><br>( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$ )  |
|---|--------------------------------------|---|--|--|
| <b>Immuunsysteem aandoeningen</b>                             |                                      |   |  | Anafylactische reacties inclusief angio-oedeem       |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                               |                                      |   | Dysgeusie  | Ageusie  |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                       | Congestief hartfalen (zie hieronder) | Bradycardie (zie rubriek 4.3 en 4.4)                        |  |  |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                   |                                      |   |  | Vasculitis, inclusief leukocytoclastische vasculitis |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen</b> |                                      |   | Interstitiële longziekte met inbegrip van pneumonitis en longfibrose (zie hieronder) |  |
| <b>Maagdarmstelsel aandoeningen</b>                           |                                      | Diarree<br>Braken<br>Misselijkheid<br>Buikpijn<br>Dyspepsie |  |  |
| <b>Huid- en</b>   |                                      | Huiduitslag (met  | Erythemen (met   |  |

| <b>Systeem orgaanklasse</b>                                   | <b>Zeer vaak</b><br>(≥ 1/10)   | <b>Vaak</b><br>(≥ 1/100 tot < 1/10)                                      | <b>Soms</b><br>(≥ 1/1000 tot < 1/100)   | <b>Zelden</b><br>(≥ 1/10.000 tot < 1/1000)  |
|---|--|--|---|---|
| <b>onderhuidaandoeningen</b>                                  |  | inbegrip van veralgemeende, maculaire, maculopapulaire rash)<br>Pruritus | inbegrip van erytheem en erythemateuze rash)<br>Eczeem<br>Fotosensibiliteitsreactie<br>Dermatitis<br>Allergische dermatitis |   |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b> |  | Vermoeidheid<br>Asthenie   |   |   |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                              |  | Afwijkingen in leverfunctietesten  |   | Hepatocellulaire leverbeschadigingen, waaronder levensbedreigende acute leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4) |
| <b>Onderzoeken</b>  | Gestegen creatinine-spiegel in het bloed*<br><br>Verlenging QTc Bazett # |  |   |   |

\* ≥ 10% vijf dagen na het instellen van de behandeling (zie rubriek 4.4)

# > 450 msec bij mannen, > 470 msec bij vrouwen (zie rubriek 4.4)

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Congestief hartfalen*

In de 5 placebogecontroleerde studies trad CHF op in de dronedaronegroep in een incidentie die vergelijkbaar was met placebo (zeer vaak, 11,2% versus 10,9%). Dit percentage moet in acht worden genomen in het kader van de onderliggende verhoogde incidentie van CHF bij AF patiënten. Er werden ook gevallen van CHF gerapporteerd in de post-marketing ervaring (frequentie niet bekend) (zie rubriek 4.4).

##### *Interstitiële longziekte met inbegrip van pneumonitis en longfibrose*

In de 5 placebogecontroleerde studies had 0,6% van de patiënten in de dronedarone groep pulmonale bijwerkingen in vergelijking met 0,8% van de patiënten die placebo kregen. Post-marketing werden gevallen van interstitiële longziekte met inbegrip van pneumonitis en longfibrose gemeld (frequentie niet bekend). Een aantal patiënten waren vroeger blootgesteld aan amiodaron (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## 4.9 Overdosering

Bij overdosering moeten het hartritme en de bloeddruk van de patiënt worden opgevolgd. De behandeling moet ondersteunend zijn en gebaseerd op de symptomen.

Het is onbekend of dronedarone en/of zijn metaboliëten kunnen worden verwijderd door dialyse (hemodialyse, peritoneaaldialyse of hemofiltratie).

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar. In geval van overdosering moet de behandeling ondersteunend zijn en gericht zijn op een verlichting van de symptomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cardiaca, anti-aritmicum klasse III, ATC-code: C01BD07

#### Werkingsmechanisme

Bij dieren voorkomt dronedarone atriumfibrilleren of het herstelt het normale sinusritme afhankelijk van het gebruikte model. In verschillende diermodellen voorkomt het ook ventriculaire tachycardie en ventrikelfibrilleren. Deze effecten zijn hoogstwaarschijnlijk het gevolg van zijn elektrofysiologische eigenschappen die behoren tot de vier Vaughan-Williams klassen. Dronedarone is een multikanaal blokker die de kaliumstromen (waaronder IK(Ach), IKur, IKr, IKs) remt en bijgevolg de cardiale actiepotentiaal en de refractaire perioden (Klasse III) verlengt. Het remt ook de natriumstromen (Klasse Ib) en de calciumstromen (Klasse IV). Het antagoniseert op niet-competitieve wijze de adrenerge activiteiten (Klasse II).

#### Farmacodynamische effecten

In diermodellen reduceert dronedarone de hartfrequentie. Het verlengt de Wenckebach cyclus en de AH-, PQ-, QT-intervallen; zonder uitgesproken effect of zwakke toename van de QTc-intervallen, en zonder verandering van de HV- en QRS-intervallen. Het verlengt de effectieve refractaire perioden (ERP) van het atrium en van de atrioventriculaire knoop. De ventriculaire ERP was licht verlengd met een minimale graad van reverse-frequency-dependency.

Dronedarone verlaagt de arteriële bloeddruk en de myocardiale contractiliteit (dP/dt max) zonder verandering van de linkerventrikel ejection fraction en het vermindert het zuurstofverbruik van het myocard.

Dronedarone heeft vasodilerende eigenschappen in de coronairen (gerelateerd aan de activering van de stikstofmonoxide pathway) en in de perifere arteriën.

Dronedarone heeft indirecte anti-adrenerge effecten en vertoont partieel antagonisme tegenover adrenerge stimulatie. Het vermindert de alfa-adrenerge bloeddrukrespons op epinefrine en de bèta-1 en bèta-2 respons op isoproterenol.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Verlaging van het risico op AF-gerelateerde hospitalisatie*

De werkzaamheid van dronedarone op het vlak van de reductie van het risico van AF-gerelateerde ziekenhuisopnamen werd aangetoond bij patiënten met AF of een voorgeschiedenis van AF en bijkomende risicofactoren in de multicenter, multinationale, dubbelblinde, en gerandomiseerde placebogecontroleerde ATHENA studie.

De patiënten moesten minstens één risicofactor hebben (waaronder leeftijd, hypertensie, diabetes, een cerebrovasculair accident in de voorgeschiedenis, linkeratriumdiameter  $\geq 50$  mm of LVEF  $< 0,40$ ) in combinatie met AF/AFL en sinusritme, beide gedocumenteerd tijdens de laatste 6 maanden. De

patiënten die amiodaron kregen binnen de 4 weken voor de randomisatie, werden niet ingesloten. De patiënten konden in AF/AFL of in sinusritme zijn na spontane cardioversie of na elke procedure die is gebruikt.

Vierduizendzeshonderdachtentwintig (4628) patiënten werden gerandomiseerd en gedurende maximaal 30 maanden (mediane follow-up: 22 maanden) behandeld met dronedarone 400 mg tweemaal daags (2301 patiënten) of placebo (2327 patiënten), in aanvulling op de standaardbehandeling bestaande uit bètablokkers (71%), ACE-remmers of AIIRAs (69%), digitalis (14%), calciumantagonisten (14%), statinen (39%), orale anticoagulantia (60%), chronische therapie met plaatjesagregatieremmers (6%) en/of diuretica (54%).

Het primaire eindpunt van de studie was de tijd tot eerste hospitalisatie voor cardiovasculaire redenen of sterfte door elke oorzaak.

De leeftijd van de patiënten varieerde van 23 tot 97 jaar en 42% was ouder dan 75 jaar.

Zevenenveertig percent (47%) van de patiënten waren vrouwen en de meerderheid was Kaukasisch (89%).

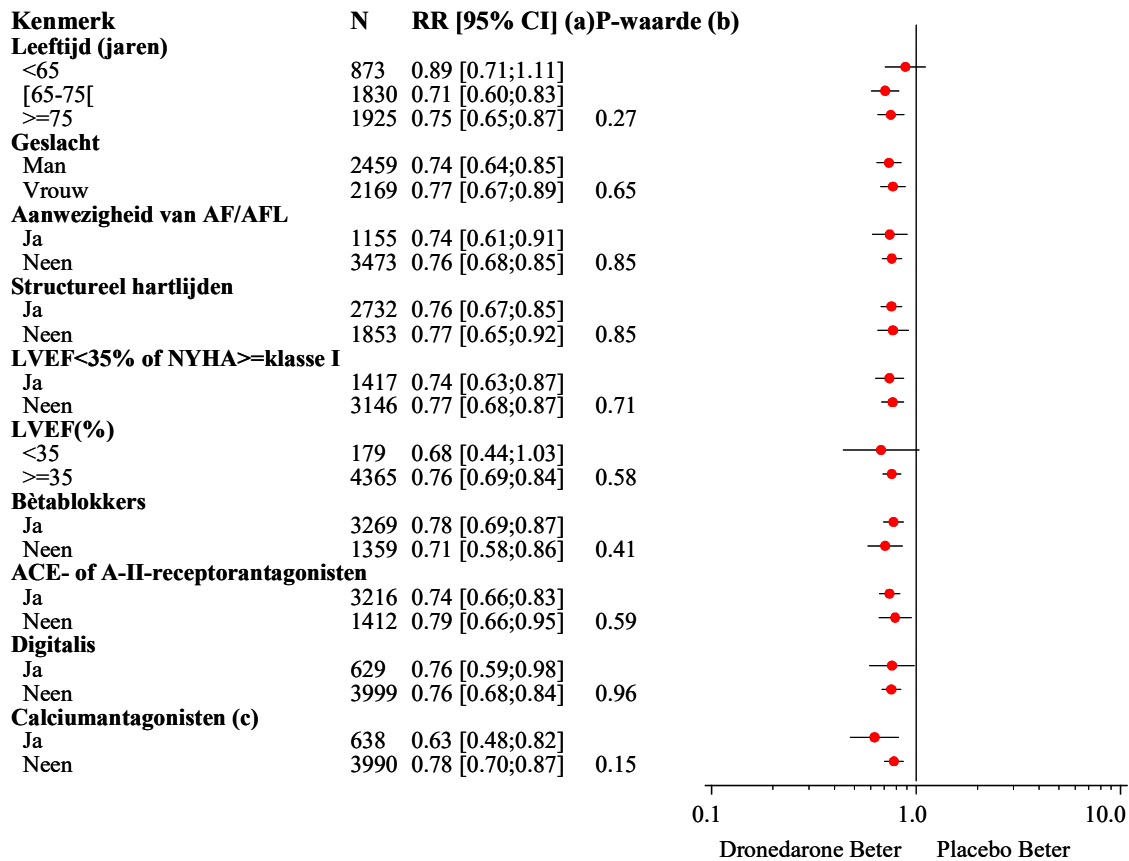
De meeste patiënten hadden hypertensie (86%) en structurele hartziekten (60%) (waaronder coronair lijden: 30%; congestief hartfalen (CHF): 30% ; LVEF < 45%: 12%).

Vijfentwintig percent (25%) had AF vanaf de baseline.

Dronedarone verminderde de incidentie van cardiovasculaire hospitalisatie of sterfte door elke oorzaak met 24,2% in vergelijking met placebo ( $p < 0,0001$ ).

De reductie in cardiovasculaire ziekenhuisopnamen of sterfte door welke oorzaak dan ook was consistent in alle subgroepen, ongeacht baseline-kenmerken of geneesmiddelen (ACE-remmers of AIIRAs; bètablokkers, digitalis, statinen, calciumantagonisten, diuretica) (zie afbeelding 1).

**Afbeelding 1 –Relatief risico (dronedaron 400 mg tweemaal daags versus placebo) - eerste cardiovasculaire hospitalisatie of overlijden door elke oorzaak.**



a Bepaald op basis van een Cox regressiemodel

b P-waarde van de interactie tussen baseline kenmerken en behandeling gebaseerd op een Cox regressiemodel

c Calciumantagonisten met frequentieverlagende effecten beperkt tot diltiazem, verapamil en bepridil

Gelijkwaardige resultaten werden verkregen in verband met de incidentie van cardiovasculaire ziekenhuisopnamen met een risicoreductie van 25,5% ( $p < 0,0001$ ).

Tijdens het verloop van de studie was het aantal sterfgevallen door elke oorzaak vergelijkbaar tussen de dronedarone (116/2301) en placebogroepen (139/2327).

#### *Behoud van het sinusritme*

In EURIDIS en ADONIS werden in totaal 1237 patiënten met een vroegere episode van AF of AFL gerandomiseerd in een ambulante context en behandeld met dronedarone 400 mg tweemaal daags ( $n = 828$ ) of placebo ( $n = 409$ ), naast de conventionele behandelingen (waaronder orale anticoagulantia, bètablokkers, ACE-remmers of AIIRAs, chronische plaatjesaggregatieremmers, diuretica, statinen, digitalis, en calciumantagonisten). De patiënten hadden minstens één ECG-gedocumenteerde AF/AFL episode tijdens de laatste 3 maanden en waren in sinusritme gedurende minstens één uur en werden gedurende 12 maanden opgevolgd. Bij de patiënten die amiodaron innamen, moest een ECG uitgevoerd worden ongeveer 4 uur na de eerste toediening om de verdraagbaarheid te verifiëren. Andere anti-aritmica moesten gedurende minstens 5 plasmahalfwaardetijden voor de eerste toediening zijn stopgezet.

De leeftijd van de patiënten varieerde van 20 tot 88 jaar en de meeste waren Kaukasische (97%), mannelijke (69%) patiënten. De meest frequente comorbiditeiten waren hypertensie (56,8%) en structurele hartziekten (41,5%), waaronder coronair hartlijden (21,8%).

In de gepoolde gegevens van EURIDIS en ADONIS, alsook in de individuele studies, verlengde dronedarone op consistente wijze de tijd tot het eerste recidief van AF/AFL (primair eindpunt). In vergelijking met placebo, verlaagde dronedarone het risico op een eerste recidief van AF/AFL tijdens de 12 maanden durende studieperiode met 25% ( $p = 0,00007$ ). De mediane termijn vanaf de randomisatie tot het eerste recidief van AF/AFL in de dronedarone groep was 116 dagen, d.w.z. 2,2-maal langer dan in de placebogroep (53 dagen).

De DIONYSOS studie vergeleek de werkzaamheid en de veiligheid van dronedarone (400 mg tweemaal daags) versus amiodaron (600 mg per dag gedurende 28 dagen en daarna 200 mg per dag) gedurende 6 maanden. In totaal werden 504 patiënten met gedocumenteerde AF gerandomiseerd; 249 patiënten kregen dronedarone en 255 patiënten kregen amiodaron. Patiënten in de leeftijd van 28 tot en met 90 jaar, van wie 49% ouder was dan 65 jaar. De incidentie van het primaire werkzaamheidseindpunt gedefinieerd als het eerste recidief van AF of vroegtijdige stopzetting van de studiemedicatie vanwege intolerantie of onvoldoende werkzaamheid na 12 maanden bedroeg 75% in de dronedarone groep en 59% in de amiodaron groep (hazard ratio=1,59, log-rank p-waarde <0,0001). Het AF recidiefpercentage bedroeg respectievelijk 63,5% versus 42%. Recidieven van AF (waaronder afwezigheid van conversie) waren frequenter in de dronedarone groep, terwijl vroegtijdige stopzetting van de studiemedicatie vanwege intolerantie frequenter was in de amiodaron groep. De incidentie van het belangrijkste veiligheidseindpunt gedefinieerd als het optreden van schildklier-, lever-, pulmonale, neurologische, huid-, oculaire of gastro-intestinale voorvallen of de vroegtijdige stopzetting van de studiemedicatie voor elke bijwerking was met 20% gedaald in de dronedarone groep in vergelijking met de amiodaron groep ( $p = 0,129$ ). Deze reductie was toe te schrijven aan het optreden van significant minder schildklier- en neurologische problemen en een trend tot minder huid- of oogproblemen, en minder vroegtijdige stopzettingen van de studiemedicatie in vergelijking met de amiodaron groep.

Er werden meer gastro-intestinale bijwerkingen, voornamelijk diarree, waargenomen in de dronedarone groep (12,9% versus 5,1%).

*Patiënten met symptomen van hartfalen in rust of bij minimale inspanning tijdens de maand ervoor, of die gehospitaliseerd werden voor hartfalen tijdens de voorbije maand.*

De ANDROMEDA studie werd uitgevoerd bij 627 patiënten met linkerventrikeldisfunctie, die gehospitaliseerd werden voor nieuw of verergerend hartfalen en die minstens één episode van kortademigheid hadden bij een minimale inspanning of in rust (NYHA klasse III of IV) of die paroxysmale nachtelijke dyspneu vertoonden tijdens de maand vóór de opname. Patiënten in de leeftijd van 27 tot 96 jaar, van wie 68% ouder was dan 65 jaar. De studie werd vroegtijdig stopgezet vanwege een waargenomen wanverhouding van sterfgevallen in de dronedarone groep [ $n = 25$  versus 12 (placebo),  $p = 0,027$ ] (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Patiënten met permanent atriumfibrilleren:*

De PALLAS studie was een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin het klinisch voordeel van dronedarone 400 mg BID in aanvulling op de standaardbehandeling werd onderzocht bij patiënten met permanent atriumfibrilleren en bijkomende risicofactoren (patiënten met congestief hartfalen ~ 69%, coronaire hartziekte ~ 41%, vroeger CVA of TIA ~ 27%; LVEF  $\leq 40\%$  ~ 20,7% en patiënten  $\geq 75$  jaar met hypertensie en diabetes ~ 18%). De studie werd voortijdig gestopt na randomisatie van 3149 patiënten (placebo=1577; dronedarone=1572) vanwege een significante toename van hartfalen (placebo=33; dronedarone=80; HR=2,49 (1,66-3,74)); CVA [placebo=8; dronedarone=17; HR=2,14 (0,92-4,96)] en cardiovasculair overlijden [placebo=6; dronedarone=15; HR=2,53 (0,98-6,53)] (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie



Na orale toediening in niet-nuchtere toestand wordt dronedarone goed geabsorbeerd (minstens 70%). Maar als gevolg van het presystemisch first pass metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid van dronedarone (toegediend met voedsel) 15%. De gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van dronedarone met gemiddeld 2- tot 4-maal. Na orale toediening in niet-nuchtere toestand worden de plasmapijkconcentraties van dronedarone en de belangrijkste circulerende actieve metaboliet (N-debutyl metaboliet) bereikt binnen 3 tot 6 uur. Na herhaalde toediening van 400 mg tweemaal daags wordt de steady state bereikt binnen 4 tot 8 dagen en de gemiddelde accumulatieverhouding voor dronedarone varieert van 2,6 tot 4,5. De steady state gemiddelde  $C_{max}$  van dronedarone is 84–147 ng/ml en de blootstelling aan de belangrijkste N-debutyl metaboliet is vergelijkbaar met die van het hoofdmolecuul. De farmacokinetiek van dronedarone en zijn N-debutyl metaboliet wijken allebei matig af van dosisproportionaliteit: een 2-voudige dosisverhoging leidt tot een ongeveer 2,5- tot 3,0-voudige toename van  $C_{max}$  en AUC.

### Distributie

De *in vitro* plasmaproteïnebinding van dronedarone en zijn N-debutyl metaboliet bedraagt respectievelijk 99,7% en 98,5% en is niet verzadigbaar. Beide componenten binden zich voornamelijk aan albumine. Na intraveneuze toediening varieert het distributievolume in steady state ( $V_{ss}$ ) van 1200 tot 1400 L.

### Biotransformatie

Dronedarone wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP 3A4 (zie rubriek 4.5). De belangrijkste metabole pathway omvat N-debutylering om de belangrijkste circulerende actieve metaboliet te vormen, gevolgd door oxidatie, oxidatieve desaminatie om de inactieve propionzuurmetaboliet te vormen, gevolgd door oxidatie, en directe oxidatie. Mono-amine-oxidasen dragen ten dele bij aan het metabolisme van de actieve metaboliet van dronedarone (zie rubriek 4.5). De N-debutyl metaboliet vertoont farmacodynamische activiteit maar is 3- tot 10-maal minder potent dan dronedarone. Deze metaboliet draagt bij tot de farmacologische activiteit van dronedarone bij de mens.

### Eliminatie

Na orale toediening wordt ongeveer 6% van de gemerkte dosis uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten (er wordt geen ongewijzigde stof uitgescheiden in de urine) en 84% wordt uitgescheiden in de feces, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten. Na intraveneuze toediening varieert de plasmaklaring van dronedarone van 130 tot 150 L/u. De laatste eliminatiehalfwaardetijd van dronedarone bedraagt ongeveer 25–30 uur en van de N-debutyl metaboliet ongeveer 20–25 uur. Bij patiënten zijn dronedarone en zijn metaboliet binnen 2 weken na het staken van de behandeling met 400 mg tweemaal daags, volledig uit het plasma geëlimineerd.

### Speciale populaties

De farmacokinetiek van dronedarone bij patiënten met AF is consistent met die bij gezonde personen. Geslacht, leeftijd en gewicht zijn factoren die de farmacokinetiek van dronedarone beïnvloeden. Elk van deze factoren heeft een beperkte invloed op dronedarone.

#### *Geslacht*

Bij vrouwelijke patiënten zijn de blootstellingen aan dronedarone en zijn N-debutyl metaboliet gemiddeld 1,3 tot 1,9-maal hoger dan bij mannelijke patiënten.

#### *Ouderen*

Van het totaal aantal personen in klinische studies met dronedarone, was 73% 65 jaar en ouder en 34% was 75 jaar en ouder. Bij patiënten van 65 jaar en ouder zijn de blootstellingen aan dronedarone 23% hoger dan bij patiënten jonger dan 65 jaar.

### *Leverfunctiestoornissen*

Bij personen met matige leverfunctiestoornissen is de blootstelling aan ongebonden dronedarone verdubbeld. De gemiddelde blootstelling aan de N-debutyl-metabooliet is met 47% afgenomen (zie rubriek 4.2).

De invloed van ernstige leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van dronedarone werd niet geëvalueerd (zie rubriek 4.3).

#### *Nierfunctiestoornissen*

De invloed van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van dronedarone werd niet geëvalueerd in een specifieke studie. Er wordt niet verwacht dat nierinsufficiëntie invloed zal hebben op de farmacokinetiek van dronedarone omdat geen ongewijzigde stof werd uitgescheiden in de urine en slechts ongeveer 6% van de dosis werd uitgescheiden in de urine in de vorm van metaboolieten (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gebaseerd op één *in vivo* micronucleus test bij muizen en vier *in vitro* testen, bleek dronedarone geen genotoxische effecten te hebben.

In 2 jaar durende orale carcinogeniciteitsstudies was de hoogste dosis dronedarone die gedurende 24 maanden werd toegediend, 70 mg/kg/dag bij ratten en 300 mg/kg/dag bij muizen.

Waargenomen werden een verhoogde incidentie van borstkliertumoren bij vrouwelijke muizen, histiocytaire sarcomen bij de muis en hemangiomen ter hoogte van de mesenteriale lymfeklieren bij de rat; al deze bijwerkingen traden alleen op bij de hoogste geteste dosis (wat overeenstemt met een blootstelling van 5 tot 10 maal de therapeutische dosis bij de mens). Hemangiomen zijn geen precancereuze veranderingen en worden niet omgevormd in maligne hemangiosarcomen bij het dier of bij de mens. Geen enkele waarneming werd beschouwd als relevant voor de mens.

In chronische toxiciteitsstudies werden lichte en reversibele fosfolipidose (accumulatie van schuimige macrofagen) waargenomen in mesenterische lymfeklieren, hoofdzakelijk bij de rat. Dit effect wordt als species-specifiek beschouwd en is niet relevant voor de mens.

Dronedarone veroorzaakte uitgesproken effecten op de embryo-foetale ontwikkeling in hoge doseringen bij de rat, zoals toegenomen post-implantatie verlies, verminderd foetaal en placentair gewicht, en externe, viscerale en skeletmalformaties.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Hypromellose (E464)  
Maïszetmeel  
Crospovidon (E1202)  
Poloxameer 407  
Lactosemonohydraat  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat (E572)

#### Omhuiling van de tabletten

Hypromellose (E464)  
Macrogol 6000  
Titaniumdioxide (E171)  
Carnaubawas (E903)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

- Opaak PVC/Aluminium doordrukstrips verpakkingen 20, 50 en 60 filmomhulde tabletten.
- Opaak PVC/Aluminium geperforeerde doordrukstrips als eenheidsverpakking van 100x1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/591/001 – dozen met 20 filmomhulde tabletten  
EU/1/09/591/002 – dozen met 50 filmomhulde tabletten  
EU/1/09/591/003 – dozen met 60 filmomhulde tabletten  
EU/1/09/591/004 – dozen met 100 x 1 filmomhulde tabletten

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 26 november 2009  
Datum van laatste verlenging: 19 september 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet garanderen dat beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg die van plan zijn om MULTAQ voor te schrijven of af te leveren, voorzien zijn van of toegang hebben tot de meest recente versie van de SmPC en MULTAQ gids voor voorschrijvers.

De inhoud en het formaat van de MULTAQ gids voor voorschrijvers, samen met het communicatie- en distributieplan, moet overeengekomen worden met de Nationale Bevoegde Autoriteit in elke Lidstaat alvorens ze te distribueren.

De volgende risico's:

- Hartfalen (inclusief gebruik bij hemodynamisch instabiele patiënten die leden/lijden aan hartfalen of linker ventriculaire systolische disfunctie en prerenale azotemie)
- Gebruik bij permanent atriumfibrilleren gedefinieerd als AF met een duur van  $\geq 6$  maanden (of onbekende duur) en pogingen tot herstel van het sinusritme niet meer overwogen door de arts
- Pulmonair – interstitiële longaandoening
- Hepatotoxiciteit

leiden tot bijkomende maatregelen voor risicobeperking.

Het informatiemateriaal bestaat uit een Gids voor de voorschrijvende arts om:

- Patiënten te screenen voorafgaand aan de start van de behandeling op:
  - Contra-indicatie van permanent atriumfibrilleren
  - Contra-indicatie van voorgeschiedenis, of huidig hartfalen of linker ventriculaire systolische disfunctie (LVSD)
  - Preventie van geneesmiddeleninteractie
  - Veiligheid van gebruik voor lever, longen en nieren
- Patiënten te monitoren tijdens de behandeling en dronedaron stop te zetten wanneer nodig
  - ECG
  - Klinische hartsymptomen
  - Geneesmiddeleninteractie
  - Tests van lever, longen, stolling en nierfunctie
- Patiënten te adviseren over het gebruik
  - Patiënten voorlichten over symptomen
  - Het melden aan de geneesmiddelenbewaking aanmoedigen

De Gids voor de voorschrijvende arts moet informatie bevatten die de arts helpt te beoordelen of de patiënt in aanmerking komt om MULTAQ voorgeschreven te krijgen en of de patiënt blijft voldoen aan de voorschrijfinformatie.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

MULTAQ 400 mg filmomhulde tabletten  
dronedarone

**2. GEHALTE AAN WERKZAM STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 400 mg dronedarone (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten  
50 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
100x1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEbruikte GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/591/001 20 filmomhulde tabletten  
EU/1/09/591/002 50 filmomhulde tabletten  
EU/1/09/591/003 60 filmomhulde tabletten  
EU/1/09/591/004 100x1 filmomhulde tabletten

**13. BATCHNUMMER**

LOT

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

MULTAQ 400 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met uniek identificatiekenmerk inbegrepen

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DOORDRUKSTRIPS VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOORDRUKSTRIPS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

MULTAQ 400 mg tabletten  
dronedarone

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

LOT

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **MULTAQ 400 mg filmomhulde tabletten** dronedarone

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is MULTAQ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. WAT IS MULTAQ EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?**

MULTAQ bevat een werkzaam bestanddeel, dronedarone genoemd. Het behoort tot een groep geneesmiddelen, anti-aritmica genoemd, die uw hartslag helpen reguleren.

MULTAQ wordt gebruikt als u een probleem heeft met uw hartritme (uw hartslag is onregelmatig (voorkamerfibrilleren)) en spontaan of door een behandeling die cardioversie wordt genoemd uw hartritme is hersteld tot een normaal hartritme.

MULTAQ voorkomt de herhaling van onregelmatig hartritme. MULTAQ wordt alleen gebruikt bij volwassenen.

Uw arts zal alle beschikbare behandelingsmethoden overwegen, voordat hij of zij u MULTAQ voorschrijft.

#### **2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in punt 6.
- U heeft een probleem met de zenuwen in uw hart (hartblok). Uw hart kan zeer traag slaan of u kunt zich duizelig voelen. Als bij u een pacemaker is geplaatst ter behandeling van dit probleem, kunt u MULTAQ gebruiken.
- U heeft een zeer trage hartslag (minder dan 50 slagen per minuut).
- Uw ECG (elektrocardiogram) geeft een hartprobleem aan dat “verlengd QT gecorrigeerd interval” wordt genoemd (dit interval is meer dan 500 milliseconden).
- U heeft een type atriumfibrilleren, permanent atriumfibrilleren (AF) genoemd. Bij permanent AF was AF langdurig (minstens gedurende 6 maanden) aanwezig en er is besloten om uw hartritme niet te herstellen tot een atriaal hartritme met een behandeling die cardioversie wordt genoemd.
- U heeft een instabiele bloeddruk (bloeddrukvalen) wat kan leiden tot een onvoldoende bloedtoevoer naar uw organen.

- U heeft of had een probleem waarbij uw hart het bloed onvoldoende kan rondpompen in uw lichaam (een aandoening die hartfalen wordt genoemd). U kunt last hebben van gezwollen voeten of benen, ademhalingsproblemen als u ligt of slaapt, of kortademigheid als u rondloopt.
- omdat het percentage bloed dat uw hart uitstoot telkens als het samentrekt, te laag is (een aandoening die linkerventrikel disfunctie wordt genoemd).
- U nam vroeger amiodaron (een ander geneesmiddel om hartritmestoornissen te voorkomen of genezen) en had long- of leverproblemen.
- U neemt geneesmiddelen in voor een infectie (waaronder een schimmelinfectie of AIDS), allergieën, hartslagproblemen, depressie, na een transplantatie (zie rubriek hieronder “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”; deze rubriek geeft u meer details over de specifieke geneesmiddelen die u niet mag innemen samen met MULTAQ).
- U heeft een ernstig leverprobleem.
- U heeft een ernstig nierprobleem.
- U neemt dabigatran in (zie rubriek hieronder “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Als één van de hierboven vermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem MULTAQ dan niet in.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als

- u een probleem heeft dat de kalium- of magnesiumspiegel in uw bloed verlaagt. Dit moet gecorrigeerd worden voordat u de behandeling met MULTAQ start,
- u ouder dan 75 jaar bent,
- u een aandoening heeft waarbij het bloedvat dat bloed naar de hartspier voert, verhard en vernauwd wordt (coronaire hartziekte).

Tijdens het gebruik van MULTAQ, waarschuw uw arts als

- uw atriumfibrilleren permanent wordt terwijl u MULTAQ inneemt. U dient de inname van MULTAQ te stoppen,
- u last heeft van gezwollen voeten of benen, ademhalingsproblemen als u ligt of slaapt, kortademigheid als u rondloopt of gewichtstoename (dit zijn klachten en symptomen van hartfalen),
- informeer onmiddellijk uw arts als u één van deze tekenen en symptomen van leverproblemen ontwikkelt: pijn of last in de maagstreek, verlies van eetlust, misselijkheid, braken, gele verkleuring van de huid of het wit van de ogen (geelzucht), ongebruikelijke donkere verkleuring van de urine, vermoeidheid (vooral in associatie met andere symptomen die hierboven opgesomd zijn), jeuk,
- u kortademigheid of niet-productieve hoest heeft. Waarschuw uw arts, hij/zij zal uw longen controleren.

Als één van de hierboven vermelde waarschuwingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u MULTAQ inneemt.

### **Hart-, long- en bloedtesten**

Terwijl u MULTAQ inneemt, kan uw arts testen uitvoeren om uw medische toestand te controleren en na te gaan hoe het geneesmiddel bij u werkt.

- Uw arts kan de elektrische activiteit van uw hart bestuderen met behulp van een ECG (elektrocardiogram).
- Uw arts zal bloedonderzoeken aanvragen om uw leverfunctie te controleren voordat u start met het innemen van MULTAQ en tijdens de behandeling.
- Als u geneesmiddelen neemt die de vorming van bloedklonters tegengaan, zoals warfarine, zal uw arts een bloedtest bij u laten afnemen om te controleren hoe goed uw geneesmiddel werkt. Dit is de zogeheten INR-test (International Normalized Ratio).
- Uw arts kan ook andere bloedtesten uitvoeren. De resultaten van één van de bloedtesten om de nierfunctie te controleren (creatininespiegels in het bloed) kunnen veranderd zijn door MULTAQ. Uw arts zal hiermee rekening houden bij de controle van uw bloedspiegels en zal een andere referentie van de “normale” creatininewaarde gebruiken.

- Uw arts kan ook uw longen controleren.

In sommige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling met MULTAQ te stoppen. Vertel iedereen die uw bloed controleert, dat u MULTAQ inneemt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

MULTAQ wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast MULTAQ nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan u aanbevelen om een geneesmiddel tegen de vorming van bloedstolsels in te nemen, afhankelijk van uw toestand.

MULTAQ en sommige andere geneesmiddelen kunnen elkaar beïnvloeden en ernstige bijwerkingen veroorzaken. Uw arts kan de dosis van andere geneesmiddelen die u inneemt, aanpassen.

U mag geen van de volgende geneesmiddelen samen met MULTAQ innemen:

- andere geneesmiddelen die gebruikt worden om een onregelmatige of snelle hartslag te controleren zoals flecaïnide, propafenon, kinidine, disopyramide, dofetilide, sotalol, amiodaron,
- sommige geneesmiddelen voor schimmelinfecties zoals ketoconazol, voriconazol, itraconazol of posaconazol,
- sommige geneesmiddelen voor depressie, tricyclische antidepressiva genoemd,
- sommige kalmerende geneesmiddelen, fenothiazines genoemd,
- bepridil voor pijn op de borst die wordt veroorzaakt door hartziekten,
- telithromycine, erythromycine of clarithromycine (antibiotica voor infecties),
- terfenadine (een geneesmiddel voor allergieën),
- nefazodon (een geneesmiddel voor depressie),
- cisapride (een geneesmiddel voor het terugdringen van voedsel en zuur vanuit uw maag naar uw mond),
- ritonavir (een geneesmiddel voor AIDS-infectie),
- dabigatran (een geneesmiddel voor het voorkomen van de vorming van bloedklonters).

Vertel uw arts of apotheker als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- andere geneesmiddelen voor hoge bloeddruk, voor pijn op de borst veroorzaakt door hartziekten, of andere hartproblemen, zoals verapamil, diltiazem, nifedipine, metoprolol, propranolol of digoxine,
- sommige geneesmiddelen voor een verlaging van de cholesterolspiegel in uw bloed (zoals simvastatine, lovastatine, atorvastatine of rosuvastatine),
- sommige geneesmiddelen die de vorming van bloedklonters tegengaan, zoals warfarine, rivaroxaban, edoxaban en apixaban,
- sommige geneesmiddelen voor epilepsie, met name fenobarbital, carbamazepine of fenytoïne,
- sirolimus, tacrolimus, everolimus en ciclosporine (gebruikt na een transplantatie),
- Sint-Janskruid – een kruidengeneesmiddel tegen depressie,
- rifampicine – tegen tuberculose.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Drink geen pompelmoes-/grapefruitsap terwijl u MULTAQ gebruikt. Dit kan de concentratie van dronedarone in het bloed verhogen en kan de kans op bijwerkingen verhogen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- MULTAQ wordt niet aanbevolen als u zwanger bent of denkt dat u zwanger kunt zijn.
- Neem MULTAQ niet in als u een vrouw op geslachtsrijpe leeftijd bent en als u geen betrouwbare voorbehoedsmiddelen gebruikt.

- Stop de inname van uw tabletten en raadpleeg onmiddellijk uw arts als u zwanger wordt terwijl u MULTAQ gebruikt.
- Het is niet bekend of MULTAQ in de moedermelk terechtkomt. U moet samen met uw arts beslissen of u MULTAQ gebruikt of borstvoeding geeft. U mag niet beiden doen.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

MULTAQ heeft gewoonlijk geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen echter wel beïnvloed worden door bijwerkingen als vermoeidheid.

#### **MULTAQ bevat lactose**

Lactose, een type suiker. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL IN?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De behandeling met MULTAQ zal plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaren is in het behandelen van hartziekten.

Als u moet overschakelen van amiodaron (een ander geneesmiddel voor een onregelmatige hartslag) naar MULTAQ, kan uw arts speciale aanbevelingen doen, bijvoorbeeld het stopzetten van amiodaron alvorens over te schakelen. Vertel uw arts over alle geneesmiddelen die u gebruikt.

#### **Hoeveel gebruiken**

De aanbevolen dosering is één tablet van 400 mg tweemaal daags. Gebruik:

- één tablet tijdens het ontbijt in en
- één tablet tijdens de avondmaaltijd.

Als u denkt dat het effect van uw geneesmiddel te sterk of te zwak is, raadpleeg uw arts of apotheker.

#### **Gebruik van dit geneesmiddel**

Slik de tabletten in hun geheel in met wat water tijdens de maaltijd. De tablet kan niet verdeeld worden in twee gelijke doses.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip.

#### **Als u stopt met het gebruiken van dit middel**

Stop het gebruik van dit geneesmiddel niet zonder eerst uw arts of apotheker te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.



#### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met dit geneesmiddel:

**Neem direct contact op met uw arts als u één van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – mogelijk heeft u dringend medische hulp nodig.**

**Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomen)

- probleem waarbij uw hart het bloed onvoldoende kan rondpompen in uw lichaam (congestief hartfalen).  
Tijdens het klinisch onderzoek, waarbij patiënten die Multaq kregen vergeleken werden met patiënten die placebo kregen, kwam deze bijwerking in beide patiëntengroepen ongeveer even vaak voor. Verschijnselen hiervan zijn onder meer: gezwollen voeten of benen, ademhalingsproblemen als u ligt of slaapt, kortademigheid tijdens beweging of bij gewichtstoename.

**Vaak** (kan bij 1 op de 10 gebruikers voorkomen)

- overmatige diarree of overmatig braken wat kan leiden tot nierproblemen,
- een trage hartslag,

**Soms** (kan bij 1 op de 100 gebruikers voorkomen)

- ontsteking van de longen (met inbegrip van littekenvorming en verdikking van de longen). Verschijnselen hiervan zijn onder meer kortademigheid of een niet-productieve hoest.

**Zelden** (kan bij 1 op de 1000 gebruikers voorkomen)

- Leverproblemen, waaronder levensbedreigende hartfalen. Verschijnselen hiervan zijn onder meer buikpijn of last in de maagstreek, verlies van eetlust, misselijkheid, braken, gele verkleuring van de huid of van het wit van de ogen (geelzucht), ongebruikelijk donkere verkleuring van de urine, vermoeidheid (vooral in associatie met andere verschijnselen die hierboven opgesomd zijn) en jeuk.
- Allergische reacties, inclusief zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel.

**Overige bijwerkingen:**

**Zeer vaak**

- veranderingen in de resultaten van een bepaalde bloedtest: uw creatinine bloedspiegel,
- veranderingen in uw ECG (elektrocardiogram) ook wel de verlengde QTc van Bazett genoemd,

**Vaak**

- problemen met uw spijsverteringsstelsel zoals verstoorde spijsvertering (indigestie), diarree, misselijkheid, braken en buikpijn,
- een gevoel van vermoeidheid,
- huidproblemen zoals huiduitslag of jeuk,
- verandering van de resultaten van de bloedonderzoeken die gebruikt worden om uw leverfunctie te controleren.

**Soms**

- andere huidproblemen zoals roodheid van de huid of eczeem (roodheid, jeuk, brandend gevoel of blaarvorming),
- uw huid wordt gevoeliger voor de zon,
- verandering in de manier waarop dingen smaken,

**Zelden**

- verlies van smaak,

- ontsteking van een bloedvat (inclusief leukocytoclastische vasculitis).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u enige zichtbare tekenen van bederf bemerkt (zie in rubriek 6 “Inhoud van de verpakking en overige informatie”).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is dronedarone. Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg dronedarone (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - in de kern van de tabletten: hypromellose (E464), maïszetmeel, crospovidon (E1202), poloxameer 407, lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder “MULTAQ bevat lactose”), watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (E572).
  - in de omhulling van de tabletten: hypromellose (E464), macrogol 6000, titaniumdioxide (E171), carnaubawas (E903).

### **Hoe ziet MULTAQ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

MULTAQ is een witte, ovale, filmomhulde tablet (tablet) gemerkt met een “dubbele golf”-teken op de ene zijde en “4142” op de andere zijde.

MULTAQ filmomhulde tabletten zijn verpakt in verpakkingen van 20, 50, 60 tabletten in opaak PVC/aluminium doordrukstrips en 100x1 tabletten in opaak PVC/aluminium doordrukstrips. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrijk

### **Fabrikanten**

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**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

**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-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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).