

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dronedaron Aristo 400 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Dronedaron (als Dronedaron Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 108,92 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer, längliche Filmtabletten mit der Größe 17,6 x 8,1 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Dronedaron Aristo ist angezeigt zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF). Aufgrund des Sicherheitsprofils (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) sollte Dronedaron Aristo nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden.

Dronedaron Aristo darf nicht bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder bei Patienten mit bestehender oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzinsuffizienz angewendet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Behandlung mit Dronedaron Aristo kann ambulant begonnen werden.

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

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

#### Dosierung

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

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

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

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Patienten

Wirksamkeit und Sicherheit waren bei älteren Patienten, die nicht an anderen kardiovaskulären Erkrankungen leiden, vergleichbar mit jüngeren Patienten. Vorsicht ist erforderlich bei Patienten  $\geq 75$  Jahre und gleichzeitig vorliegenden Begleiterkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Obwohl in einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden die Plasmakonzentration bei älteren Frauen erhöht war, werden Dosisanpassungen nicht für nötig gehalten (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades, kompletter Schenkelblock, distaler Block, Sinusknotendysfunktion, Vorhofüberleitungsstörungen oder Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Verwendung eines Herzschrittmachers),
- Bradykardie  $< 50$  Schläge pro Minute (spm),
- permanentes VHF mit einer Dauer des VHF von  $\geq 6$  Monaten (oder unbekannter Dauer) und wenn vom Arzt Versuche zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen werden,
- Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand,
- in der Vorgeschichte oder aktuell bestehende Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion,
- Patienten mit leber- und lungentoxischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer vorherigen Anwendung von Amiodaron,
- gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5),
- Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen können, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika (siehe Abschnitt 4.5),
- QTc-Bazett-Intervall  $\geq 500$  Millisekunden,
- schwere Leberfunktionsstörung,

- stark eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min),
- gleichzeitige Anwendung von Dabigatran.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird eine sorgfältige Überwachung während der Behandlung mit Dronedaron durch regelmäßige Prüfung der Herz-, Leber- und Lungenfunktion empfohlen (siehe unten). Wenn VHF erneut auftritt, sollte ein Absetzen von Dronedaron in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung mit Dronedaron sollte gestoppt werden, wenn bei einem Patienten eine der in Abschnitt 4.3 aufgeführten Kontraindikationen auftritt. Eine Überwachung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, wie z. B. Digoxin und Antikoagulanzen, ist erforderlich.

##### Patienten, die unter der Behandlung ein permanentes VHF entwickeln

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

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

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

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

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

##### Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ist Vorsicht geboten.

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre mit mehreren Begleiterkrankungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

##### Leberschädigungen

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

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Symptomen, die auf eine mögliche Leberschädigung

hinweisen (wie z. B. das Auftreten anhaltender Oberbauchbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunkler Urin oder Juckreiz), sofort den Arzt zu kontaktieren.

#### Überwachung des Plasmakreatininanstiegs

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

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

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

#### Elektrolytverschiebung

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

#### QT-Zeit-Verlängerung

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

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

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

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

#### Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

##### *Digoxin*

Der Einsatz von Dronedaron bei Patienten, die Digoxin erhalten, bewirkt eine Zunahme der Digoxin-Konzentration im Plasma und kann dadurch Symptome und Zeichen, die mit einer Digoxin-Toxizität assoziiert sind, auslösen.

Eine klinische, EKG- und laborchemische Überwachung wird empfohlen und die Digoxin-Dosis sollte halbiert werden. Es ist auch ein synergistischer Effekt auf die Herzfrequenz und die

atrioventrikuläre Überleitung möglich.

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

#### *Antikoagulation*

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

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

*MAO-Inhibitoren* können die Clearance des aktiven Metaboliten von Dronedaron vermindern und sollten daher mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

#### Lactose

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Eine mögliche pharmakodynamische Wechselwirkung kann auch mit Betablockern, Calciumantagonisten und Digitalis erwartet werden.

#### Torsade-de-pointes-induzierende Arzneimittel

Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin), Terfenadin und Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika, sind aufgrund des potenziellen Risikos, Proarrhythmien hervorzurufen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Auch bei gleichzeitiger Gabe mit Betablockern oder Digoxin ist Vorsicht geboten.

#### Wirkung anderer Arzneimittel auf Dronedaron Aristo

##### *Starke CYP3A4-Inhibitoren*

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

### *Moderate/schwache CYP3A4-Inhibitoren*

- Erythromycin

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

- Calciumantagonisten

Calciumantagonisten, Diltiazem und Verapamil sind Substrate und/oder schwache Inhibitoren von CYP3A4. Darüber hinaus haben Verapamil und Diltiazem wegen ihrer Herzfrequenzsenkenden Eigenschaften das Potenzial, aus pharmakodynamischer Sicht mit Dronedaron zu interagieren. Wiederholte Gabe von Diltiazem (240 mg zweimal täglich), Verapamil (240 mg einmal täglich) und Nifedipin (20 mg zweimal täglich) resultierte in einer Zunahme der Dronedaron-Exposition um den Faktor 1,7, 1,4 und 1,2. Die Exposition gegenüber Calciumantagonisten wird auch durch Dronedaron (400 mg zweimal täglich) erhöht (Verapamil um das 1,4-Fache und Nisoldipin um das 1,5-Fache). In klinischen Studien erhielten 13 % der Patienten Calciumantagonisten zusammen mit Dronedaron. Es ergab sich kein erhöhtes Risiko für Hypotension, Bradykardie und Herzinsuffizienz. Aufgrund pharmakokinetischer und möglicher pharmakodynamischer Interaktionen sollten im Allgemeinen Calciumantagonisten mit hemmendem Effekt auf den Sinus- und Atrioventrikularknoten, wie z. B. Verapamil und Diltiazem, mit Vorsicht zusammen mit Dronedaron angewendet werden. Diese Arzneimittel sollten mit niedriger Dosis begonnen und eine Hochtitrierung sollte erst nach einer EKG-Untersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten, die zu Beginn der Dronedaron-Therapie bereits Calciumantagonisten erhalten, sollte ein EKG durchgeführt und die Dosis des Calciumantagonisten bei Bedarf angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Andere moderate/schwache CYP3A4-Inhibitoren

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

### *CYP3A4-Induktoren*

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

### *MAO-Inhibitoren*

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

### Auswirkungen von Dronedaron Aristo auf andere Arzneimittel

#### *Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden*

- Statine

Dronedaron kann die Exposition gegenüber Statinen, die Substrate von CYP3A4 und/oder P-gp-Substrate sind, erhöhen. Dronedaron (400 mg zweimal täglich) erhöhte die Simvastatin- und Simvastatinsäure-Exposition um den Faktor 4 bzw. 2. Es ist anzunehmen, dass Dronedaron auch die Exposition gegenüber Lovastatin im vergleichbaren Rahmen wie gegenüber Simvastatinsäure erhöht.

Es zeigte sich eine schwache Interaktion zwischen Dronedaron und Atorvastatin (die zu einem Anstieg der Atorvastatin-Exposition im Mittel um das 1,7-Fache führte). Es zeigte sich eine schwache Interaktion zwischen Dronedaron und durch OATP transportierte Statine, wie z. B. Rosuvastatin (was einen Anstieg der Rosuvastatin-Exposition um das 1,4-Fache zur Folge hatte).

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

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

- **Calciumantagonisten**

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

- **Immunsuppressiva**

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

- **Orale Kontrazeptiva**

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

*Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden: Betablocker, Antidepressiva*

- **Betablocker**

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

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

- **Antidepressiva**

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

*Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten*

- **Digoxin**

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

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

- **Dabigatran**

Wenn 150 mg Dabigatranetexilat einmal täglich zusammen mit 400 mg Dronedaron zweimal täglich eingenommen wurden, erhöhten sich die  $AUC_{0-24}$  und  $C_{max}$  von Dabigatran um 100 % bzw. 70 %.

Es sind keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten mit Vorhofflimmern verfügbar. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

- Rivaroxaban

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

- Apixaban

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

- Edoxaban

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

#### *Wechselwirkungen mit Warfarin und Losartan (CYP2C9-Substrate)*

- Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten

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

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

- Losartan und andere AIIRA (Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)

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

#### *Wechselwirkungen mit Theophyllin (CYP1A2-Substrat)*

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

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

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

#### *Interaktion mit Omeprazol (CYP2C19-Substrat)*

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

#### *Interaktion mit Clopidogrel*

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

#### *Weitere Informationen*

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

#### Grapefruitsaft (CYP3A4-Inhibitor)

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**



### Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dronedaron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Dronedaron während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dronedaron und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Dronedaron und seine Metaboliten in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien zeigte Dronedaron keine Beeinflussung der Fertilität.

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

In den fünf Studien waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit zweimal täglich Dronedaron 400 mg Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit und Asthenie.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen geordnet.

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

*Tabelle 1: Nebenwirkungen*

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis $<1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Angioödem
<b>Erkrankungen des Nervensys- tems</b>			Geschmacksstö- rung	Geschmacks- verlust
<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis $<1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )
<b>Herzerkrankun- gen</b>	Herzin- suffizienz (siehe unten)	Bradykardie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)		
<b>Gefäßerkran- kungen</b>				Vaskulitis, einschließlich leukozytoklasti- scher Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			interstitielle Lungen- erkrankungen, einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose (siehe unten)	
<b>Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts</b>		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Dyspepsie		
<b>Leber- und Gallenerkran- kungen</b>		vom Normwert abweichende Leberfunktionstests		hepatozelluläre Leberschädi- gungen, einschließlich lebens- bedrohlichen akuten Leberversagens (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</b>		Ausschlag (ein- schließlich generali- siert, makular, ma- kulo-papulös), Juckreiz	Erytheme (ein- schließlich erythematösen Hautausschlags), Ekzeme, Photodermatose, allergische Der- matitis, Dermatitis	

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit, Asthenie		
<b>Untersuchungen</b>	Plasma- kreatinin erhöht*, QTc-Bazett verlängert#			

\*  $\geq 10$  % fünf Tage nach Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4)

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien Österreich,

Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

C01BD07.

#### Wirkmechanismus

Im Tiermodell verhindert Dronedaron Vorhofflimmern oder stellt den normalen Sinusrhythmus, abhängig vom verwendeten Modell, wieder her. Es verhindert in zahlreichen Tiermodellen außerdem ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern. Diese Effekte beruhen

höchstwahrscheinlich auf

den elektrophysiologischen Eigenschaften, die allen vier Vaughan-Williams-Klassen zuzuordnen sind. Dronedaron ist ein Mehrkanalblocker, der den Kaliumstrom hemmt (inklusive IK(ACh), IKur, IKr und IKs) und das Aktionspotenzial des Herzens und die Refraktärzeit (Gruppe III) verlängert. Es hemmt auch den Natrium- (Gruppe Ib) und den Calciumstrom (Gruppe IV). Dronedaron ist ein nicht kompetitiver Antagonist adrenerger Aktivität (Gruppe II).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Verringerung des Risikos von VHF-bedingter Hospitalisierung*

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

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

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

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

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

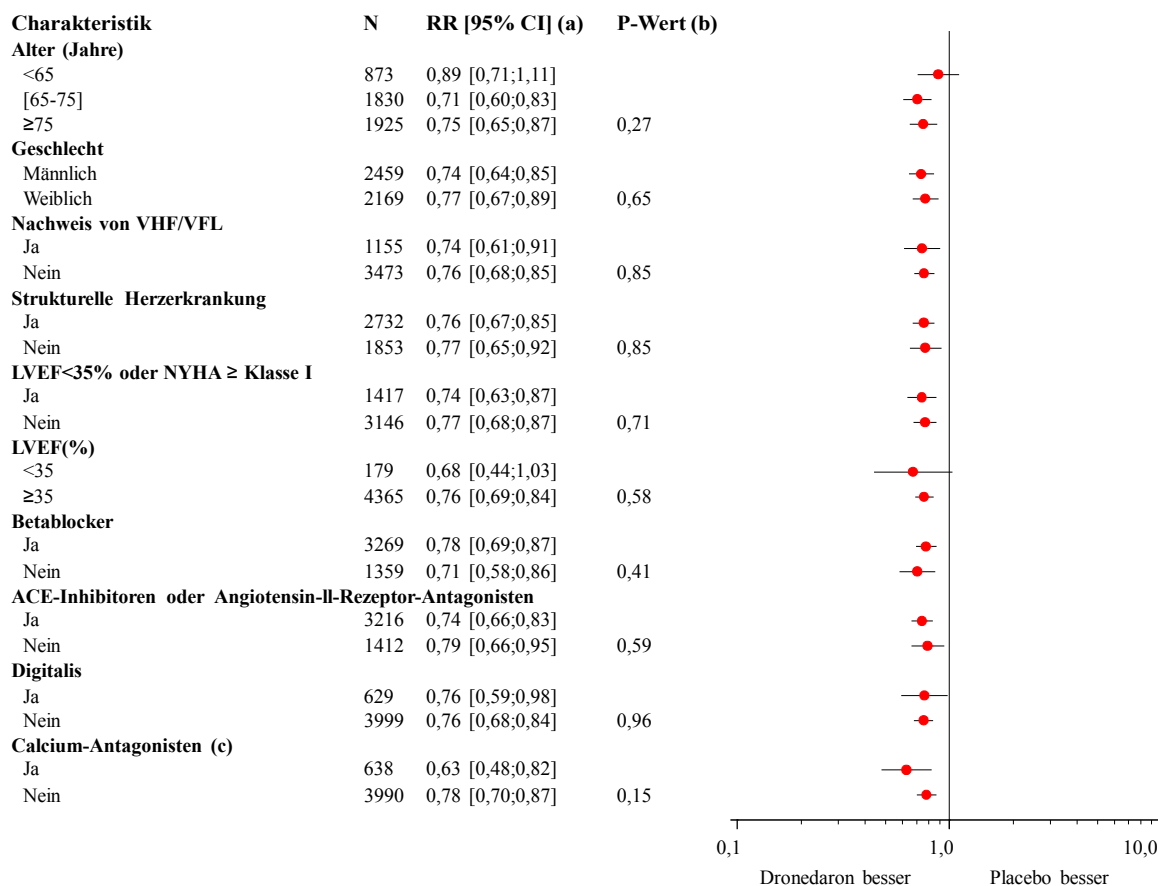
Ein Großteil wies eine Hypertonie (86 %) und eine strukturelle Herzerkrankung (60 %) auf (dies schließt die koronare Herzkrankheit: 30 %, Herzinsuffizienz: 30 %, LVEF  $< 45$  %: 12 % ein). 25 % hatten Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Einschlusses.

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

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

Abbildung 1).

**Abbildung 1:** Schätzer für das relative Risiko (Dronedaron 400 mg zweimal täglich gegen Placebo) für die erste Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen oder Tod jeglicher Ursache, bezogen auf ausgewählte Basischarakteristika mit 95 %-Konfidenzintervallen (CI).



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

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Häufigkeit kardiovaskulärer Hospitalisierung mit einer Risikoreduzierung von 25,5 % ( $p < 0,0001$ ) erzielt. Während der Studie war die Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache vergleichbar zwischen der Dronedaron-Gruppe (116/2.301) und der Placebo-Gruppe (139/2.327).

#### *Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus*

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

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

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

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

In der Dronedaron-Gruppe wurden mehr gastrointestinale Nebenwirkungen, hauptsächlich Diarrhö, beobachtet (12,9 % versus 5,1 %).

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

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

*Patienten mit permanentem Vorhofflimmern*

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Dronedaron wird, mit der Mahlzeit eingenommen, gut resorbiert (mindestens 70 %). Aufgrund des First-Pass-Effekts beträgt jedoch die absolute Bioverfügbarkeit von Dronedaron 15 % (zusammen mit Mahlzeiten eingenommen). Mit der Mahlzeit eingenommen, steigt die Bioverfügbarkeit um einen durchschnittlichen Faktor von 2 bis 4. Nach oraler Gabe mit der Mahlzeit wird die höchste

Plasmakonzentration von Dronedaron und seinem hauptsächlich zirkulierenden, aktiven Metaboliten (N-debutyl-Metabolit) innerhalb von 3 bis 6 Stunden erreicht. Nach wiederholter Gabe von 400 mg zweimal täglich wird der Steady State innerhalb von 4 bis 8 Tagen Behandlungsdauer erreicht und das mittlere Akkumulationsverhältnis von Dronedaron reicht von 2,6 bis 4,5. Der Mittelwert von  $C_{max}$  von Dronedaron beträgt im Steady State 84–147 ng/ml und die Exposition gegenüber dem hauptsächlich zirkulierenden N-debutyl-Metaboliten ist vergleichbar mit jener gegenüber der Ausgangsverbindung. Die Pharmakokinetik von Dronedaron und seines N-debutyl-Metaboliten weicht leicht von der Dosis-Proportionalität ab: Eine Verdopplung der Dosierung ergibt ungefähr eine 2,5- bis 3,0-fache Steigerung hinsichtlich  $C_{max}$  und AUC.

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

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

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

#### Elimination

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

#### Besondere Untersuchungsgruppen

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

#### *Geschlecht*

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

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

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern*

Hypromellose,  
Vorverkleisterte Maisstärke,  
Crospovidon Typ A,  
Lactose-Monohydrat,  
hochdisperses Siliciumdioxid,  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

#### *Tablettenüberzug*

Hypromellose (E 464),  
Macrogol (E 1521),  
Titandioxid (E 171).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.



## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opake PVC/Aluminium- oder opake PVC/PE/PVDC-Aluminium Blisterpackungen

Dronedaron Aristo steht in Packungen mit 20, bzw. 20x1, 40, bzw. 40x1, 50, bzw. 50x1, 60, bzw. 60x1 und 100 bzw. 100x1 Filmtabletten in Blisterpackungen bzw. Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8—10  
13435 Berlin  
Deutschland  
Tel.: + 49 30 71094-4200  
Fax: + 49 30 71094 4250

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z. Nr.: 138913

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

22.05.2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten