



Frankfurt, Juli 2011

**Informationen zu MULTAQ (Dronedaron) in Folge vorläufiger Studienergebnisse, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen**

**Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor!**  
**Sehr geehrte Frau Apothekerin, sehr geehrter Herr Apotheker!**

**Zusammenfassung**

- Eine klinische Studie (PALLAS), die Hochrisikopatienten mit permanentem Vorhofflimmern (VHF) untersucht hat, wurde aufgrund eines häufigeren Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskulär bedingter Tod, Schlaganfall, kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen) bei Patienten, die Dronedaron erhielten, vorzeitig beendet. Die aktuell vorliegenden Daten sind vorläufig. Weitere Empfehlungen zur Anwendung von Dronedaron werden im September veröffentlicht, da die Ergebnisse einen Einfluss auf die Anwendung in der zugelassenen Indikation haben könnten.
- In der Zwischenzeit möchten wir die verordnenden Ärzte an die aktuelle Indikation erinnern: MULTAQ ist angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern (VHF) (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken.
- Zusätzlich möchten wir den verordnenden Ärzten empfehlen, ihre Patienten regelmäßig zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Behandlung innerhalb der zugelassenen Indikationen erfolgt und das Vorhofflimmern auch weiterhin nicht permanent ist oder dass keine anderen Kontraindikationen aufgetreten sind.
- Verordnende Ärzte sollten die Gegenanzeigen und Warnhinweise, die in der Fachinformation genannt sind, beachten. In Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko sind hier insbesondere die folgenden relevant:

- MULTAQ ist kontraindiziert bei Patienten mit Bradykardie < 50 Schläge pro Minute und bei Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand, einschließlich Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz in Ruhe oder bei minimaler Belastung (entsprechend NYHA-Klasse IV oder instabilen Klasse-III-Patienten).
- MULTAQ wird nicht empfohlen bei stabilen Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder mit linksventrikulärer Auswurfleistung (LVEF) < 35 %.
- Wenn sich eine Herzinsuffizienz entwickelt oder verschlechtert, sollte das Aus- oder Absetzen von MULTAQ in Betracht gezogen werden.
- Die INR (,International Normalised Ratio') sollte nach der Initiierung von Dronedaron bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, gemäß deren Angaben in der Fachinformation engmaschig überwacht werden.<sup>1</sup>

Diese Information ist mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt worden.

### **Weitere Informationen zu der laufenden Bewertung**

Die PALLAS-Studie wurde durchgeführt, um den klinischen Nutzen von zweimal täglich 400 mg Dronedaron zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren zu untersuchen.

In PALLAS sind Patienten mit permanentem Vorhofflimmern definiert als Patienten mit seit mindestens 6 Monaten vor Randomisierung bestehendem permanentem Vorhofflimmern / -flattern und mit der Entscheidung von Arzt und Patient, das VHF ohne weitere Maßnahmen zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus weiterbestehen zu lassen. Die Patienten mussten zusätzlich weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen.

Die Studie hatte zwei kombinierte co-primäre Endpunkte:

1. schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, systemische arterielle Embolie, Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod)
2. kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen oder Tod jedweder Ursache.

Am 05. Juli 2011 hat das PALLAS Datenmonitoring-Komitee (Data Monitoring Committee, DMC) die entblindeten Daten überprüft und festgestellt, dass ein signifikant häufigeres Auftreten von Ereignissen in der Dronedaron-Gruppe zu beobachten ist, sowohl für die co-primären Endpunkte als auch für kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte (Hazard Ratio: 1,43; 95% CI: 1,07-1,92), alle Herzinsuffizienz-Ereignisse (Hazard Ratio: 2,53; 95% CI: 1,68-3,82) und Schlaganfälle (Hazard Ratio: 2,44; 95% CI: 1,01-5,87). Auf Basis dieser vorläufigen Daten hat das DMC empfohlen, die PALLAS-Studie zu stoppen und Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen waren, wurden angewiesen, die Studienmedikation umgehend abzusetzen.

---

<sup>1</sup> Diese Empfehlung wird gegenwärtig in die Fachinformation aufgenommen.

Das Nutzen-Risiko-Profil von MULTAQ wird derzeit vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bewertet und weitere Empfehlungen werden im September 2011 veröffentlicht.

### **Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Bitte melden Sie Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die in Verbindung mit der Anwendung von MULTAQ stehen, an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt Georg Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Telefax: 0228/ 207-5207, oder elektronisch über das Internet: BfArM > Pharmakovigilanz > Formulare, oder an den pharmazeutischen Unternehmer (siehe unten) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Telefax: (0180) 222 20 11.

### **Kontaktinformation**

Wenn Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main.

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: (0180) 222 20 10\*

Telefax: (0180) 222 20 11\*

E-Mail: [medinfo.de@sanofi-aventis.com](mailto:medinfo.de@sanofi-aventis.com)

\*0,06 €/Anruf dt. Festnetz; Mobilfunkpreise max. 0,42 €/min.

Die aktuelle Fachinformation ist diesem Schreiben beigelegt.

Mit freundlichen Grüßen,

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Dr. Heinz Riederer

ppa. Dr. B. Müller-Jakic

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

MULTAQ® 400 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Tablette enthält 400 mg Dronedaron (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil:

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

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

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

MULTAQ ist angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern (VHF) (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit MULTAQ kann ambulant begonnen werden.

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 MULTAQ 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.

Vor der Anwendung von MULTAQ muss die Behandlung mit Klasse-I oder -III-Antiarhythmika (wie z. B. Flecainid, Propafenon, Chinidin, Disopyramid, Dofetilid, Sotalol, Amiodaron) abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von MULTAQ bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit war bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar. 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

MULTAQ 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

MULTAQ 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).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades oder Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Verwendung eines Herzschrittmachers),
- Bradykardie <50 Schläge pro Minute (spm),
- Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand, einschließlich Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz in Ruhe oder bei minimaler Belastung (entsprechend NYHA-Klasse IV oder instabilen Klasse-III-Patienten),
- gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Teliithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5),
- Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen können, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepriidil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Klasse-I- und -III-Antiarhythmika (siehe Abschnitt 4.5),
- QTc-Bazett-Intervall ≥500 Millisekunden,
- schwere Leberfunktionsstörung,
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl <30 ml/min).

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

Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder LVEF <35 %

Wegen der ungeklärten Ergebnisse der ANDROMEDA-Studie ist die Anwendung von Dronedaron bei instabilen Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III und bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

Wegen begrenzter Erfahrung bei stabilen Patienten mit kürzlich (vor 1 bis 3 Monaten) aufgetretener Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder mit linksventrikulärer Auswurfleistung (LVEF) <35 % wird die Verwendung von MULTAQ nicht empfohlen.

Patienten mit einer neu auftretenden oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz während der Behandlung

Die Anwendung von MULTAQ bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV oder instabiler Klasse III ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen Spontanberichte über ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz während der Behandlung mit MULTAQ vor.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Zeichen einer Verschlechterung oder Sympto-

me einer Herzinsuffizienz entwickeln oder wahrnehmen, wie z. B. Gewichtszunahme, periphere Ödeme oder zunehmende Kurzatmigkeit.

Wenn sich eine Herzinsuffizienz entwickelt oder verschlechtert, sollte das Aus- oder Absetzen von MULTAQ in Betracht gezogen werden.

Leberschädigungen

Nach der Markteinführung wurden bei mit MULTAQ behandelten Patienten Fälle von hepatozellulären Leberschädigungen berichtet, einschließlich lebensbedrohlichen akuten Leberversagens.

Es sollten Leberfunktionstests vor dem Beginn der Behandlung mit Dronedaron durchgeführt und anschließend monatlich über einen Zeitraum von sechs Monaten, im Monat 9 und 12 der Behandlung und danach in periodischen Abständen wiederholt werden.

Wenn der Alanin-Aminotransferase- bzw. Glutamat-Pyruvat-Transaminase-(ALT- bzw. GPT-)Wert auf das ≥3-Fache des oberen Normalwertes ansteigt, sollte der Wert innerhalb von 48 bis 72 Stunden noch einmal kontrolliert werden. Wenn sich der ALT-(GPT-)Wert bestätigt (≥3-Fache des oberen Normalwertes), sollte Dronedaron abgesetzt werden. Es sollten geeignete weitere Untersuchungen und eine engmaschige Überwachung der Patienten bis zur Normalisierung des ALT-(GPT-)Wertes durchgeführt werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Symptomen, die auf eine mögliche Leberschädigung hinweisen (wie z. B. das Auftreten anhaltender Oberbauchbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunkler Urin oder Juckreiz), sofort den Arzt zu kontaktieren.

Überwachung des Plasmakreatininanstiegs

Es wird empfohlen, sieben Tage nach Behandlungsbeginn mit Dronedaron den Plasmakreatininwert zu messen. Eine Zunahme des Plasmakreatininwertes bei Gabe von Dronedaron 400 mg zweimal täglich wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten beobachtet. Diese Zunahme tritt bald nach Behandlungsbeginn auf und erreicht ein Plateau nach sieben Tagen. Falls ein Anstieg des Plasmakreatinins beobachtet wird, sollte dieser Wert als neuer Referenzwert genommen werden, da dies bei Dronedaron erwartungsgemäß erfolgt.

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

MULTAQ ist bei Patienten mit CrCl <30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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).

#### Patienten mit Galactose-Intoleranz

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

#### Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Starke CYP 3A4-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.

Der Einsatz von Dronedaron bei Patienten, die Digoxin erhalten, bewirkt eine Zunahme der Digoxin-Konzentration im Plasma mit Symptomen und Zeichen von Digoxin-Toxizität. 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 atrioventrikulären Knoten 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.

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Grapefruitsaftgetränke während der Einnahme von Dronedaron zu vermeiden.

#### Dabigatran

Dronedaron erhöht die Exposition gegenüber Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5). Es sind keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten mit Vorhofflimmern verfügbar. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

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

Dronedaron wird hauptsächlich durch CYP 3A4 metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Somit haben Inhibitoren und Induktoren von CYP 3A4 das Potenzial, mit Dronedaron zu interagieren. Dronedaron ist ein moderater Inhibitor von CYP 3A4, ein schwacher Inhibitor von CYP 2D6 und ein starker Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp). Dronedaron hat daher das Potenzial, mit Arzneimitteln zu interagieren, die Substrate von P-gp, CYP 3A4 und CYP 2D6 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, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 und CYP 2B6 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, Bepidil, trizyklische Antidepressiva, bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin), Terfenadin und Klasse-I- und -III-Antiarhythmika, 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 MULTAQ

##### **Starke CYP 3A4-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 CYP 3A4-Inhibitoren, wie z. B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Ritonavir, Telithromycin, Clarithromycin oder Nefazodon, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### **Moderate/schwache CYP 3A4-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 CYP 3A4. 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 CYP 3A4-Inhibitoren**

Andere moderate CYP 3A4-Inhibitoren erhöhen vermutlich ebenso die Exposition gegenüber Dronedaron.

##### **CYP 3A4-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 CYP 3A4-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 Stoffwechselung des aktiven Metaboliten von Dronedaron beigetragen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Auswirkungen von MULTAQ auf andere Arzneimittel

##### **Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP 3A4 metabolisiert werden**

###### ● Statine

Dronedaron kann die Exposition gegenüber Statinen, die Substrate von CYP 3A4 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 Atorva-

statin-Exposition im Mittel um das 1,7-Fache führte). Klinische Studien, in denen Dronedaron zusammen mit Statinen, die über CYP 3A4 metabolisiert werden, gegeben wurde, ergaben keinen Hinweis auf Sicherheitsbedenken.

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).

Da hohe Statindosen das Risiko einer Myopathie erhöhen, sollte die gleichzeitige Therapie mit Statinen mit Vorsicht durchgeführt werden. 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).

● **Sirolimus, Tacrolimus**

Dronedaron kann die Plasmakonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus 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 CYP 2D6 metabolisiert werden: Betablocker, Antidepressiva**

● **Betablocker**

Dronedaron kann die Exposition gegenüber Betablockern erhöhen, die durch CYP 2D6 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 CYP 2D6-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 CYP 2D6 beim Menschen ist, ist von einem

begrenzten Einfluss auf Antidepressiva, die über CYP 2D6 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 sind 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<sub>0-24</sub> und C<sub>max</sub> von Dabigatran um 100 % bzw. 70 %.

Es sind keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten mit Vorhofflimmern verfügbar. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**Wechselwirkungen mit Warfarin und Losartan (CYP 2C9-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 Antikoagulantien einnehmen, von klinisch signifikanten INR-Erhöhungen (≥5) im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach der Initiierung von Dronedaron berichtet. Daher sollte die INR bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, gemäß deren Angaben in der Fachinformation engmaschig überwacht werden.

● **Losartan und andere 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 (CYP 1A2-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 (CYP 2C19-Substrat)**

Dronedaron beeinflusst nicht die Pharmakokinetik von Omeprazol, einem CYP 2C19-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 (CYP 3A4-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**

**Fertilität**

In tierexperimentellen Studien zeigte Dronedaron keine Beeinflussung der Fertilität.

**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 MULTAQ 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 MULTAQ verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit MULTAQ zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

**4.8 Nebenwirkungen**

**a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Das Sicherheitsprofil von Dronedaron 400 mg zweimal täglich bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) oder Vorhofflattern (VFL) basiert auf fünf placebokontrollierten

Tabelle 1: Arzneimittelnebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			Geschmacksstörung	Geschmacksverlust
<b>Herzerkrankungen</b>	Herzinsuffizienz (siehe Seite 4, Unterabschnitt c.)	Bradykardie		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Dyspepsie		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		vom Normwert abweichende Leberfunktions-tests		hepatozelluläre Leberschädigungen, einschließlich lebensbedrohlichen akuten Leberversagens (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag (einschließlich generalisiert, makular, makulopapulös), Juckreiz	Erytheme (einschließlich Erytheme und erythematösen Hautausschlags), Ekzeme, Photodermatose, allergische Dermatitis, Dermatitis	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit, Asthenie		
<b>Untersuchungen</b>	Plasmakreatinin erhöht*, QTc-Bazett verlängert#			

\* ≥ 10 % fünf Tage nach Behandlungsbeginn.  
# > 450 ms bei Männern, > 470 ms bei Frauen.

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.

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 MULTAQ 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.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen von zweimal täglich Dronedaron 400 mg bei VHF- oder VFL-Patienten, geordnet nach den Systemorganklassen und nach abnehmender Häufigkeit.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

**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: Antiarrhythmika, 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-Gruppen zuzuordnen sind. Dronedaron ist ein Mehrkanalblocker, der den Kaliumstrom hemmt (inklusive I<sub>K(ACh)</sub>, I<sub>Kur</sub>, I<sub>Kr</sub> und I<sub>Ks</sub>) 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 Eigenschaften

In Tiermodellen reduziert Dronedaron die Herzfrequenz. Es verlängert die Wenckebach-Periodizität 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 alphaadrenerge Blutdruckreaktion auf Epinephrin und die Beta-1- und Beta-2-Antwort auf Isoproterenol.

**Klinische Daten**

**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  $< 0,40$ ) 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 %).

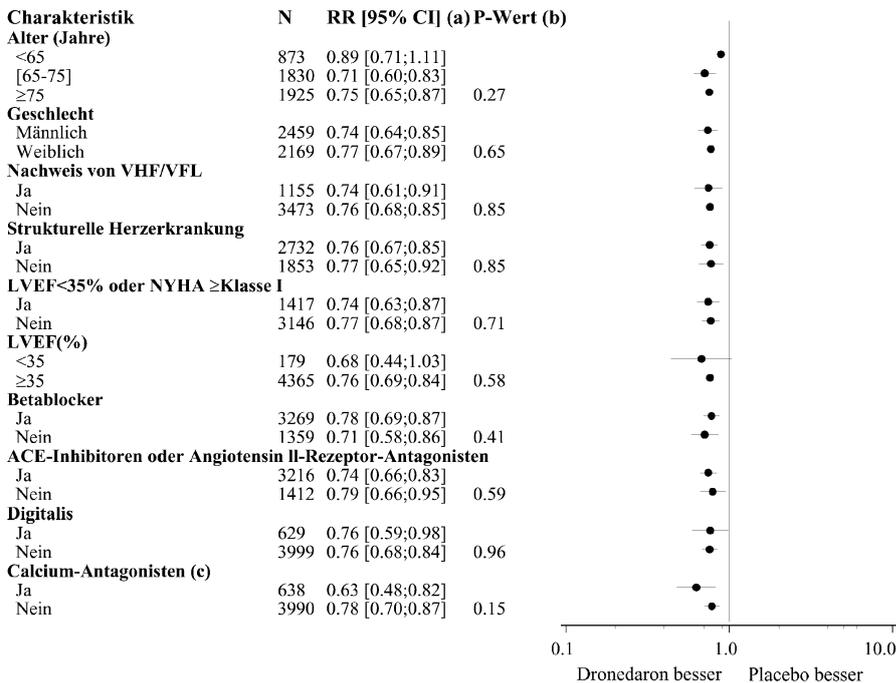
Ein Großteil wies eine Hypertonie (86 %) und eine strukturelle Herzerkrankung (60 %) auf (dies schließt die koronare Herzerkrankung: 30 %, Herzinsuffizienz: 30 %, LVEF  $< 45$  %: 12 % ein). 25 % hatten Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Einschlusses.

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).

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

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.

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 Herzerkrankun-

gen (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. 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 Amio-

daron-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 eine 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 %).

#### Kontrolle der ventrikulären Herzfrequenz

In der ERATO-Studie, einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie über 6 Monate, wurden 174 Patienten mit symptomatischem, permanentem VHF (über 6 Monate andauernd) randomisiert und entweder mit Dronedaron 400 mg zweimal täglich (85 Patienten) oder Placebo (89 Patienten), zusätzlich zur konventionellen Therapie, behandelt. Das Alter der Patienten lag zwischen 31 und 86 Jahren, die Mehrzahl waren Kaukasier (99 %) und männliche Patienten (70 %). Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Hypertonie (49 %) und strukturelle Herzerkrankung (39 %).

An Tag 14 verringerte Dronedaron die mittlere ventrikuläre Frequenz im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt war unabhängig von den Basisbehandlungen zur Kontrolle der Herzfrequenz und blieb über 4 Monate nach Behandlungsbeginn mit einer mittleren Abnahme um 8,8 spm (Schläge pro Minute) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung bestehen ( $p < 0,0001$ ). Unter der Einnahme von Betablockern, Digitalis und Calciumantagonisten mit einem Herzfrequenzsenkenden Effekt betrug die mittlere Abnahme der ventrikulären Frequenz und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall 14,9 spm [-20; -10], 11,5 spm [-17; -6,4] und 5,05 spm [-11; 0,92].

Eine Abnahme der ventrikulären Frequenz wurde auch während maximaler Belastung am Tag 14 beobachtet (-24,5 spm,  $p < 0,0001$ ).

In den gepoolten Daten von EURIDIS und ADONIS hatten Patienten unter der Behandlung mit zweimal täglich Dronedaron 400 mg eine geringere mittlere ventrikuläre Frequenz zum Zeitpunkt des ersten Wiederauftretens (103,4 spm) im Vergleich zu den Placebopatienten (117,1 spm) (TTEM-Methode,  $p < 0,0001$ ).

#### 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. 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).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

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.

### Distribution

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.

### Metabolisierung

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 i. v. Gabe variiert die Plasmaclearance von Dronedaron von 130 bis 150 l/h. Die terminale Eliminationshalbwertszeit 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 (E 464),  
Maisstärke,  
Crospovidon (E 1202),  
Poloxamer 407,  
Lactose-Monohydrat,  
hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur.),  
Magnesiumstearat (E 572).

*Überzug/Politur der Tabletten:*

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 20, 50 und 60 Filmtabletten in opaken Blisterpackungen aus PVC/Aluminium.
- 100 x 1 Filmtabletten in opaken Einzeldosis-Blisterpackungen aus PVC/Aluminium.

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 entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/591/001 – Faltschachtel mit 20 Filmtabletten  
EU/1/09/591/002 – Faltschachtel mit 50 Filmtabletten

EU/1/09/591/003 – Faltschachtel mit 60 Filmtabletten

EU/1/09/591/004 – Faltschachtel mit 100 x 1 Filmtablette

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. November 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Der Inhalt dieser Fachinformation entspricht den Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) vom 19.05.2011 und 23.06.2011.

Die entsprechenden Entscheidungen der Europäischen Kommission werden in Kürze erwartet.

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

## VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

### In Deutschland erhältliche Packungsgrößen:

OP mit 20 Filmtabletten  
OP mit 50 Filmtabletten  
OP mit 100 x 1 Filmtabletten  
KP

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10\*  
Telefax: (01 80) 2 22 20 11\*  
E-Mail: [medinfo.de@sanofi-aventis.com](mailto:medinfo.de@sanofi-aventis.com)

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin