



Frankfurt, September 2011

## **Information über eine Einschränkung der Anwendung von Multaq (Dronedaron)**

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

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

### **Zusammenfassung**

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel Agentur hat seine Bewertung der Nutzen und der Risiken einer Behandlung mit MULTAQ beendet. Daraufhin wird die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für MULTAQ geändert, um die folgenden Einschränkungen der Anwendung, Kontraindikationen und Warnhinweise aufzunehmen:

- MULTAQ ist nun ausschließlich angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF) zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion.
- Aufgrund des Sicherheitsprofils sollte MULTAQ nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden. Die Behandlung mit MULTAQ sollte nur unter der Aufsicht eines Spezialisten begonnen und überwacht werden.
- MULTAQ ist kontraindiziert bei Patienten mit:
  - hämodynamisch instabilem Zustand,
  - in der Vorgeschichte aufgetretener oder aktuell bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion,
  - permanentem VHF (VHF Dauer von  $\geq 6$  Monaten oder unbekannter Dauer) und wenn vom Arzt Versuche zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen werden,
  - Leber- und Lungentoxizität im Zusammenhang mit einer vorherigen Anwendung von Amiodaron.

- Patienten, die MULTAQ einnehmen, sollten sorgfältig während der Behandlung überwacht werden durch reguläre Überprüfung der Herz-, Leber- und Lungenfunktion (siehe unter „weitere Informationen“).
- Wenn Patienten eine der Erkrankungen entwickeln, die zu einer Kontraindikation führen (siehe Fachinformation), sollte die Behandlung mit MULTAQ beendet werden.
- Bei Patienten, die derzeit MULTAQ (Dronedaron) einnehmen, sollte die Behandlung zum nächsten Routinetermin überprüft werden, um sicher zu gehen, dass unter Berücksichtigung der geänderten Verschreibungshinweise die Behandlung mit MULTAQ fortgesetzt werden kann.

Diese Information ist mit der Europäischen Arzneimittel Agentur und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte abgestimmt worden.

### **Weitere Informationen**

Der CHMP hatte die Überprüfung der Risiken und Nutzen bei der Behandlung mit MULTAQ nach Fällen von Leberschädigungen begonnen. Darunter waren zwei Fälle von Leberversagen mit erforderlicher Lebertransplantation, die in Verbindung mit der Gabe von Dronedaron berichtet worden waren. Die Überprüfung wurde auf kardiovaskuläre Sicherheitsaspekte infolge der vorzeitigen Beendigung der PALLAS Studie und nach Fallberichten von Lungenschädigungen auf Sicherheitsaspekte der Lunge erweitert.

Die PALLAS Studie wurde durchgeführt, um den klinischen Nutzen von Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren zu untersuchen. Die Studie wurde aufgrund eines signifikant häufigeren Auftretens von kardiovaskulär bedingtem Tod als auch kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung und Schlaganfall in der Dronedaron-Gruppe vorzeitig beendet.

Der CHMP bestätigte, dass auch weiterhin der Nutzen der Behandlung in einer begrenzten Patientengruppe unter einer strengen Überwachung die Risiken überwiegt.

Verordnende Ärzte sollten sich eng an der Fachinformation orientieren hinsichtlich der Gegenanzeigen und Warnhinweise und insbesondere auf die Möglichkeit von Wechselwirkungen und auf erforderliche Dosisanpassungen achten, wenn MULTAQ mit anderen Arzneimitteln einschließlich Antikoagulantien und Digoxin angewendet wird.

Verordnende Ärzte sollten auch die folgenden neuen Anforderungen an die Überwachung zur sicheren Anwendung von MULTAQ berücksichtigen:

#### Überwachung der Herzfunktion

- Regelmäßige Untersuchungen des Herzens einschließlich eines EKGs sollten zumindest alle 6 Monate bei Patienten, die MULTAQ erhalten, durchgeführt werden. Das Absetzen von MULTAQ sollte bei Patienten mit Wiederauftreten von VHF erwogen werden.
- Wenn Patienten ein permanentes VHF entwickeln, sollte die Behandlung mit MULTAQ beendet werden.

- Die Patienten sollten sorgfältig auf Symptome einer Herzinsuffizienz während der MULTAQ Behandlung untersucht werden.
- Patienten sollten entsprechend der 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.

#### Überwachung der Leberfunktion

Leberfunktionstests sollten vor dem Beginn der Behandlung mit Dronedaron durchgeführt und anschließend nach einer Woche sowie 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.

#### Überwachung der Nierenfunktion

Plasmakreatininwerte sollten vor und 7 Tage nach Behandlungsbeginn mit Dronedaron bestimmt werden.

#### Überwachung der Lungenfunktion

Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose wurden in Verbindung mit MULTAQ berichtet. Das Auftreten von Atemnot oder nicht produktivem Husten kann mit einer Lungentoxizität im Zusammenhang stehen. Wenn der Verdacht einer Lungentoxizität während der Behandlung besteht, sollten die erforderlichen Lungenuntersuchungen erwogen werden, und wenn sich eine Lungentoxizität bestätigt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, sobald neue Herz- oder Lungensymptome oder Zeichen einer Leberschädigung auftreten.

Zur vollständigen Information über alle Änderungen, lesen Sie bitte die beigelegte geänderte Fachinformation. Die Änderungen entsprechend den Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) sind markiert. Die entsprechende Entscheidung der Europäischen Kommission wird in Kürze erwartet.

Aktualisierte Schulungsunterlagen werden, sobald verfügbar, zur Verfügung gestellt.

#### **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.

Mit freundlichen Grüßen,

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



ppa. Prof. Dr. med. W. Dieter Paar



ppa. Dr. Barbara 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).  
Weiße, längliche Tablette mit eingraviertem Doppelwellenzeichen auf der einen Seite und dem Code „4142“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

MULTAQ sollte nicht bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder bei Patienten mit bestehender oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzinsuffizienz angewendet werden.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

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-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 MULTAQ. 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).

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 Patienten, die nicht an anderen kardiovaskulären Erkrankungen leiden, vergleichbar mit jüngeren Patienten. Vorsicht ist erforderlich bei Patienten ≥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  
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, kompletter Schenkelblock, distaler Block, Sinusknotendysfunktion, Vorhofüberleitungsstörungen oder Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Verwendung eines Herzschrittmachers),
- Bradykardie <50 Schläge pro Minute (spm),
- permanentes VHF mit einer Dauer des VHF von ≥6 Monaten (oder unbekannter Dauer) und wenn vom Arzt Versuche zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen werden.
- Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand,
- in der Vorgeschichte oder aktuell bestehende Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion.
- Patienten mit leber- und lungentoxischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer vorherigen Anwendung von Amiodaron.
- gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom-P450-(CYP)-3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5),
- Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen können, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale

Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika (siehe Abschnitt 4.5),

- QTc-Bazett-Intervall ≥500 Millisekunden,
- schwere Leberfunktionsstörung,
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl <30 ml/min).

**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 auftreten. Eine Überwachung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, wie z. B. Digoxin und Antikoagulantien, 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 MULTAQ erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, regelmäßig EKGs durchzuführen, zumindest alle 6 Monate. Wenn mit MULTAQ behandelte Patienten ein permanentes VHF entwickeln, sollte die Behandlung mit MULTAQ beendet werden.

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

MULTAQ 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 Neuaufreten oder eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz während der Behandlung mit MULTAQ 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 MULTAQ abgesetzt werden.

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

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

Im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung wurden Fälle eines höheren Anstiegs des Plasmakreatininwertes nach der Initiierung von Dronedaron berichtet. In einigen Fällen wurde ein erhöhter Harnstoff-Stickstoff-Wert im Blut gemessen. In den meisten Fällen war dieser Effekt nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

## Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

MULTAQ ist bei Patienten mit  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## Elektrolytverschiebung

Da Antiarrhythmika bei Patienten mit Hypokaliämie unwirksam oder arrhythmogen sein können, sollte jeder Kalium- und 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 Elektrolystörungen 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 der 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.

## Dabigatran

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

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.

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, Grapefruitsaftgetränke während der Einnahme von Dronedaron zu vermeiden.

## 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.

## **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, Bepri-

dil, 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 Verstoffwechslung 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 Atorvastatin-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 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 AIIIRA (Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)  
Es wurde keine Wechselwirkung zwischen Dronedaron und Losartan beobachtet und es wird auch keine mit anderen AIIIRA 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 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 auf Seite 5 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 ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

### c. 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 interstiitiellen Lungenerkrankungen, einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose, gemeldet (Häufigkeit nicht bekannt). Mehrere Patienten waren vorher mit Amiodaron behandelt worden (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-Klassen zuzuordnen sind. Dronedaron ist ein Mehrkanalblocker, der den Kaliumstrom hemmt (inklusive  $I_{K(ACh)}$ ,  $I_{Kur}$ ,  $I_{Kr}$  und  $I_{Ks}$ ) 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-Periode und AH-, PQ- und QT-Intervalle ohne merklichen Effekt oder nur mit schwacher Zunahme der QTc-Intervalle und



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 der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			interstitielle Lungenerkrankungen, einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose (siehe Seite 4, Unterabschnitt c.)	
<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.

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 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 ≥ 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 Vor-

hofflimmern zum Zeitpunkt des Einschusses.

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 auf Seite 6).

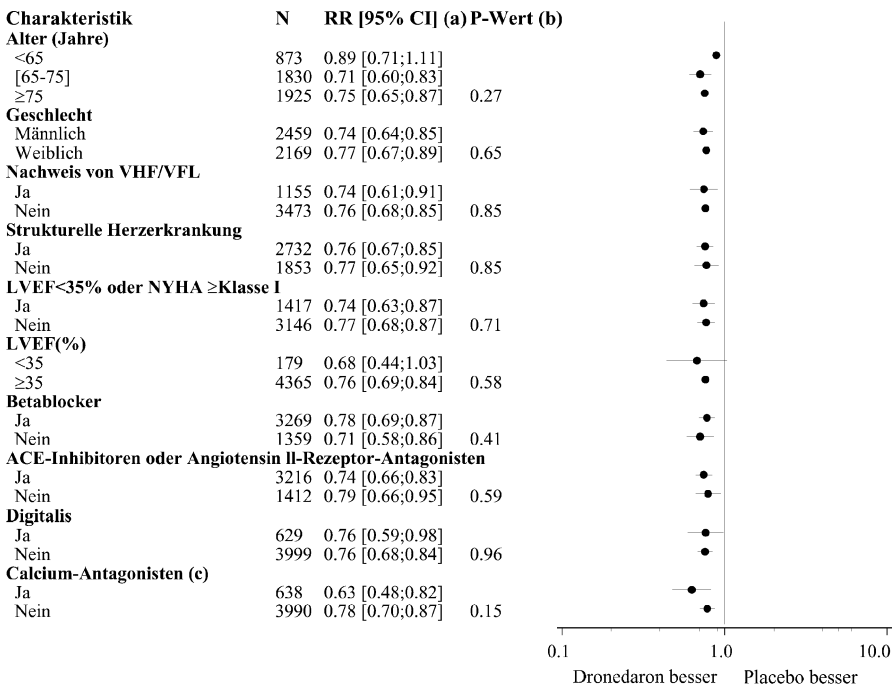
Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Häufigkeit kardiovaskulärer Hospitalisierung mit einer Risikoreduzierung von 25,5 % (p < 0,0001) erzielt.

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, Beta-

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.

blockern, 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. Die Inzidenz des primären Wirksamkeitseindpunktes, definiert als erstes Wiederauftreten von VHF oder vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit nach 12 Monaten, war 75 % in der Dronedaron-Gruppe und 59 % in der Amiodaron-Gruppe (Hazard Ratio = 1,59, Log-Rank p-Wert < 0,0001). VHF trat bei 63,5 % im Vergleich zu 42 % der Fälle auf. Wiederauftretendes VHF (inklusive fehlender Konversion) kam in der Dronedaron-Gruppe häufiger vor, während vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation wegen Unverträglichkeit in der Amiodaron-Gruppe häufiger auftrat. Die Inzidenz des Haupt-Sicherheitsendpunktes, definiert als das Auftreten von Nebenwirkungen an Schilddrüse, Leber, Lunge, Nerven, Haut, Augen oder Gastrointestinaltrakt oder vorzeitiges Absetzen der Studienmedikation wegen jedweder Nebenwirkungen, wurde in der Dronedaron-Gruppe um 20 % im Vergleich zur Amiodaron-Gruppe reduziert (p = 0,129). Diese Reduktion wurde durch ein signifikant geringeres Auftreten von Ereignissen an Schilddrüse und Nervensystem und einen Trend zu weniger Ereignissen an Haut und Auge sowie durch weniger

vorzeitige Behandlungsabbrüche im Vergleich zur Amiodaron-Gruppe bedingt. In der Dronedaron-Gruppe wurden mehr gastrointestinale Nebenwirkungen, hauptsächlich Diarrhö, beobachtet (12,9 % versus 5,1 %).

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### 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<sub>max</sub> 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 Droneda-

ron 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 22.09.2011. Die entsprechende Entscheidung der Europäischen Kommission wird in Kürze erwartet.

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

### VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

# MULTAQ® 400 mg Filmtabletten

sanofi aventis

**In Deutschland erhältliche Packungsgrößen:**

OP mit 20 Filmtabletten  
OP mit 50 Filmtabletten  
OP mit 100 × 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

---

\*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