

 21. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dronedaron "Aristo", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 31190

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dronedaron "Aristo"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 400 mg dronedaron (som hydrochlorid)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 108,92 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Hvide, aflange tabletter, med dimensionen 17,6 × 8,1 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dronedaron "Aristo" er indiceret til opretholdelse af sinusrytme hos voksne, klinisk stabile patienter med paroksystisk eller persisterende atrieflimren (AF) efter vellykket kardiovertering. På grund af sikkerhedsprofilen (se pkt. 4.3 og 4.4) bør Dronedaron "Aristo" kun ordineres, når alternative behandlingsmuligheder er overvejet.

Dronedaron "Aristo" må ikke gives til patienter med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel eller til patienter med eksisterende eller tidligere episoder af hjerteinsufficiens.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør kun initieres og monitoreres under supervision af en specialist (se pkt. 4.4). Behandling med Dronedaron "Aristo" kan påbegyndes hos ambulante patienter.

Antiarytmika af klasse I eller III (såsom flecainid, propafenon, quinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron) skal seponeres, inden behandling med Dronedaron "Aristo" påbegyndes.

Der foreligger begrænset dokumentation om optimal timing af skift fra amiodaron til Dronedaron "Aristo". Der bør tages hensyn til, at amiodaron kan have en lang virkningsvarighed efter seponering på grund af dets lange halveringstid. Hvis der planlægges et skift, skal det ske under supervision af en specialist (se pkt. 4.3 og 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis er 400 mg to gange daglig hos voksne. Denne dosis bør tages som

• en tablet i forbindelse med et morgenmåltid og

• en tablet i forbindelse med et aftensmåltid.

Dronedaron "Aristo" bør ikke tages sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

Hvis en dosis ikke indtages, skal patienten tage den næste dosis som planlagt og ikke fordoble dosis.

Pædiatrisk population

Dronedarons sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen tilgængelig data.

Ældre

Effekt og sikkerhed var sammenlignelige hos ældre patienter, der ikke led af andre kardiovaskulære sygdomme, og hos yngre patienter. Forsigtighed er påkrævet hos patienter ≥75 år, hvis der foreligger komorbiditeter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1). Dosisjustering anses ikke for nødvendig, selvom et farmakokinetisk studie udført med raske individer viste øget plasmakoncentration hos ældre kvinder (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dronedaron er kontraindiceret hos patienter med alvorlig leverinsufficiens på grund af mangel på dokumentation (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dronedaron er kontraindiceret hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendigt hos andre patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Oral anvendelse.

Det anbefales at synke tabletten hel med et glas vand i forbindelse med et måltid. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* 2. eller 3. grads atrioventrikulær blok, komplet grenblok, distalt blok, sinusknudedysfunktion, ledningsdefekt i atrier eller syg sinus-syndrom (gælder ikke ved brug i forbindelse med fungerende pacemaker).
* Bradykardi <50 slag pr. minut.
* Permanent AF med en varighed af AF på ≥6 måneder (eller ukendt varighed) og forsøg på at genetablere sinusrytmen ikke længere overvejes af lægen.
* Ustabil hæmodynamisk tilstand.
* Anamnese med hjerteinsufficiens eller systolisk dysfunktion af venstre ventrikel.
* Patienter med lever- og lungetoksicitet relateret til tidligere anvendelse af amiodaron.
* Co-administration med potente P 450 (CYP) 3A4-inhibitorer såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telithromycin, clarithromycin, nefazodon og ritonavir (se pkt. 4.5).
* Lægemidler, der inducerer torsades de pointes såsom phenothiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliske antidepressiva, terfenadin og visse orale makrolider såsom erythromycin, antiarytmika af klasse I og III (se pkt. 4.5).
* QTc-interval (Bazett-korrigeret) ≥500 millisekunder.
* Alvorligt nedsat leverfunktion.
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min.).
* Co-administration med dabigatran.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Omhyggelig monitorering under dronedaron-behandling anbefales med jævnlig vurdering af hjerte-, lever- og lungefunktion (se nedenfor). Dersom AF opstår igen, bør seponering af dronedaron overvejes.

Dronedaron bør seponeres, hvis patienten udvikler nogle af de kontraindicerede tilstande i pkt. 4.3. Monitorering af samtidigt administrerede lægemidler såsom digoxin og antikoagulantia er påkrævet.

Patienter, der udvikler permanent AF under behandlingen

Et klinisk studie med patienter med permanent AF (AF-varighed mindst 6 måneder) og kardiovaskulære risikofaktorer blev stoppet før tid på grund af øget forekomst af kardiovaskulær død, apopleksi og hjerteinsufficiens hos de patienter, der fik dronedaron (se pkt. 5.1). Det anbefales at tage EKG løbende, mindst hver 6. måned. Hvis patienter, der behandles med dronedaron, udvikler permanent AF, skal Dronedaron "Aristo" seponeres.

Patienter med en anamnese med hjerteinsufficiens eller systolisk dysfunktion af venstre ventrikel

Dronedaron "Aristo" er kontraindiceret hos patienter i ustabil hæmodynamisk tilstand og med en anamnese eller nuværende hjerteinsufficiens eller systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (se pkt. 4.3).

Patienterne bør nøje evalueres for symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Der er spontant indrapporteret tilfælde af nyopstået eller forværret hjerteinsufficiens under behandling med dronedaron. Patienterne skal informeres om at kontakte en læge, hvis de udvikler eller oplever tegn eller symptomer på hjerteinsufficiens, såsom vægtøgning, behandlingsrelateret ødem eller forværret dyspnø. Hvis hjerteinsufficiens udvikles, skal Dronedaron "Aristo" seponeres.

Patienterne skal følges for udvikling af systolisk dysfunktion af venstre ventrikel under behandlingen. Hvis der udvikles systolisk dysfunktion af venstre ventrikel, skal Dronedaron "Aristo" seponeres.

Patienter med koronararteriesygdom

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med koronararteriesygdom.

Ældre

Der skal udvises forsigtighed hos ældre patienter ≥75 år med multiple komorbiditeter (se pkt. 4.2 og 5.1).

Leverskader

Efter markedsføring er der indberettet hepatocellulære leverskader, herunder livstruende akut leversvigt, hos patienter i behandling med dronedaron. Der bør udføres leverfunktionstest før behandling med dronedaron påbegyndes, en uge og en måned efter initiering af behandlingen og derefter hver måned i 6 måneder, i måned 9. og 12. og periodisk derefter.

Hvis alanin aminotransferase (ALAT)-niveauet stiger til ≥3 × den øvre grænse af referenceintervallet (ULN), skal ALAT-niveauet måles på ny inden for 48 til 72 timer. Hvis det bekræftes, at ALAT-niveauet er ≥3 × ULN, skal behandlingen med dronedaron seponeres. Der skal udføres relevante undersøgelser og tæt observation af patienten, indtil ALAT er normaliseret.

Patienterne skal informeres om omgående at rapportere alle symptomer på potentielle leverskader (så som vedvarende, nyopståede abdominalsmerter, anoreksi, kvalme, opkastning, feber, utilpashed, træthed, gulsot, mørkfarvning af urin eller kløe) til deres læge.

Håndtering af stigning i plasmakreatinin

En stigning i plasmakreatinin (gennemsnitlig stigning 10 μmol/L) er blevet observeret ved anvendelse af dronedaron 400 mg to gange daglig hos raske frivillige personer og hos patienter. Denne stigning forekommer hos de fleste patienter tidligt efter opstart af behandlingen og når et plateau efter 7 dage. Det anbefales at måle plasmakreatinin­værdierne før og 7 dage efter initiering af dronedaron. Hvis der observeres en stigning i kreatinin, skal serumkreatinin måles efter yderligere 7 dage. Hvis der ikke observeres yderligere stigning i kreatinin, skal denne værdi bruges som ny baseline (reference), idet dette kan forventes ved behandling med dronedaron. Hvis serumkreatinin fortsætter med at stige, bør det overvejes at undersøge dette nærmere og at seponere behandlingen. Stigning i kreatinin bør ikke nødvendigvis føre til seponering af ACE-hæmmere eller angiotensin II- receptorantagonister (AIIRAer).

Større kreatininstigninger efter initiering af dronedaron er blevet rapporteret efter markedsføring. I visse tilfælde rapporteredes også forhøjet blod urea nitrogen sandsynligvis pga. hypoperfusion sekundært til udvikling af hjerteinsufficiens (præ-renal azotæmi). I sådanne tilfælde skal dronedaron seponeres (se pkt. 4.3 og 4.4). Det anbefales at monitorere nyrefunktionen regelmæssigt og overveje yderligere undersøgelser hvis nødvendigt.

Elektrolytforstyrrelser

Da antiarytmiske lægemidler kan være ineffektive eller kan medføre arytmier hos patienter med hypokaliæmi, bør enhver kalium- eller magnesiummangel korrigeres inden påbegyndelse og under behandling med dronedaron.

Forlænget QT-interval

Den farmakologiske effekt af dronedaron kan inducere en moderat forlængelse (ca. 10 millisekunder) af QTc Bazett interval, relateret til den forlængede repolarisering. Disse ændringer er forbundet med dronedarons terapeutiske effekt og afspejler ikke toksicitet. Opfølgning, inklusive EKG (elektrokardiogram) anbefales under behandling. Hvis QTc Bazett intervallet er ≥ 500 msek., bør dronedaron seponeres (se pkt. 4.3).

Baseret på klinisk erfaring, har dronedaron en lav proarytmisk effekt og har demonstreret en reduktion i arytmisk død i ATHENA-studiet (se pkt. 5.1).

Dog kan proarytmiske effekter forekomme i særlige tilfælde, såsom ved samtidig behandling med lægemidler der begunstiger arytmi og/eller elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5).

Respiratoriske, torakale og mediastinale sygdomme

Tilfælde af institiel lungesygdom, herunder pneumonitis og lungefibrose, er rapporteret efter markedsføring. Nyopstået dyspnø eller uproduktiv hoste kan være relateret til pulmonal toksicitet, og patienterne bør nøje evalueres klinisk. Dersom lungetoksicitet bekræftes, bør behandlingen seponeres.

Interaktioner (se pkt. 4.5)

*Digoxin*

Administration af dronedaron til patienter, der får digoxin, vil medføre en forhøjet digoxin- plasmakoncentration og dermed fremskynde symptomer og tegn associeret med digoxin-toksicitet. Klinisk og biologisk monitorering samt EKG-monitorering anbefales, og digoxindosis bør halveres. En synergistisk indvirkning på hjertefrekvensen og den atrioventrikulære overledning er også mulig.

Samtidig administration af beta-blokkere eller calciumantagonister med hæmmende effekt på sinusknuden og atrioventrikulærknuden bør ske med forsigtighed. Disse lægemidler bør initieres ved lav dosis, og optitrering bør først ske efter EKG-evaluering. Der bør tages EKG på patienter i behandling med calciumantagonister eller betablokkere, når dronedaron initieres, og dosis bør om nødvendigt justeres.

*Antikoagulation*

Patienterne skal antikoagulansbehandles relevant i henhold til kliniske retningslinjer for AF. International normaliseret ratio (INR) skal nøje monitoreres efter initiering af dronedaron hos patienter, der får K-vitamin-antagonister.

*Potente CYP3A4-induktorer* såsom rifampicin, phenobarbital, carbamazapin, fenytoin eller perikon bør ikke anvendes.

*Mono-amino-oxidase (MAO)-hæmmere* kan nedsætte clearance af dronedarons aktive metabolit og skal derfor anvendes med forsigtighed.

*Statiner* bør anvendes med forsigtighed. Lavere start- og vedligeholdelsesdoser af statiner bør overvejes, og patienter bør monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksicitet.

Patienter bør frarådes at drikke grapefrugtjuice under behandlingen med dronedaron.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Dronedaron bliver metaboliseret primært af CYP3A4 (se pkt. 5.2). Derfor kan CYP3A4-inhibitorer og - induktorer potentielt interagere med dronedaron.

Dronedaron er en moderat inhibitor af CYP3A4 og en svag inhibitor af CYP2D6 og en potent inhibitor af P-glykoproteiner (P-gp). Derfor kan dronedaron potentielt interagere med lægemidler, der er substrater af P-glykoproteiner, CYP3A4 eller CYP2D6. Det er blevet vist, at dronedaron og/eller dets metabolitter også inhiberer følgende transportproteiner: Organisk anion- transportere (OAT), organisk anion-transport-polypeptider (OATP) og organisk kation-transportere (OCT) *in* *vitro*. Dronedaron besidder intet særligt potentiale til at inhibere CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eller CYP2B6.

En potentiel farmakodynamisk interaktion kan også forventes med betablokkere, calciumantagonister og digitalis.

Lægemidler der inducerer torsades de pointes

Lægemidler, der inducerer torsades de pointes såsom phenothiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliske antidepressiva, visse orale makrolider såsom erythromycin, terfenadin og antiarytmika klasse I og III, er kontraindicerede på grund af den potentielle risiko for proarytmi (se pkt. 4.3). Samtidig behandling med betablokkere eller digoxin bør udføres med forsigtighed.

Effekt af andre lægemidler på Dronedaron "Aristo"

*Potente CYP3A4-inhibitorer*

Gentagne doser på 200 mg ketoconazol daglig resulterede i en 17-dobbelt stigning i dronedaron- plasmakoncentrationen. Derfor er samtidig behandling med ketoconazol såvel som andre potente CYP3A4- inhibitorer såsom itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, telithromycin, clarithromycin eller nefazodon kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Moderate/svage CYP3A4-inhibitorer*

* Erythromycin

Erythromycin, et oralt makrolid, kan inducere torsades de pointes og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Gentagne doser af erythromycin (500 mg tre gange daglig i ti dage) resulterede i 3,8-folds stigning i *steady state*-plasmakoncentrationen af dronedaron.

* Calciumantagonister

Calciumantagonisterne diltiazem og verapamil er substrater og/eller moderate inhibitorer af CYP3A4. Desuden kan verapamil og diltiazem ud fra et farmakodynamisk synspunkt potentielt interagere med dronedaron, på grund af deres evne til at nedsætte hjertefrekvensen.

Gentagne doser af diltiazem (240 mg to gange daglig), verapamil (240 mg én gang daglig) og nifedipin (20 mg to gange daglig) resulterede i en stigning i dronedaron-plasmakoncentrationen med henholdsvis 1,7-, 1,4- og 1,2 gange. Plasmakoncentrationen af calciumantagonister øges også af dronedaron (400 mg to gange daglig) (verapamil med 1,4 gange og nisoldipin 1,5 gange). I kliniske studier fik 13 % af patienterne calciumantagonister samtidigt med dronedaron. Der var ingen øget risiko for hypotension, bradykardi eller hjerteinsufficiens.

På grund af den farmakokinetiske interaktion og mulige farmakodynamiske interaktion, bør calciumantagonister med nedsættende effekt på sinus- og atrioventrikulærknude, såsom verapamil og diltiazem, samlet set anvendes med forsigtighed i forbindelse med dronedaron. Behandling med disse lægemidler bør initieres ved lave doser, og optitrering bør kun udføres efter vurdering af EKG. Hos patienter, der allerede er i behandling med calciumantagonister på det tidspunkt, hvor dronedaronbehandling påbegyndes, bør der udføres EKG, og calciumantagonist-dosis bør justeres om nødvendigt (se pkt. 4.4).

* Andre moderate hæmmere af CYP3A4

Andre moderate hæmmere af CYP3A4 kan sandsynligvis også øge dronedarons plasmakoncentration.

*CYP 3A4 induktorer*

Rifampicin (600 mg en gang daglig) nedsatte plasmakoncentrationen af dronedaron med 80 % uden nogen særlig ændring i plasmakoncentrationen af den aktive metabolit. Derfor frarådes samtidig administration af rifampicin og andre potente CYP3A4-induktorer såsom phenobarbital, carbamazepin, fenytoin eller perikon, da de vil nedsætte plasmakoncentrationen af dronedaron.

*MAO hæmmere*

I et in vitro-studie bidrog MAO til metabolismen af dronedarons aktive metabolit. Den kliniske relevans af denne observation er ukendt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dronedaron "Aristo"s effekt på andre lægemidler
*Interaktion med lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4*

* Statiner

Dronedaron kan øge plasmakoncentrationen af statiner, der er substrater for CYP3A4 og/eller P-gp. Dronedaron (400 mg to gange daglig) øgede plasmakoncentrationen af simvastatin og simvastatinsyre henholdsvis 4 og 2 gange. Det formodes, at dronedaron kan øge plasmakoncentrationen af lovastatin og atorvastatin i samme størrelsesorden som af simvastatinsyre. Der var en svag interaktion mellem dronedaron og atorvastatin (hvilket gennemsnitligt resulterede i en 1,7-folds stigning i atorvastatin- plasmakoncentrationen). Der var en svag interaktion mellem dronedaron og statiner transporteret af OATP, såsom rosuvastatin (hvilket resulterede i en 1,4-fold stigning i rosuvastatins plasma­koncentration).

I kliniske studier er der ikke fundet evidens for sikkerhedsproblemer ved samtidig administration af dronedaron og statiner, der metaboliseres af CYP3A4. Der er dog spontant blevet indrapporteret tilfælde af rabdomyolyse, når dronedaron blev givet i kombination med et statin (simvastin i særdeleshed), og derfor skal samtidig brug af statiner ske med forsigtighed. Der bør overvejes lavere start- og vedligeholdelsesdoser af statiner i overensstemmelse med statinets produktinformation, og patienterne bør monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksicitet (se pkt. 4.4).

* Calciumantagonister

Interaktionen mellem dronedaron og calciumantagonister er beskrevet ovenfor (se pkt. 4.4).

* Immunsuppressiva

Dronedaron kan øge plasmakoncentrationen af immunsuppressiva (tacrolimus, sirolimus, everolimus og ciclosporin). Ved administration sammen med dronedaron anbefales monitorering af disse stoffers plasmakoncentration og passende dosisjustering.

* Orale kontraceptiva

Der blev ikke observeret fald i ethinylestradiol og levonorgestrel hos raske forsøgspersoner, der modtog dronedaron (800 mg to gange daglig) samtidigt med orale kontraceptiva.

*Interaktion med lægemidler der metaboliseres af CYP2D6: betablokkere, antidepressiva*

* Betablokkere

Sotalol skal seponeres før opstart af dronedaron (se pkt. 4.2 og 4.3). Dronedaron kan øge plasmakoncentrationen af betablokkere, der metaboliseres af CYP2D6. Fra et farmakodynamisk synspunkt kan betablokkere desuden potentielt interagere med dronedaron. Dronedaron 800 mg daglig øgede metoprolol-plasmakoncentrationen 1,6 gange og propranolol-plasmakoncentrationen 1,3 gange (dvs. langt mindre end den 6-dobbelte forskel, der blev observeret mellem CYP2D6 extensive metabolisers og CYP2D6 poor metabolisers). Der blev oftere observeret bradykardi i kliniske studier, når dronedaron blev givet i kombination med betablokkere.

Grundet den farmakokinetiske interaktion, og en mulig farmakodynamisk interaktion, bør betablokkere anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med dronedaron. Behandling med disse lægemidler bør påbegyndes ved lav dosis, og optitrering bør kun ske efter vurdering af EKG. Hos patienter der allerede er i behandling med betablokkere ved påbegyndelse af behandling med dronedaron, bør der udføres EKG, og dosis af betablokkeren bør justeres om nødvendigt (se pkt. 4.4).

* Antidepressiva

Da dronedaron er en svag inhibitor af CYP2D6 i mennesker, antages dronedaron i begrænset omfang at interagere med antidepressiva der metaboliseres af CYP2D6.

*Interaktion af P-gp substrater*

* Digoxin

Dronedaron (400 mg to gange daglig) øgede digoxin-plasmakoncentrationen 2,5 gange ved hæmning af P-gp-transporteren. Digitalis kan desuden potentielt interagere med dronedaron fra et farmakodynamisk synspunkt. En synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær overledning er mulig. I kliniske studier hvor dronedaron blev givet sammen med digitalis, blev der observeret et øget niveau af digitalis og/eller en stigning i gastrointestinale forstyrrelser, hvilket indikerer digitalistoksicitet. Digoxindosis bør reduceres med ca. 50 %, og niveauet af digoxin i serum bør monitoreres nøje. Klinisk monitorering og EKG-monitorering anbefales.

* Dabigatran

Når dabigatranetexilat 150 mg en gang daglig blev co-administreret med dronedaron 400 mg to gange daglig, blev dabigatran AUC0-24 og Cmax øget med henholdsvis 100 % og 70 %. Der er ingen kliniske data tilgængelige vedrørende co-administrationen af disse lægemidler hos AF-patienter. Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Interaktion med lægemidler der metaboliseres af CYP3A4 og P-gp*

* Rivaroxaban

Dronedaron øger sandsynligvis eksponeringen af rivaroxaban (et CYP3A4 og P-gp substrat) og derfor kan samtidig brug øge risikoen for blødninger. Samtidig brug af rivaroxaban og dronedaron anbefales ikke.

* Apixaban

Dronedaron kan øge eksponeringen af apixaban (et CYP3A4 og P-gp substrat). En dosisjustering af apixaban er dog ikke nødvendig, når det administreres sammen med midler, som ikke er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp, som f.eks. dronedaron.

* Edoxaban

I *in vivo* studier var eksponeringen af edoxaban (et CYP3A4 og P-gp substrat) øget ved administration sammen med dronedaron. Dosis af edoxaban bør reduceres iht. anbefalingerne for edoxaban.

*Interaktion med warfarin og losartan (CYP2C9 substrater)*

* Warfarin og andre vitamin K-antagonister

Dronedaron (600 mg to gange daglig) forøgede niveauet af S-warfarin 1,2 gange uden ændring i R-warfarin, og kun en faktor 1,07-stigning i International Normalized Ratio (INR).

Klinisk signifikante INR-stigninger (≥5), som regel inden for 1 uge efter opstart af dronedaron, blev imidlertid rapporteret hos patienter, som tog orale antikoagulantia. Derfor skal INR monitoreres tæt efter opstart af dronedaron hos patienter, som tager vitamin K-antagonister i henhold til ordination.

* Losartan og andre AIIRAer (angiotensin II-receptor-antagonister)

Der blev ikke observeret nogen interaktion mellem dronedaron og losartan, og der forventes ikke interaktion mellem dronedaron og andre AIIRAer.

*Interaktion med theofyllin (CYP1A2-substrat)*

Dronedaron 400 mg to gange daglig medførte ikke en stigning i *steady-state* theofyllin-plasmakoncentrationen.

*Interaktion med metformin (OCT1 and OCT2-substrat)*

Der sås ingen interaktion mellem dronedaron og metformin, (et OCT1- og OCT2-substrat).

*Interaktion med omeprazol (CYP 2C19 substrat)*

Dronedaron påvirker ikke omeprazols farmakokinetik, (et CYP2C19-substrat).

*Interaktion med clopidogrel*

Dronedaron påvirker ikke farmakokinetikken af clopidogrel eller dets aktive metabolit.

*Anden information*

Pantoprazol (40 mg én gang daglig), et lægemiddel der øger pH i mavesækken uden effekt på cytokrom P450, gav ingen signifikant ændring i dronedarons farmakokinetik.

Grapefrugtjuice (CYP3A4-hæmmer)

Gentagne doser grapefrugtjuice på 300 ml tre gange daglig resulterede i en 3-dobbelt stigning i dronedaron-plasmakoncentrationen. Derfor bør patienter rådes til at undgå at drikke grapefrugtjuice under behandling med dronedaron (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder og graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af dronedaron til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dronedaron bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om dronedaron og dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at dronedaron og dets metabolit udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med dronedaron skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyreforsøg har ikke påvist, at dronedaron påvirker fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dronedaron påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner påvirkes ved bivirkninger såsom træthed.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Vurdering af interne faktorer såsom køn eller alder på forekomsten af spontane bivirkninger viste en øget forekomst af en hvilken som helst bivirkning og af alvorlige bivirkninger forbundet med køn (kvindelige patienter).

I kliniske studier blev behandlingen afbrudt før afslutning på grund af bivirkninger hos 11,8 % af de patienter der blev behandlet med dronedaron, og hos 7,7 % af patienterne i placebogruppen. De hyppigste årsager til ophør af behandlingen med dronedaron var gastrointestinale forstyrrelser (3,2 % af patienter mod 1,8 % i placebogruppen).

Den hyppigst observerede bivirkning ved dronedaron 400 mg to gange daglig i de 5 studier var diarré, kvalme og opkastning, træthed og asteni.

Tabel med bivirkninger

Sikkerhedsprofilen af dronedaron 400 mg to gange daglig hos patienter med atrieflimren (AF) eller atrieflagren (AFL) er baseret på 5 placebokontrollerede studier, hvor 6285 patienter blev randomiseret (3282 patienter modtog 400 mg dronedaron to gange daglig og 2875 modtog placebo).

Gennemsnitseksponeringen på tværs af studierne var 13 måneder. Den maksimale follow-up var 30 måneder i ATHENA-studiet. Nogle bivirkninger blev også identificeret ved bivirknings-overvågning efter markedsføring.

Bivirkninger vises udfra systemorganklasse.

Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (>1/100 til <1/10); ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden <1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige er anført først.

*Tabel 1: Bivirkninger*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig****(≥1/10)** | **Almindelig****(>1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig****(> 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden****(>1/10.000 til****< 1/1.000)** |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaktiske reaktioner, herunder angioødem |
| Nervesystemet |  |  | Dysgeusi | Ageusi |
| Hjerte | Kongestiv hjerteinsufficiens (se nedenfor) | Bradykardi (se pkt. 4.3 og 4.4) |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  |  | Vasculitis, inklusive leuko- cytoklastisk vasculitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Interstitiel lungesygdom, herunder pneumonitis og lungefibrose (se nedenfor) |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Diarré Opkastning KvalmeAbdominalsmerter Dyspepsi |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Abnorme leverfunktionstest |  | Hepatocellulær leverskade, inklusive livstruende akut leverinsufficiens (se pkt. 4.4) |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt (inklusive generaliseret, makuløst, makulopapuløst) Pruritus | Erytem (inklusive erytema og erytematøst udslæt) Eksem Lysfølsomheds-reaktioner, Dermatitis, allergisk Dermatitis |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | Træthed Asteni |  |  |
| Undersøgelser | Stigning i plasmakreatinin\*Forlænget QTc (Bazett-korrigeret)# |  |  |  |

≥ 10 % fem dage efter behandlingsstart (se pkt. 4.4)

# > 450 millisekunder for mænd, > 470 millisekunder for kvinder (se pkt. 4.4)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I de 5 placebokontrollerede studier opstod kongestiv hjerteinsufficiens i dronedaron-gruppen med en hyppighed, der var sammenlignelig med placebo (meget almindelig, 11,2 % mod 10,9%). Denne hyppighed skal ses i sammenhæng med den underliggende øgede forekomst af kongestiv hjerteinsufficiens hos AF-patienter. Der er også indrapporteret tilfælde af kongestiv hjerteinsufficiens post-marketing (ikke kendt frekvens) (se pkt. 4.4).

I de 5 placebokontrollerede studier fik 0,6 % af patienterne i dronedaron-gruppen lungeproblemer *versus* 0,8 % af de patienter, der fik placebo. Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom, herunder pneumonitis og lungefibrose efter markedsføringen (ikke kendt frekvens). Et antal patienter havde tidligere været eksponeret for amiodaron (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Det er ukendt, hvorvidt dronedaron og/eller dets metabolitter kan fjernes ved dialyse (hæmodialyse, peritonealdialyse eller hæmofiltrering).

Der findes ingen specifik antidot. I tilfælde af overdosering skal behandlingen være støttende og rettet mod at lindre symptomer.

**4.10 Udlevering**

NBS - Kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i kardiologi

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, antiarytmikum klasse III,

ATC-kode: C01BD07.

Virkningsmekanisme

Dronedaron forebygger atrieflimren eller genskaber normal sinusrytme i dyr, afhængigt af den anvendte model. Det forebygger også ventrikulær takykardi og ventrikelflimren i adskillige dyremodeller. Disse effekter er sandsynligvis resultatet af dets elektrofysiske egenskaber, der tilhører alle fire Vaughan-Williams klasser. Dronedaron er en multikanalblokker, der hæmmer kaliumstrømmen (inklusive IK (Ach), IKur, IKr, IKs) og dermed forlænger hjertets aktionspotentiale og refraktære perioder (klasse III). Det hæmmer også natriumstrømmen (klasse Ib), og calciumstrømmen (klasse IV). Det antagoniserer adrenerge aktiviteter non-kompetitivt (klasse II).

Farmakodynamisk virkning

Dronedaron reducerer hjertefrekvensen i dyremodeller. Det forlænger Wenckebach-cyklus, PQ- og QT- intervallerne uden markant effekt eller mindre forøgelse af QTc-intervaller og uden ændring i QRS-bredden. Det øger effektive refraktære perioder (ERP) af atriet, atrioventrikulæreknude-ERP, og ventrikulær ERP med minimal grad af omvendt frekvensafhængighed. Dronedaron sænker det arterielle blodtryk, og myokardiel kontraktilitet (dP/dt max) uden ændring i venstre ventrikulær ejection fraction, og reducerer myokardiets iltforbrug.

Dronedaron har vasodilaterende egenskaber i koronararterierne (relateret til aktiveringen af nitrogenoxid-pathway) og i perifere arterier.

Dronedaron udviser indirekte antiadrenerge effekter og delvis antagonisme mod adrenerg stimulation. Det nedsætter det alfaadrenerge blodtryksrespons på adrenalin, og beta1 og beta2 respons på isoprenalin.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Nedsættelse af risiko for AF-relateret indlæggelse*

Effekten af dronedaron på reduktion af risiko for AF-relateret indlæggelse blev demonstreret hos patienter, der havde eller tidligere havde haft AF med yderligere risikofaktorer i ATHENA, der er et multicenter-, multinationalt, dobbelt-blindet og randomiseret, placebokontrolleret studie.

Patienter skulle have mindst én risikofaktor (inklusive alder, hypertension, diabetes, tidligere cerebrovaskulær hændelse, diameter af venstre forkammer ≥50 mm eller LVEF < 0,40), sammen med AF/AFL og sinusrytme, begge dokumenteret inden for de sidste 6 måneder. Patienter, der har modtaget amiodaron inden for 4 uger før randomiseringen, blev ikke inkluderet. Patienter kunne ved inklusionen være i AF/AFL eller i sinusrytme efter spontan konvertering eller efter en hvilken som helst procedure.

4628 patienter blev randomiseret og behandlet i op til maksimalt 30 måneder (median opfølgning: 22 måneder) med enten dronedaron 400 mg to gange daglig (2301 patienter) eller placebo (2327 patienter), ud over konventionel behandling inklusive betablokkere (71 %), ACE-hæmmere eller AIIRA’er (69 %), digitalis (14 %), calciumantagonister (14 %), statiner (39 %), orale antikoagulantia (60 %), kronisk trombocytbehandling (6 %), og/eller diuretika (54 %).

Det primære endepunkt i studiet var tiden indtil første hospitalsindlæggelse på grund af kardiovaskulære årsager, eller død af enhver årsag.

Patienterne var i alderen fra 23 til 97 år, og 42 % var over 75 år. 47 % af patienterne var kvinder, og hovedandelen var af kaukasisk afstamning (89 %).

Størstedelen havde hypertension (86 %) og strukturel hjertesygdom (60 %) (inklusive koronararteriel sygdom: 30 %; hjerteinsufficiens (CHF): 30 %; LVEF <45 %: 12 %).

25 % havde AF ved baseline.

Dronedaron reducerede forekomsten af hospitalsindlæggelse af kardiovaskulære årsager eller død af vilkårlig årsag med 24,2 % (relativ risikoreduktion) sammenlignet med placebo (p<0,0001).

Reduktionen i kardiovaskulær indlæggelse eller død af vilkårlig årsag var konsistent i alle undergrupper, uanset baseline-karakteristika eller lægemidler (ACE-hæmmere eller AIIRA’er; beta-blokkere, digitalis, statiner, calciumantagonister, diuretika) (se figur 1).

Figur 1 – Relative risiko- estimater (dronedaron 400 mg to gange daglig *versus* placebo) med 95 % konfidensintervaller ud fra udvalgte baselinekarakteristika – første hospitalsindlæggelse af kardiovaskulære årsager, eller død af vilkårlig årsag.



a: Bestemt ud fra Cox regressionsmodel.

b: P-værdi af interaktion mellem baselinekarakteristika og behandling baseret på Cox regressionsmodel.

c: Calciumantagonister med nedsættende effekt på hjertefrekvensen begrænset til diltiazem, verapamil og bepridil.

Lignende resultater blev opnået på forekomsten af kardiovaskulær hospitals­indlæggelse med en risikoreduktion på 25,5% (p <0,0001).

I løbet af undersøgelsen var antallet af dødsfald af vilkårlig årsag tilsvarende mellem dronedarongruppen (116/2301) og placebogruppen (139/2327).

*Vedligeholdelse af sinusrytme*

I EURIDIS og ADONIS blev sammenlagt 1237 patienter med tidligere AF eller AFL randomiseret ambulant og behandlet med enten dronedaron 400 mg to gange daglig (n= 828) eller placebo (n= 409) foruden konventionel behandling (inklusive orale antikoagulantia, betablokkere, ACE-hæmmere eller AIIRA’er, kronisk antitrombotika, diuretika, statiner, digitalis og calciumantagonister). Patienterne havde mindst én EKG-dokumenteret AF/AFL-hændelse i løbet af de sidste 3 måneder, var i sinusrytme i mindst en time, og blev fulgt gennem 12 måneder. Hos de patienter, der fik amiodaron, skulle EKG udføres ca. 4 timer efter første administration for at bekræfte god tolerabilitet. Andre antiarytmika skulle seponeres i mindst 5 plasmahalveringstider før første administration.

Patienterne var i alderen fra 20 til 88 år, heraf var størstedelen af kaukasisk afstamning (97%), mænd (69%). De mest almindelige komorbiditeter var hypertension (56,8%) og strukturel hjertesygdom (41,5%) inklusive koronar hjertesygdom. (21,8%).

I de poolede data fra EURIDIS og ADONIS, såvel som i de individuelle studier, forsinkede dronedaron gennemgående den første tilbagevenden af AF/AFL (primært endepunkt). Sammenlignet med placebo sænkede dronedaron risikoen for første tilbagevenden af AF/AFL i løbet af de 12 måneder studierne varede med 25% (p= 0,00007). Mediantiden fra randomisering til første tilbagevenden af AF/AFL i dronedarongruppen var 116 dage, dvs. 2,2 gange længere tid end i placebogruppen (53 dage).

DIONYSOS-studiet sammenlignede effekten og sikkerheden af dronedaron (400 mg to gange daglig) mod amiodaron (600 mg daglig i 28 dage, derefter 200 mg daglig) over 6 måneder. I alt blev 504 patienter med dokumenteret AF randomiseret, 249 modtog dronedaron, og 255 modtog amiodaron. Patienterne var i alderen fra 28 til 90 år, 49% var ældre end 65 år. Forekomsten af det primære virkningsendepunkt, defineret som første tilbagevenden af AF eller for tidlig seponering af studielægemiddel på grund af intolerance eller mangel på effekt efter 12 måneder, var 75% i dronedarongruppen, og 59% i amiodarongruppen (hazard ratio = 1,59, log-rank p-værdi < 0,0001). Tilbagevenden af AF var henholdsvis 63,5% mod 42%. Tilbagevenden af AF (inklusive udeblivelse af konvertering) forekom hyppigere i dronedarongruppen, hvorimod for tidlig seponering af studielægemiddel på grund af intolerance eller mangel på effekt forekom hyppigere i amiodarongruppen. Forekomsten af hovedendepunktet med henblik på sikkerhed, defineret som forekomst af for tidlig seponering af studielægemiddel på grund af en vilkårlig bivirkning, eller forekomsten af bivirkninger i thyreoidea, lever, lunger, nervesystemet, hud, øjne eller i mavetarmkanalen, blev reduceret med 20% i dronedarongruppen sammenlignet med amiodarongruppen (p=0,129). Denne reduktion blev drevet af forekomst af signifikant færre thyroide- og neurologiske hændelser, og en trend for færre hændelser i hud og øjne, samt færre tidlige seponeringer af studielægemiddel sammenlignet med amiodarongruppen.

Flere gastrointestinale bivirkninger, primært diarré, blev observeret i dronedarongruppen (12,9% mod 5,1%).

*Patienter med symptomer på hjerteinsufficiens under hvile eller under minimal fysisk anstrengelse inden for den foregående måned, eller patienter der har været indlagt for hjerteinsufficiens inden for den foregående måned.*

ANDROMEDA-studiet blev foretaget hos 627 patienter med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel, indlagt med ny eller forværret hjerteinsufficiens og som havde haft mindst ét tilfælde af stakåndethed under minimal fysisk anstrengelse eller under hvile (NYHA klasse III eller IV), eller som havde haft mindst et tilfælde af paroksystisk natlig dyspnø inden for en måned inden indlæggelsen. Patienterne var i alderen 27 til 96 år, 68% var ældre end 65 år. Studiet blev afsluttet før planlagt på grund af en observeret ubalance i dødsfald i dronedarongruppen over for placebogruppen [n= 25 mod 12 (placebo), p = 0,027] (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Patienter med permanent atrieflimren*

PALLAS-studiet var et randomiseret, placebokontrolleret studie, der undersøgte den kliniske fordel ved dronedaron 400 mg 2 gange daglig som supplement til standardbehandling hos patienter med permanent atrieflimren og yderligere risikofaktorer (patienter med kongestiv hjerteinsufficiens ~ 69%, hjertekarsygdom ~ 41%, tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TIA) ~ 27%, venstre ventrikel ejektionsfraktion (LVEF) ≤40% ~ 20,7% og patienter ≥75 år med hypertension og diabetes ~ 18%). Studiet blev stoppet før tid efter randomisering af 3149 patienter (placebo = 1577, dronedaron = 1572) på grund af signifikant forøgelse af hjerteinsufficiens (placebo = 33, dronedaron = 80, HR = 2,49 (1,66-3,74), apopleksi [placebo = 8, dronedaron = 17, HR = 2,14 (0,92-4,96)] og kardiovaskulær død [placebo = 6, dronedaron = 15, HR = 2,53 (0,98-6,63)] (se pkt. 4.3 og 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Dronedaron bliver godt optaget (mindst 70 %) efter oral administration i ikke-fastende tilstand. Den absolutte biotilgængelighed af dronedaron (indgivet med føde) er dog grundet præsystemisk first-pass metabolisme 15 %. Samtidigt fødeindtag øger biotilgængeligheden af dronedaron gennemsnitligt 2-4 gange. Efter oral administration i ikke-fastende tilstand opnås peak plasmakoncentration af dronedaron og dets hovedmetabolit (N-debutylmetabolit) inden for 3-6 timer. Efter gentagen administration af 400 mg to gange daglig opnås steady-state inden for 4-8 dage, og den gennemsnitlige akkumulationsrate for dronedaron går fra 2,6 til 4,5. Gennemsnitlig steady-state Cmax af dronedaron er 84-147 ng/ml, og plasmakoncentrationen af den primære N-debutylmetabolit er i samme størrelsesorden. Farmakokinetikken for dronedaron og dets N- debutylmetabolit afviger begge moderat fra dosisproportionalitet: En fordobling af dosis resulterer i en stigning på ca. 2,5-3 gange i Cmax og AUC.

Fordeling

Dronedaron og dets N-debutylmetabolits *in vitro*-plasmaproteinbinding er henholdsvis 99,7 % og 98,5 %, og er ikke mætbar. Begge stoffer binder hovedsageligt til albumin. Efter intravenøs (i.v.) administration er fordelingsvoluminet ved steady-state (Vss) fra 1.200 til 1.400 L.

Biotransformation

Dronedaron bliver metaboliseret i høj grad, primært af CYP3A4 (se pkt. 4.5). Den primære metaboliseringsvej inkluderer N-debutylering, der danner den primære, cirkulerende, aktive metabolit, efterfulgt af oxidering og oxidativ deaminering, der danner den inaktive propansyremetabolit, efterfulgt af oxidering og direkte oxidering. Monoaminoxidaser medvirker delvist til metaboliseringen af dronedarons aktive metabolit (se pkt. 4.5).

N-debutylmetabolitten udviser farmakodynamisk aktivitet, men er 3-10 gange mindre potent end dronedaron. Denne metabolit medvirker til den farmakologiske aktivitet af dronedaron hos mennesker.

Elimination

Efter oral administration bliver ca. 6 % af den mærkede dosis udskilt i urinen, primært som metabolitter (ingen udskillelse af uomdannet stof i urinen) og 84 % bliver udskilt i fæces, primært som metabolitter. Efter intravenøs administration er plasmaclearance mellem 130 og 150 L/t. Halveringstiden for den terminale elimination af dronedaron er ca. 25-30 timer og 20-25 timer for dets N-debutylmetabolit. Hos patienter bliver dronedaron og dens metabolitter fuldstændigt elimineret fra plasma indenfor 2 uger efter ophørt behandling med 400 mg to gange daglig.

Særlige befolkningsgrupper

Farmakokinetikken for dronedaron hos patienter med AF er konsistent med den i raske frivillige. Faktorer som køn, alder og vægt kan influere dronedarons farmakokinetik. Hver af disse faktorer har begrænset indflydelse på dronedaron.

*Køn*

Plasmakoncentrationen af dronedaron og dets N-debutylmetabolit er gennemsnitligt 1,3 til 1,9 gange højere hos kvindelige patienter sammenlignet med mandlige patienter.

*Ældre*

I de kliniske studier med dronedaron var 73 % af forsøgspersonerne 65 år eller derover, og 34 % var 75 år eller derover. Hos patienter i alderen 65 år eller over er plasma­koncentrationen af dronedaron 23 % højere sammenlignet med patienter under 65 år.

*Nedsat leverfunktion*

Plasmakoncentrationen af ubundet dronedraron var fordoblet hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion. Plasmakoncentrationen af den aktive metabolit blev sænket 47 % (se pkt. 4.2).

Effekten af svært nedsat leverfunktion på dronedarons farmakokinetik er ikke fastlagt (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Effekten af nedsat nyrefunktion på dronedarons farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i et specifikt studie. Nedsat nyrefunktion forventes ikke at ændre dronedarons farmakokinetik, da intet uændret stof blev udskillet i urinen, og kun ca. 6 % af dosis blev udskillet i urinen som metabolitter (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dronedaron havde ingen genotoksisk effekt, baseret på en *in vivo* mikronucleustest i mus, og fire *in vitro* tests.

I 2-årige orale carcinogenicitetsstudier var den højeste dronedarondosis, der blev administreret i 24 måneder 70 mg/kg/dag i rotter og 300 mg/kg/dag i mus.

Der observeredes øget forekomst af tumorer i mælkekirtler hos hunmus, histiocytiske sarkomer hos mus og hæmangiomer på mesenterial lymfeknudeniveau hos rotter, alle udelukkende ved højeste testede dosis (svarende til en plasmakoncentration på 5-10 gange terapeutisk dosis hos mennesker).

Hæmangiomer er ikke præcancer-forandringer og transformeres ikke til maligne hæmangiosarkomer hverken hos dyr eller mennesker. Ingen af disse observationer blev betragtet som værende relevante for mennesker.

I studier om kronisk toksicitet, blev der observeret en mindre reversibel fosfolipidose (akkumulation af skumlignende makrofager) i mesenterale lymfeknuder, hovedsageligt i rotter. Denne effekt betragtes som specifik for denne art, og derfor ikke relevant for mennesker.

Dronedaron medførte udprægede effekter på embryo-føtal udvikling ved høje doser i rotter, såsom øget afstødning af implantater, reduceret vægt af foster og placenta, samt eksterne viscerale og skeletale misdannelser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Hypromellose (E464),

Majsstivelse, pregelatineret,

Crospovidon (E1202),

Lactosemonohydrat,

Kolloid vandfri silica,

Magnesiumstearate (E572).

Tabletovertræk:

Hypromellose (E464),

Macrogol (E1521),

Titaniumdioxid (E171).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtige PVC/aluminium eller uigennemsigtige PVC/PE/PVDC-aluminium blister.

Pakningsstørrelser: 20, 20×1, 40, 40×1, 50, 50×1, 60, 60×1, 100 og 100×1 filmovertrukne tabletter i blister og i en perforeret enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8-10

13435 Berlin

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 61138

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. maj 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. februar 2023