

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dronedaron Teva 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett inneholder 400 mg dronedaron (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 109 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite, avlange tabletter i størrelsen 17,6 x 8,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dronedaron Teva er indisert for vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persistent atrieflimmer (AF). På grunn av sikkerhetsprofilen (se pkt. 4.3 og 4.4) bør Dronedaron Teva bare forskrives etter at alternative behandlingsmuligheter er vurdert.

Dronedaron Teva må ikke gis til pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør kun startes og følges opp under veiledning av spesialist (se pkt. 4.4). Behandling med dronedaron kan startes opp poliklinisk.

Behandling med Klasse I eller III antiarytmika (som flekainid, propafenon, kinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron) må avbrytes før oppstart med dronedaron. Det er begrenset informasjon tilgjengelig angående optimalt tidspunkt for bytte fra amiodaron til dronedaron. Det må tas i betraktning at amiodaron kan ha lang virketid etter avsluttet behandling på grunn av sin lange halveringstid. Hvis et bytte er planlagt, bør det gjøres under veiledning av en spesialist (se pkt. 4.3 og 5.1).

Dosering

Den anbefalte dosen for voksne er 400 mg to ganger daglig. Bør tas som

- en tablett sammen med frokosten og
- en tablett sammen med kveldsmaten.

Grapefruktjuice skal ikke tas sammen med dronedaron (se pkt. 4.5)

Hvis en dose glemmes, skal neste dose tas ved planlagt tidspunkt uten å doubles.

Spesielle populasjoner

Eldre

Effekt og sikkerhet er sammenlignbar hos eldre pasienter uten andre kardiovaskulære lidelser og yngre pasienter. Forsiktighet må utvises. Pasienter ≥ 75 år bør overvåkes regelmessig for kliniske tegn på hjertesvikt og med EKG når komorbiditet er tilstede (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1). Selv om plasmaeksposeringen hos eldre kvinner var økt i en farmakokinetikkstudie med friske forsøkspersoner, er en dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dronedaron er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, på grunn av manglende dokumentasjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dronedaron er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Ingen dosejustering er nødvendig hos andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dronedaron hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Det anbefales at tabletten svelges hel med vann under et måltid. Tabletten kan ikke deles i like doser.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre eller tredje grad atrio-ventrikulær blokk, fullstendig grenblokk, distal blokk, sinusknutedysfunksjon, ledningsdefekter i atriene eller syk-sinus-syndrom (bortsett fra brukt sammen med en fungerende pacemaker)
- Bradykardi < 50 slag per minutt (spm)
- Permanent AF med varighet ≥ 6 måneder (eller ukjent varighet) og hvor forsøk på å gjenopprette sinusrytme ikke lenger vurderes av legen
- Pasienter med ustabile hemodynamiske tilstander
- Tidligere eller nåværende hjertesvikt eller venstre ventrikel systolisk dysfunksjon
- Pasienter med lever- og lungetoksisitet relatert til tidligere bruk av amiodaron
- Samtidig behandling med sterke cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmere, som ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon og ritonavir (se pkt. 4.5)
- Legemidler som induserer torsades de pointes som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiva, terfenadin og visse orale makrolider (som erytromycin), Klasse I og III antiarytmika (se pkt. 4.5)
- QTc Bazett intervall ≥ 500 millisekunder
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Samtidig bruk av dabigatran

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nøye overvåkning ved bruk av dronedaron er anbefalt gjennom regelmessig vurdering av hjerte-, lever- og lungefunksjon (se under). Dersom AF gjenoppstår bør avslutning av behandling med

dronedaron vurderes. Behandling med dronedaron bør stoppes hvis pasienten under behandlingsforløpet utvikler noen av tilstandene som fører til kontraindikasjon som nevnt i pkt. 4.3. Overvåkning av samtidig administrerte legemidler som digoksin og antikoagulantia er påkrevd.

Pasienter som utvikler permanent AF i løpet av behandlingen

En klinisk studie hos pasienter med permanent AF (AF-varighet minst 6 måneder) og kardiovaskulære risikofaktorer ble stoppet tidligere enn planlagt pga. økt kardiovaskulær død, slag og hjertesvikt hos pasienter som fikk dronedaron (se pkt. 5.1). Det anbefales å utføre EKG regelmessig, minst hver 6. måned. Hvis pasienter som behandles med dronedaron utvikler permanent AF, skal behandling med dronedaron avsluttes.

Pasienter med tidligere eller pågående hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon

Dronedaron er kontraindisert hos pasienter med ustabile hemodynamiske tilstander, med tidligere eller pågående hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter bør vurderes grundig med hensyn til symptomer på kongestiv hjertesvikt. Det har blitt spontanrapportert tilfeller av nyoppstått eller forverret hjertesvikt i løpet av behandling med dronedaron. Pasienter bør rådes til å konsultere lege dersom de utvikler eller opplever tegn eller symptomer på hjertesvikt, som vektøkning, deklive ødem eller forverret dyspné. Hvis hjertesvikt utvikles, skal behandling med dronedaron avsluttes. Pasienter bør følges opp med hensyn til utvikling av venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon i løpet av behandlingen. Hvis venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon utvikles, skal behandling med dronedaron avsluttes.

Pasienter med koronararteriesykdom

Pasienter med koronararteriesykdom skal overvåkes regelmessig for kliniske tegn på hjertesvikt og med EKG for å avdekke tidlige tegn på hjertesvikt. I følge ESC- og ACC/AHA/HRS-retningslinjene har dronedaron en klasse IA-anbefaling hos pasienter med paroksysmal/persistent AF og koronararteriesykdom.

Eldre

Eldre pasienter ≥ 75 år med multippel komorbiditet bør overvåkes regelmessig for kliniske tegn på hjertesvikt og med EKG (se pkt. 4.2 og 5.1).

Kvinner i fertil alder og graviditet

Dronedaron er ikke anbefalt under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med dronedaron og i 7 dager etter den siste dosen. Før oppstart med dronedaron, skal forskriver bekrefte at kvinner i fertil alder ikke er gravide (se pkt. 4.6).

Leverskade

Hepatocellulær leverskade, inkludert livstruende akutt leversvikt, har blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet hos pasienter som har blitt behandlet med dronedaron.

Leverfunksjonsprøver bør utføres før oppstart av behandling med dronedaron, en uke og en måned etter behandlingsstart og deretter månedlig i 6 måneder, i 9. og 12. måned, og periodisk deretter. Dersom ALAT (alanin aminotransferase)-nivået er økt til $\geq 3 \times$ øvre normalgrense (ULN) bør ALAT-nivået måles igjen innen 48 til 72 timer. Dersom ny måling bekrefter at ALAT-nivået er $\geq 3 \times$ ULN, bør behandlingen med dronedaron avsluttes. Nødvendige undersøkelser og tett observasjon av pasienter fortsettes inntil ALAT-nivået er normalisert.

Pasienter bør straks rapportere symptomer på potensiell leverskade (som nyoppstått vedvarende abdominalsmerter, anoreksi, kvalme, oppkast, feber, uvelhet, utmattelse, gulsott, mørk urin eller kløe) til legen.

Oppfølging ved økning av plasmakreatinin

En økning i plasmakreatinin (gjennomsnittlig økning 10 mikromol/l) har blitt observert med dronedaron 400 mg gitt to ganger daglig hos friske frivillige og hos pasienter. Hos de fleste pasienter inntreffer denne økningen tidlig etter behandlingsstart og når et platå etter 7 dager. Det anbefales å måle plasmakreatininverdier før og 7 dager etter oppstart av dronedaron. Hvis en økning i kreatininemi observeres, bør serumkreatinin måles på nytt etter ytterligere 7 dager. Dersom ingen ytterligere økning i kreatininemi observeres, skal denne verdien brukes som en ny baseline-referanse tatt i betraktning at dette kan forventes med dronedaron. Hvis serumkreatinin fortsetter å øke, bør det vurderes å iverksette videre undersøkelser og stoppe behandling.

En økning i kreatininemi skal ikke nødvendigvis føre til at man avslutter behandlingen med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister (AIIRA).

Større økninger i kreatinin etter oppstart av dronedaron har blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet. Noen tilfeller av økt blodureanitrogen har også blitt rapportert, muligens pga. hypoperfusjon sekundært til utvikling av CHF (prerenal azotemi). Dronedaronbehandlingen bør avsluttes i slike tilfeller (se pkt. 4.3 og 4.4). Regelmessig kontroll av nyrefunksjonen anbefales, og evt. andre undersøkelser etter behov.

Ubalanse i elektrolytter

Da antiarytmiske legemidler kan være ineffektive eller arytmgene hos pasienter med hypokalemi, skal en eventuell kalium- eller magnesiummangel korrigeres før oppstart og under behandling med dronedaron.

QT-forlengelse

Den farmakologiske virkningen av dronedaron kan indusere en moderat QTc Bazett-forlengelse (omtrent 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke et tegn på toksisitet. Oppfølging, inkludert EKG (elektrokardiogram), er anbefalt under behandling. Hvis QTc Bazett-intervallet er ≥ 500 millisekunder, skal dronedaronbehandlingen avsluttes (se pkt. 4.3).

Klinisk erfaring tilsier at dronedaron har lav proarytmisk effekt. En nedgang i arytmask død er observert i ATHENA-studien (se pkt. 5.1).

Proarytmisk effekt kan imidlertid oppstå i spesielle situasjoner slik som ved samtidig bruk av legemidler som er proarytmiske og/eller ved elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt og lungefibrose har blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet. Innsettende dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksitet og pasientene bør overvåkes nøye klinisk. Hvis lungetoksitet bekreftes, skal behandlingen avsluttes.

Interaksjoner (se pkt. 4.5)

Digoksin

Administrasjon av dronedaron til pasienter som bruker digoksin vil føre til en økning i plasmakonsentrasjonen av digoksin og derved gi symptomer og tegn forbundet med digoksintoksitet. EKG og klinisk, og biologisk overvåkning er anbefalt, og digoksindosen bør halveres. En synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning er også mulig.

Betablokkere og kalsiumantagonister

Samtidig administrering av *betablokkere* eller *kalsiumantagonister* med dempende effekt på sinus- og atrioventrikulær knute skal gjøres med forsiktighet. Disse legemidlene skal startes opp ved lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter EKG-vurdering. Hos pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister eller betablokkere når dronedaron startes opp, skal EKG tas og dosen skal justeres om nødvendig.

Vitamin K-antagonister

Pasienter skal gis relevant antikoagulasjonsbehandling etter kliniske retningslinjer for AF. International Normalised Ratio (INR) bør overvåkes nøye etter start av dronedaron hos pasienter som bruker vitamin K-antagonister i henhold til disse preparatomtalene.

Potente CYP3A4-indusere

Potente CYP3A4-indusere som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt er ikke anbefalt.

Statiner

Statiner skal brukes med forsiktighet. Lavere startdose og vedlikeholdsdoser av statiner skal vurderes og pasienter monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksisitet.

Grapefruktjuice

Pasienter skal advares mot å drikke grapefruktjuice mens de bruker dronedaron.

Hjelpesoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dronedaron blir i hovedsak metabolisert av CYP3A4 (se pkt. 5.2). På grunn av dette har hemmere og indukere av CYP3A4 et potensial til å interagere med dronedaron.

Dronedaron er en moderat hemmer av CYP3A4, en svak hemmer av CYP2D6 og en potent hemmer av P-glykoproteiner (P-gp). Dronedaron har derfor potensial til å interagere med legemidler som er substrater for P-glykoproteiner, CYP3A4 og CYP2D6. Dronedaron og/eller dets metabolitter er også vist å hemme transportproteiner i den organiske aniontransportør (OAT)-, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)- og organisk kationtransportør (OCT)-familiene *in vitro*. Dronedaron har ikke signifikant potensial til å hemme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 og CYP2B6.

En potensiell farmakodynamisk interaksjon kan også forventes med betablokkere, kalsiumantagonister og digitalis.

Legemidler som induserer torsades de pointes

Legemidler som induserer torsades de pointes som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiva, visse orale makrolider (som erytromycin), terfenadin og Klasse I og III antiarytmika er kontraindiserte pga. den potensielle risikoen for proarytmi (se pkt. 4.3).

Ved oppstart av behandling med dronedaron hos pasienter som allerede bruker betablokkere, skal det tas et EKG, og dosen med betablokker skal justeres hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

Klinisk og biologisk overvåkning og EKG er anbefalt, og digoksindosen bør halveres (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på dronedaron

Potente CYP3A4-hemmere

Gjentatte daglige doser av 200 mg ketokonazol gir en 17-ganger økning i dronedaroneksponering. Derfor er samtidig bruk av ketokonazol, samt andre potente CYP3A4-hemmere som itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir, telitromycin, klaritromycin, eller nefazodon kontraindisert (se pkt. 4.3).

Moderate/svake CYP3A4-hemmere

Erytromycin

Erytromycin, et oralt makrolid, kan indusere torsades de pointes og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Gjentatte doser erytromycin (500 mg tre ganger daglig i 10 dager) resulterte i 3,8 ganger økning i steady state dronedaroneksponering.

Kalsiumantagonister

Kalsiumantagonister, diltiazem og verapamil er substrater og/eller moderate hemmere av CYP3A4. I tillegg har verapamil og diltiazem, pga. hjerterefrekvenssenkende egenskaper, potensial til å interagere farmakodynamisk med dronedaron.

Gjentatte doser av diltiazem (240 mg to ganger daglig), verapamil (240 mg en gang daglig) og nifedipin (20 mg to ganger daglig) resulterte i en hhv. 1,7, 1,4, og 1,2 ganger økning av dronedaroneksponeringen. Dronedaron (400 mg to ganger daglig) øker kalsiumantagonisteksponeringen (verapamil med 1,4 ganger og nisoldipin med 1,5 ganger). I kliniske studier fikk 13 % av pasientene kalsiumantagonister samtidig med dronedaron. Det var ingen økt risiko for hypotensjon, bradykardi og hjertesvikt. På grunn av den farmakokinetiske interaksjonen og mulig farmakodynamisk interaksjon, skal kalsiumantagonister som hemmer sinusknuten og AV-knuten, som verapamil og diltiazem, brukes med forsiktighet sammen med dronedaron. Disse legemidlene skal startes opp med lav dose og økning av dosen skal kun gjøres etter at EKG er utført. Pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister skal få en EKG utført og kalsiumantagonistdosen endres hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

Andre moderate/svake CYP3A4-hemmere

Andre moderate hemmere av CYP3A4 vil trolig også øke dronedaroneksponeringen.

CYP3A4-indusere

Rifampicin (600 mg en gang daglig) senket dronedaroneksponeringen med 80 % uten stor forandring i eksponering av den aktive metabolitten. Derfor er samtidig administrering av rifampicin og andre potente CYP3A4-indusere som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og Johannesurt ikke anbefalt da de senker dronedaroneksponeringen.

MAO-hemmere

I en *in vitro*-studie medvirket MAO i metabolismen av den aktive metabolitten til dronedaron. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent (se pkt. 4.4 og 5.2).

Påvirkning av dronedaron på andre legemidler

Interaksjon med legemidler som metaboliseres av CYP3A4

Dabigatran

Når dabigatraneteksilat 150 mg én gang daglig ble gitt samtidig med dronedaron 400 mg to ganger daglig, ble dabigatran AUC₀₋₂₄ og C_{max} økt med henholdsvis 100 % og 70 %. Kliniske data for samtidig administrering av disse legemidlene hos pasienter med atrieflimmer er ikke tilgjengelige. Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Statiner

Dronedaron kan øke eksponeringen for statiner som er substrater for CYP3A4 og/eller P-gp. Dronedaron (400 mg to ganger daglig) økte simvastatin-/og simvastatinsyre-eksponeringen med henholdsvis 4 og 2 ganger. Det forventes at dronedaron også kan øke eksponeringen av lovastatin innen samme område som simvastatinsyre. Det var en svak interaksjon mellom dronedaron og atorvastatin (som resulterte i gjennomsnittlig 1,7 ganger økning i atorvastatineksponering). Det var en svak interaksjon mellom dronedaron og statiner transportert av OATP slik som rosuvastatin (som resulterte i gjennomsnittlig 1,4 ganger økning i rosuvastatineksponering). I kliniske studier var det ingen bevis på sikkerhetsproblemer når dronedaron ble administrert sammen med statiner som metaboliseres av CYP3A4. Imidlertid er det spontanrapportert tilfeller av rabdomyolyse ved samtidig behandling med dronedaron og et statin (særlig simvastatin), og

forsiktighet må derfor utvises ved samtidig bruk av statiner. Lavere startdose og vedlikeholdsdose av statiner skal vurderes iht. preparatomtale for statinene og pasientene skal monitoreres for kliniske symptomer på muskeltoksisitet (se pkt. 4.4).

Kalsiumantagonister

Interaksjonen mellom dronedaron og kalsiumantagonister er beskrevet over (se pkt. 4.4).

Immunosuppressiva

Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonene av immunosuppressiva (takrolimus, sirolimus, everolimus og cyklosporin). Monitorering av deres plasmakonsentrasjoner og nødvendig dosejustering er anbefalt ved samtidig administrasjon med dronedaron.

Orale antikonseptiva

Ingen reduksjon i etinyløstradiol og levonorgestrel ble observert hos friske personer som fikk dronedaron (800 mg to ganger daglig) samtidig som de brukte orale antikonseptiva.

Interaksjon med legemidler som metaboliseres av CYP2D6

Betablokkere

Sotalol må seponeres før start av dronedaron (se pkt. 4.2 og 4.3). Eksponeringen for betablokkere som metaboliseres av CYP2D6 kan økes av dronedaron. I tillegg har betablokkere potensial til å interagere farmakodynamisk med dronedaron. Dronedaron 800 mg daglig økte metoprololeksponeringen med 1,6 ganger og propranolol med 1,3 ganger (dvs. mye under den 6 ganger forskjellen sett mellom trege og normale CYP2D6-omsettere). I kliniske studier var bradykardi hyppigere observert når dronedaron ble gitt i kombinasjon med betablokkere.

På grunn av farmakokinetisk interaksjon og mulig farmakodynamisk interaksjon, bør betablokkere brukes med forsiktighet sammen med dronedaron. Disse legemidlene skal startes opp med en lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter en EKG. Pasienter som allerede bruker betablokkere når dronedaron startes opp, skal få utført en EKG og dosen med betablokkere justeres hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

Antidepressiva

Da dronedaron er en svak hemmer av CYP2D6 i mennesker, har den trolig begrenset interaksjon med antidepressiva metabolisert av CYP2D6.

Interaksjon med P-gp-substrater

Digoksin

Dronedaron (400 mg to ganger daglig) økte digoksineksponeringen med 2,5 ganger ved å hemme P-gp transportøren. I tillegg har digitalis potensial til å interagere farmakodynamisk med dronedaron. En synergistisk effekt på hjerterefrekvensen og atrioventrikulær ledning er mulig. I kliniske studier ble det observert økte nivåer av digitalis og/eller gastrointestinale lidelser når dronedaron ble gitt samtidig som digitalis.

Digoksindosen skal reduseres med omtrent 50 %, serumnivå av digoksin skal overvåkes nøye og klinisk overvåkning og EKG-monitorering er anbefalt.

Interaksjon med legemidler som metaboliseres av CYP3A4 og P-gp

Rivaroksaban

Dronedaron vil sannsynligvis øke eksponeringen av rivaroksaban (et CYP3A4- og P-gp-substrat), og følgelig kan samtidig bruk øke risikoen for blødninger. Samtidig bruk av rivaroksaban og dronedaron anbefales ikke.

Apiksaban

Dronedaron kan øke eksponeringen av apiksaban (et CYP3A4- og P-gp-substrat). Ingen dosejustering for apiksaban er imidlertid nødvendig når det gis sammen med legemidler som ikke er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, for eksempel dronedaron.

Edoksaban

I *in vivo*-studier økte eksponeringen av edoksaban (et CYP3A4- og P-gp-substrat) når det ble gitt sammen med dronedaron. Edoksabandosen bør reduseres i henhold til anbefalingene gitt i preparatomtalen for edoksaban.

Interaksjon med warfarin og losartan (CYP2C9-substrater)

Warfarin og andre vitamin K-antagonister

Dronedaron (600 mg to ganger daglig) økte S-warfarin med 1,2 ganger uten endring i R-warfarin og kun med 1,07 ganger økning i INR.

Klinisk signifikant INR-økning (≥ 5) har imidlertid blitt rapportert hos pasienter som tar orale antikoagulantia, vanligvis innen 1 uke etter start av dronedaron. Derfor bør INR overvåkes nøye etter oppstart av dronedaron hos pasienter som tar vitamin K-antagonister i henhold til de respektive preparatomtalene.

Losartan og andre angiotensin-II reseptorantagonister (AIIRA)

Ingen interaksjon ble sett mellom dronedaron og losartan, og en interaksjon mellom dronedaron og andre AIIRA er ikke forventet.

Interaksjon med teofyllin (CYP1A2-substrat)

Dronedaron 400 mg to ganger daglig øker ikke teofyllineksponeringen ved steady-state.

Interaksjon med metformin (OCT1- og OCT2-substrat)

Ingen interaksjon ble sett mellom dronedaron og metformin, et OCT1- og OCT2-substrat.

Interaksjon med omeprazol (CYP2C19- substrat)

Dronedaron påvirker ikke farmakokinetikken til omeprazol, et CYP2C19-substrat.

Interaksjon med klopidoogrel

Dronedaron påvirker ikke farmakokinetikken til klopidoogrel og dets aktive metabolitt.

Annen informasjon

Pantoprazol (40 mg en gang daglig), et legemiddel som øker gastrisk pH uten å ha effekt på cytokrom P450, påvirker ikke farmakokinetikken til dronedaron signifikant.

Grapefruktjuice (CYP3A4-hemmer)

Gjentatte doser av 300 ml grapefruktjuice tre ganger daglig ga 3 ganger økning av dronedaroneksponeringen. Pasienter skal derfor få beskjed om å unngå å drikke grapefruktjuice mens de bruker dronedaron (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner og graviditet

Dronedaron er ikke anbefalt under graviditet eller hos kvinner i fertil alder og som ikke bruker sikker prevensjon. Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av dronedaron hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med dronedaron og i 7 dager etter den siste dosen.

Før oppstart med dronedaron, skal forskriver bekrefte at kvinner i fertil alder ikke er gravide.

Amming

Det er ukjent om dronedaron og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av dronedaron og dets metabolitter i

melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Kvinner skal rådes til å ikke amme under behandling med dronedaron og i 7 dager (ca. 5 halveringstider) etter densiste dosen.

Det må bestemmes hvorvidt amming skal avsluttes eller om behandling med dronedaron skal avbrytes/avstås basert på en vurdering av fordelene barnet har av ammingen og nytten kvinnen har av behandlingen.

Fertilitet

Dronedaron er i dyrestudier ikke vist å påvirke fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dronedaron har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan imidlertid bli påvirket av bivirkninger som f.eks. utmattelse (fatigue).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurdering av vesentlige faktorer som kjønn eller alder på forekomsten av bivirkninger av behandlingen viste en interaksjon for kjønn (kvinnelige pasienter) for forekomsten av hvilke som helst bivirkninger og alvorlige bivirkninger.

I kliniske studier avsluttet 11,8 % i dronedarongruppen og 7,7 % i placebogruppen behandlingen tidligere enn planlagt grunnet bivirkninger. Den mest vanlige grunnen for avslutning av behandling med dronedaron var gastrointestinale plager (3,2 % i pasientgruppen versus 1,8 % i placebogruppen).

De hyppigst observerte bivirkningene med dronedaron 400 mg to ganger daglig i de 5 studiene var diaré (9 %), kvalme (5 %) og oppkast (2 %), utmattelse og asteni (7 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til dronedaron 400 mg gitt to ganger daglig hos pasienter med atrieflimmer (AF) eller atrieflutter (AFL) er basert på 5 placebokontrollerte studier hvor totalt 6285 pasienter ble randomisert (3282 pasienter tok 400 mg dronedaron to ganger daglig, og 2875 fikk placebo). Gjennomsnittlig eksponering i studiene var 13 måneder. I ATHENA-studien var den lengste oppfølgingen 30 måneder. Enkelte bivirkninger har også blitt identifisert etter markedsføring. Bivirkninger er presentert etter organklasser.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1\,000)
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktiske reaksjoner inkl. angioødem
Nevrologiske sykdommer			Dysgeusi	Ageusi
Hjertesykdommer	Kongestiv hjertesvikt (se under)	Bradykardi (se pkt. 4.3 og 4.4)		

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)
Karsykdommer				Vaskulitt, inkludert leukocytoklastisk vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt og lungefibrose (se under)	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré Oppkast Kvalme Abdominale smerter Dyspepsi		
Sykdommer i lever og galleveier		Unormale leverfunksjons- prøver		Hepatocellulær leverskade, inkludert livstruende akutt leversvikt (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudsykdommer		Utslett (inkludert generalisert, makulært, makulopapulært) Kløe	Erytem (inkludert erytema og erytematøst utslett) Eksem Fotosensitivitets- reaksjon Allergisk dermatitt Dermatitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse (fatigue) Asteni		
Undersøkelser	Blodkreatinin økt* Forlenget QTc Bazett [#]			

* ≥ 10 % fem dager etter behandlingsstart (se pkt. 4.4)

> 450 millisekunder hos menn, > 470 millisekunder hos kvinner (se pkt. 4.4)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kongestiv hjertesvikt

I de 5 placebokontrollerte studiene opptrådte kongestiv hjertesvikt (CHF) i dronedarongruppen med sammenlignbar frekvens som placebo (svært vanlig, 11,2 % versus 10,9 %). Denne frekvensen bør ses i sammenheng med den underliggende økte insidensen av CHF hos AF-pasienter. Tilfeller av CHF har også blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet (frekvens ikke kjent) (se pkt. 4.4).

Interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt og lungefibrose

I de 5 placebokontrollerte studiene hadde 0,6 % av pasientene i dronedarongruppen lungebivirkninger mot 0,8 % av pasientene som fikk placebo. Tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert pneumonitt

og lungefibrose har blitt rapportert etter markedsføringstidspunktet (frekvens ikke kjent). Et antall av pasientene hadde tidligere vært eksponert for amiodaron (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal pasientens hjerterytme og blodtrykk overvåkes. Støttebehandling gis basert på symptomene.

Det er ikke kjent om dronedaron og/eller metabolittene kan fjernes ved dialyse (hemodialyse, peritonealdialyse eller hemofiltrasjon).

Det finnes intet spesifikt antidot. I tilfelle overdose skal behandlingen være støttende og rettet mot å lindre symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hjerteterapi, antiarytmika klasse III, ATC-kode: C01B D07

Virkningsmekanisme

Hos dyr forhindrer dronedaron atrieflimmer eller gjenoppretter normal sinusrytme, avhengig av hvilken dyremodell som er brukt. Dronedaron forhindrer også ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer i flere dyremodeller. Disse effektene er trolig resultat av at dets elektrofysiologiske egenskaper tilhører alle fire Vaughan-Williamsklassene. Dronedaron er en multikanalblokker som hemmer kaliumstrømmene (inkludert IK (Ach), IKur, IKr, IKs) og derved forlenger hjertets aksjonspotensial og refraktærperioder (Klasse III). Det hemmer også natriumstrømmene (Klasse Ib) og kalsiumstrømmene (Klasse IV). Det er også en ikke-kompetitiv antagonist til adrenerge aktiviteter (Klasse II).

Farmakodynamiske egenskaper

I dyremodeller reduserer dronedaron hjerterefrekvensen. Det forlenger Wenckebachsyklusens lengde og AH-, PQ-, QT-intervall, uten tydelig effekt på eller svak økning av QTc-intervall, og uten forandring i HV- og QRS-intervallene. Det øker den effektive refraktærperioden (ERP) for atrium og atrioventrikulær knute, og ventrikulær ERP var litt forlenget med minimal grad av revers-frekvens-avhengighet. Dronedaron senker arterielt blodtrykk og myokards kontraktilitet (dP/dt maks) uten forandring i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, og reduserer myokards oksygenbruk.

Dronedaron har vasodilatoriske egenskaper, i koronararterier (relatert til aktivering av nitrogenoksydreaksjonsveien) og i perifere arterier.

Dronedaron viser indirekte antiadrenerge effekter og partiell antagonisme til adrenerg stimulering. Det reduserer alfa-adrenerg blodtrykksrespons til adrenalin og beta 1- og beta 2-responser til isoproterenol.

Klinisk effekt og sikkerhet

Reduksjon av risiko for AF-relatert sykehusinnleggelse

At dronedaron reduserer risiko for sykehusinnleggelse relatert til AF hos pasienter med AF eller AF med tilleggssrisikofaktorer i anamnesen ble vist i ATHENA-studien. ATHENA var en multisenter, multinasjonal, dobbelt-blind og randomisert placebokontrollert studie.

Pasientene skulle ha minst en tilleggssrisikofaktor (inkludert alder, hypertensjon, diabetes, tidligere cerebrovaskulær hendelse, venstre atriumdiameter ≥ 50 mm eller LVEF $< 0,40$) sammen med AF/AFL

og sinusrytme begge dokumentert innen siste 6 måneder. Pasienter som fikk amiodaron innen de siste 4 uker før randomisering, ble ikke inkludert. Pasienter kunne være i AF/AFL eller sinusrytme etter spontan eller fremprovosert konvertering, eller etter en annen prosedyre.

Firetusensekshundreogtjueåtte (4628) pasienter ble randomisert og behandlet i inntil 30 måneder (median oppfølging: 22 måneder) med enten dronedaron 400 mg 2 ganger daglig (2301 pasienter) eller placebo (2327 pasienter), i tillegg til konvensjonell behandling inklusive betablokkere (71 %), ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister (69 %), digitalis (14 %), kalsiumantagonister (14 %), statiner (39 %), orale antikoagulantia (60 %), langvarig bruk av hemmere av blodplateaggregasjon (6 %) og/eller diuretika (54 %).

Det primære endepunktet i studien var tiden til første sykehusinnleggelse av kardiovaskulær årsak eller død uavhengig av årsak.

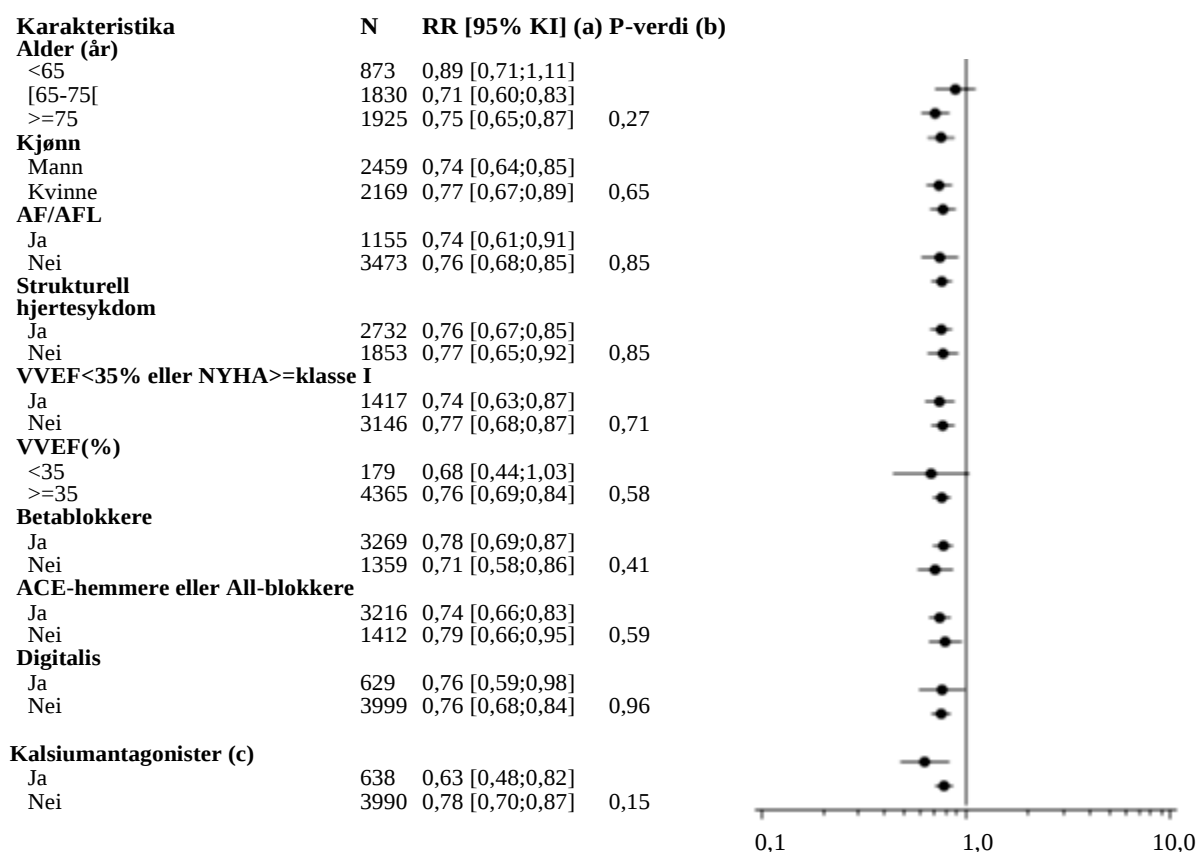
Pasienter var i alderen 23 til 97 år og 42 % var over 75 år. Førtisyv prosent (47 %) var kvinner og majoriteten var kaukasiere (89 %).

Majoriteten hadde hypertensjon (86 %) og strukturell hjertesykdom (60 %) (inkludert sykdom i koronararteriene: 30 %; kongestiv hjertesvikt (CHF): 30 %; LVEF<45 %: 12 %). Tjuefem prosent (25 %) hadde AF ved baseline.

Dronedaron reduserte forekomsten av kardiovaskulær sykehusinnleggelse eller død uavhengig av årsak med 24,2 % sammenlignet med placebo ($p<0,0001$).

Reduksjonen av kardiovaskulær sykehusinnleggelse eller død uavhengig av årsak var konsistent i alle subgrupper, uavhengig av karakteristika ved baseline eller legemidler (ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister; betablokkere, digitalis, statiner, kalsiumantagonister, diuretika) (se figur 1).

Figur 1 – Estimer av relativ risiko (dronedaron 400 mg to ganger daglig versus placebo) – første kardiovaskulære sykehusinnleggelse eller død uavhengig av årsak.



- a Bestemt fra Cox regresjonsmodell
- b P-verdi på interaksjon mellom baseline karakteristika og behandling basert på Cox regresjonsmodell
- c Kalsiumantagonister med hjerterefrekvens reduksjonseffekt begrenset til diltiazem, verapamil and bepridil

Tilsvarende resultater ble oppnådd med forekomst av kardiovaskulær sykehusinnleggelse med en risikoreduksjon på 25,5 % ($p < 0,0001$).

Under studien var antall dødsfall uavhengig av årsak sammenlignbar mellom dronedaron (116/2301) og placebo (139/2327).

Opprettholdelse av sinusrytme

I EURIDIS og ADONIS var totalt 1237 pasienter med en tidligere episode av AF eller AFL randomisert poliklinisk og behandlet med enten dronedaron 400 mg to ganger daglig ($n = 828$) eller placebo ($n = 409$) i tillegg til konvensjonell behandling (inkludert orale antikoagulantia, betablokkere, ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister, langvarig behandling med hemmere av blodplateaggregasjonen, diuretika, statiner, digitalis og kalsiumantagonister). Pasientene hadde minst én episode med AF/AFL dokumentert med EKG i løpet av de siste 3 månedene og var i sinusrytme minst en time og ble fulgt i 12 måneder. For å bekrefte god toleranse hos pasienter som fikk amiodaron, ble det tatt EKG omtrent 4 timer etter første inntak av studiemedisin. Andre antiarytmiske legemidler måtte avsluttes minst 5 ganger halveringstiden før første administrasjon av studiemedisin.

Pasientene var mellom 20 og 88 år, hoveddelen var kaukasiere (97 %) og menn (69 %). De mest vanlige tilleggssykdommene var hypertensjon (56,8 %) og strukturell hjertesykdom (41,5 %) inkludert koronar hjertesykdom (21,8 %).

I de samlede data fra EURIDIS og ADONIS, samt i de individuelle studiene, forlenget dronedaron konsekvent tiden til første AF/AFL (primære endepunkt). Sammenlignet med placebo ble risiko for første tilbakefall av AF/AFL under den 12-måneders lange studieperioden redusert med 25 % ($p = 0,00007$). Median tid fra randomisering til første nye anfall av AF/AFL i dronedarongruppen var 116 dager, dvs. 2,2 ganger lenger enn i placebogruppen (53 dager).

DIONYSOS-studien sammenlignet effekt og sikkerhet av dronedaron (400 mg to ganger daglig) versus amiodaron (600 mg daglig i 28 dager, deretter 200 mg daglig) over 6 måneder. Totalt 504 pasienter med dokumentert AF ble randomisert, 249 fikk dronedaron og 255 amiodaron. Pasientene var i alderen 28 til 90 år, 49 % var over 65 år. Forekomsten av det primære effektendepunktet, definert som første nye anfall av AF eller tidlig avslutning av studiemedisin på grunn av bivirkninger eller manglende effekt ved 12 måneder, var 75 % i dronedarongruppen og 59 % i amiodarongruppen (hazardratio = 1,59, log-rank p -verdi $< 0,0001$). Forekomst av nye anfall var hhv. 63,5 % og 42 %. Nye anfall av AF (inkludert mangel av konvertering) var hyppigere i dronedarongruppen, mens prematur avslutning av studiemedisin pga. bivirkninger var hyppigere i amiodarongruppen. Forekomsten av sikkerhetshovedendepunktet, definert som tidlig avslutning av studiemedisin som følge av spesifikke bivirkninger i tyreoida, lever, lunger, nerver, hud, øye eller gastrointestinaltraktus, var redusert med 20 % i dronedarongruppen sammenlignet med amiodarongruppen ($p = 0,129$). Denne reduksjonen var et resultat av signifikant lavere forekomst av bivirkninger i tyreoida og nevrologiske bivirkninger, samt en trend mot færre bivirkninger i hud og øye, samt tidlig avslutning av studiemedisin sammenlignet med amiodarongruppen. Økt forekomst av gastrointestinale hendelser, i hovedsak diaré, ble sett i dronedarongruppen (12,9 % versus 5,1 %).

Pasienter med symptomer på hjertesvikt ved hvile eller ved minimal fysisk anstrengelse i foregående måned, eller som ble innlagt for hjertesvikt i foregående måned.

ANDROMEDA-studien ble gjennomført med 627 pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon innlagt med ny eller forverret hjertesvikt, og som hadde hatt minst en episode med kortpustethet ved hvile eller ved lett fysisk anstrengelse (tilsvarende NYHA-klasse III eller IV) eller paroksysmal nattlig dyspné måneden før innleggelse. Pasientene var i alderen 27 til 96 år, 68 % var over 65 år. Studien ble stoppet tidlig fordi det var flere dødsfall i dronedarongruppen [$n = 25$ versus 12 (placebo), $p = 0,027$] (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pasienter med permanent atrieflimmer:

PALLAS-studien var en randomisert, placebokontrollert studie der den kliniske fordelene av dronedaron 400 mg to ganger daglig, i tillegg til standardbehandling, hos pasienter med permanent atrieflimmer og tilleggsrisikofaktorer (pasienter med kongestiv hjertesvikt ~ 69 %, koronar hjertesykdom ~ 41 %, tidligere slag eller TIA ~ 27 %, $LVEF \leq 40\% \sim 20,7\%$ og pasienter ≥ 75 år med hypertensjon og diabetes ~ 18 %) ble undersøkt. Studien ble stoppet tidligere enn planlagt etter randomisering av 3149 pasienter (placebo = 1577, dronedaron = 1572) pga. signifikant økt hjertesvikt [placebo = 33; dronedaron = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)]; slag [placebo = 8; dronedaron = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] og kardiovaskulær død [placebo = 6; dronedaron = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral, ikke-fastende administrering er dronedaron godt absorbert (minst 70 %). På grunn av presystemisk førstepassasjemetabolisme, er den absolutte biotilgjengeligheten av dronedaron (tatt med mat) 15 %. Samtidig inntak av mat øker biotilgjengeligheten av dronedaron i gjennomsnittlig 2 til 4 ganger. Etter ikke-fastende administrering nås høyeste plasmakonsentrasjon av dronedaron og den aktive hovedmetabolitten (N-debutyl-metabolitt) innen 3 til 6 timer. Etter gjentatte administreringer av 400 mg to ganger daglig, nås steady-state innen 4-8 dagers behandling, og gjennomsnittlig akkumuleringsratio for dronedaron varierer fra 2,6 til 4,5. Gjennomsnittlig C_{max} ved steady-state er 84-147 ng/ml for dronedaron og eksponeringen er tilsvarende for hovedmetabolitten, N-debutyl-metabolitten. Farmakokinetikken for dronedaron og dets N-debutyl-metabolitt avviker begge moderat fra doseproporsjonalitet: en 2-ganger økning i dose fører til en omtrent 2,5 til 3 ganger økning av C_{max} og AUC.

Distribusjon

Bindingen til plasmaprotein *in vitro* av dronedaron og dets N-debutyl-metabolitt er henholdsvis 99,7 % og 98,5 % og er ikke mettet. Begge forbindelser binder i hovedsak til albumin. Etter intravenøs administrering varierer distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) fra 1200 til 1400 l.

Biotransformasjon

Dronedaron metaboliseres i høy grad, hovedsaklig av CYP3A4 (se pkt. 4.5). Den viktigste metabolismeveien inkluderer N-debutylering for dannelsen av den viktigste sirkulerende aktive metabolitten og følges av oksidering, oksidativ deaminering for å danne den inaktive propansyremetabolitten, etterfulgt av oksidering, og direkte oksidering. Monoaminoksidaser bidrar delvis til metabolismen av dronedarons aktive metabolitt (se pkt. 4.5).

N-debutyl-metabolitten har farmakodynamisk aktivitet, men er 3 til 10 ganger mindre potent enn dronedaron. Denne metabolitten bidrar til den farmakologiske aktiviteten av dronedaron i mennesker.

Eliminasjon

Etter oral administrering utskilles omtrent 6 % av merket dose i urin, først og fremst som metabolitter (ingen uforandret forbindelse utskilt i urin) og 84 % skilles ut i feces, først og fremst som metabolitter. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av dronedaron mellom 130 til 150 l/t. Den terminale halveringstiden for dronedaron er rundt 25-30 timer og for dets N-debutyl-metabolitt rundt

20-25 timer. Dronedaron og dets metabolitt er fullstendig eliminert fra plasma hos pasienter innen 2 uker etter avsluttet behandling med 400 mg to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper

Farmakokinetikken til dronedaron hos pasienter med AF er lik den hos friske personer. Kjønn, alder og vekt er faktorer som påvirker farmakokinetikken til dronedaron. Hver av disse faktorer har en begrenset påvirkning på dronedaron.

Kjønn

Hos kvinner er eksponering av dronedaron og dets N-debutyl-metabolitt gjennomsnittlig 1,3 til 1,9 ganger høyere enn hos mannlige pasienter.

Eldre

Av totalantallet personer i kliniske studier av dronedaron var 73 % 65 år eller eldre og 34 % var 75 år eller eldre. Hos pasienter 65 år og eldre er dronedaroneksponeringen 23 % høyere sammenlignet med de under 65 år.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen av ubundet dronedaron med 2 ganger. Gjennomsnittlig eksponering for N-debutyl-metabolitten minket med 47 % (se pkt. 4.2). Det er ikke vurdert hvordan alvorlig nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken til dronedaron (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Hvordan nedsatt nyrefunksjon påvirker farmakokinetikken til dronedaron er ikke vurdert i spesifikke studier. Nedsatt nyrefunksjon er ikke ventet å endre farmakokinetikken til dronedaron da uforandret forbindelse ikke gjenfinnes i urin og kun omtrent 6 % av dosen skilles ut i urin som metabolitter (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En *in vivo* mikronukleustest i mus og fire *in vitro*-tester viste ingen gentoksiske effekter for dronedaron.

I 2 år lange karsinogenitetsstudier (oral dosering) var den høyeste dronedarondosen administrert i 24 måneder 70 mg/kg/dag hos rotte og 300 mg/kg/dag hos mus. Funnene var økt forekomst av brystkjerteltumorer hos hunnmus, histocystiske sarkom hos mus og hemangiom i det mesenteriske lymfeknutenivå hos rotter, alt kun ved den høyeste testede dosen (tilsvarende 5 til 10 ganger terapeutisk dose hos mennesker). Hemangiomer er ikke forstadier til kreft og omdannes ikke til maligne hemangiosarkomer hos verken dyr eller mennesker. Ingen av disse observasjonene ble ansett relevante for mennesker.

I lengre toksisitetsstudier, ble det sett lett og reversibel fosfolipidose (opphopning av skumcellemakrofager) i mesenteriske lymfeknuter i hovedsak hos rotter. Denne effekten er vurdert som artsspesifikk og ikke relevant for mennesker.

Dronedaron forårsaket tydelige effekter i utvikling av embryo og foster ved høye doser hos rotter, slik som økt avstøtning etter implantasjon, redusert vekt av foster og placenta, samt ytre, viscerale og skjelett misdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Hypromellose

Maisstivelse, pregelatinisert
Krysspovidon
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Hyppromellose (E 464)
Makrogol (E 1521)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ikke-gjennomsiktige PVC-aluminium eller ikke-gjennomsiktige PVC/PE/PVDC-aluminiumblisterpakninger.

Dronedarone Teva er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 20, 50, 60 og 100 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12095

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2019
Dato for siste fornyelse: 16. januar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2025