

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dronedarone Stada 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää dronedaronihydrokloridia määrän, joka vastaa 400 mg dronedaronia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 109 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka mitat ovat 17,6 x 8,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dronedarone Stada on tarkoitettu sinusrytmin ylläpitämiseen onnistuneen rytminsiirron jälkeen aikuisille, kliinisesti vakaille potilaille, joilla ilmenee kohtauksittaista tai jatkuvaa eteisvärinää. Turvallisuusprofiilin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) Dronedarone Stada -valmistetta tulee määrätä vasta, kun muita hoitovaihtoehtoja on harkittu.

Dronedarone Stada -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vasemman kammion systolinen toimintahäiriö tai potilaille, joilla on ilmennyt tai ilmenee parhaillaan sydämen vajaatoiminta.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä on seurattava vain erikoislääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4). Dronedarone Stada -hoito voidaan aloittaa avohoidossa.

Ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeiden (esim. flekainidi, propafenoni, kinidiini, disopyramidi, dofetilidi, sotaloli, amiodaroni) käyttö on lopetettava ennen Dronedarone Stada -hoidon aloittamista. Sopivasta ajankohdasta aloittaa Dronedarone Stada -lääkitys amiodaronin lopettamisen jälkeen on vain vähän tietoa. On otettava huomioon, että amiodaronin vaikutus voi jatkua pitkään sen lopettamisen jälkeen johtuen sen pitkästä puoliintumisajasta. Jos vaihtoon ryhdytään, se pitäisi tehdä erikoislääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.3 ja 5.1).

Annostus

Aikuisten suositusannos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos tulee ottaa seuraavasti:

- yksi tabletti aamuaterian yhteydessä ja
- yksi tabletti ilta-aterian yhteydessä.

Greippimehua ei pidä ottaa samanaikaisesti Dronedarone Stada -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalta jää annos ottamatta, seuraava annos tulee ottaa normaalin aikataulun mukaan, eikä kaksinkertaista annosta pidä ottaa.

Pediatriset potilaat

Dronedaronin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille. Tietoa ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Teho ja turvallisuus olivat samankaltaiset iäkkäillä potilailla, joilla ei ollut muita sydänsairauksia, ja nuoremmilla potilailla. Varovaisuus on tarpeen vähintään 75-vuotiaiden, monisairaiden potilaiden kohdalla (ks. kohdat 4.3, 4.4. ja 5.1). Iäkkäiden naisten plasman lääkeainealtistus suureni terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, mutta annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Dronedaroni on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska tällaisesta käytöstä ei ole tutkimustietoa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Dronedaroni on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse muuttaa muilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

On suositeltavaa niellä tabletti kokonaisena veden kera aterian yhteydessä. Tablettia ei voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, täydellinen haarakatkos, distaalinen katkos, sinussolmukkeen toimintahäiriö, eteisten johtumishäiriö tai sairas sinus -oireyhtymä (paitsi jos samaan aikaan käytetään toimivaa sydämentahdistinta)
- Bradykardia < 50 lyöntiä/min
- Pysyvä eteisvärinä, jossa eteisvärinä on jatkunut vähintään 6 kk (tai kesto ei tiedetä) ja sinusrytmin palauttamista ei enää yritetä lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilaat, joilla on epävakaata hemodynaamista tilaa
- Aiemmin ilmennyt tai parhaillaan ilmenevä sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö
- Aiemmin amiodaronin käytöstä aiheutunut maksa- tai keuhkotoksisuus
- Samanaikainen potenttien sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, telitromysiinin, klaritromysiinin, nefatsodonin tai ritonaviirin, käyttö (ks. kohta 4.5)
- Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet, esim. fentiatsiinit, sisapridi, bepridiili, trisykliset masennuslääkkeet, terfenadiini, eräät suun kautta otettavat makrolidit (kuten erytromysiini) sekä ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeet (ks. kohta 4.5)
- QTc-aika (Bazett) ≥ 500 millisekuntia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min)
- Yhteiskäyttö dabigatraanin kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dronedaronin käytön aikana suositellaan huolellista seuranta sisältyen sydämen, maksan ja keuhkojen toiminnan säännöllisen arvioinnin (ks. alla). Jos eteisvärinä ilmenee uudelleen, dronedaronin lopettamista tulee harkita. Dronedaronihoito pitää lopettaa kesken hoitajakson, jos

potilaalla ilmenee jokin tila, joka voi johtaa kohdassa 4.3 mainittuun vasta-aiheeseen. Samanaikaisten lääkitysten, kuten digoksiinin ja antikoagulanttien seuranta on tarpeen.

Potilaat, joille kehittyy pysyvä eteisvärinä hoidon aikana

Kliininen tutkimus potilaille, joilla oli pysyvä eteisvärinä (eteisvärinä oli jatkunut vähintään 6 kk) ja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä, lopetettiin enneaikaisesti, koska dronedaronia saaneilla potilailla todettiin enemmän kardiovaskulaarisia kuolemia, aivohalvauksia ja sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 5.1). Jatkuva EKG-seuranta suositellaan vähintään 6 kuukauden välein. Jos dronedaronihoitoa saaneelle potilaalle kehittyy pysyvä eteisvärinä, Dronedaron Stada -hoito tulee lopettaa.

Potilaat, joilla on ilmennyt tai ilmenee parhaillaan sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö

Dronedaron Stada on vasta-aiheista potilaille, joilla on epävakaa hemodynaaminen tila, johon liittyy aiemmin ilmennyt tai parhaillaan ilmenevä sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Potilaita tulee seurata tarkkaan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireiden varalta. Uusia sydämen vajaatoimintatapauksia ja sydämen vajaatoiminnan pahenemista dronedaronihoidon aikana on raportoitu spontaanisti. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille kehittyy tai he tuntevat sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita, kuten painon nousua, siihen liittyvää turvotusta tai lisääntyvää hengenahdistusta. Jos sydämen vajaatoiminta kehittyy, Dronedaron Stada -hoito tulee lopettaa.

Potilaita on seurattava vasemman kammion systolisen toimintahäiriön kehittymisen varalta hoidon aikana. Jos vasemman kammion systolinen toimintahäiriö kehittyy, Dronedaron Stada -hoito tulee lopettaa.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti

Potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, tulee hoitaa varoen.

Läkkäät

läkkäitä vähintään 75-vuotiaita, monisairaita potilaita tulee hoitaa varoen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Maksavaurio

Maksasolujen vaurioita mukaan lukien henkeä uhkaavaa akuuttia maksan vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen dronedaronia käyttäville potilaille myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen dronedaronihoidon aloittamista sekä yhden viikon ja yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen joka kuukausi kuuden kuukauden ajan ja sitten kuukausien 9 ja 12 kohdalla, jonka jälkeen ajoittain. Jos ALAT-arvo (alaniiniaminotransferaasi) on koholla $\geq 3 \times$ normaalin ylärajan (ULN), ALAT-arvo on mitattava uudelleen 48–72 tunnin sisällä. Jos ALAT-arvon todetaan uudelleen olevan $\geq 3 \times$ ULN, dronedaronihoito on lopetettava. Potilaalle on tehtävä asianmukaiset tutkimukset ja seurattava tarkkaan, kunnes ALAT-arvo on palautunut normaaliksi.

Potilaita on neuvottava kertomaan välittömästi lääkäriin kaikki mahdolliseen maksavaurioon liittyvät oireet (kuten jatkuva vatsakipu uutena oireena, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, kuume, huonovointisuus, väsymys, ihon/silmien keltaisuus, tumma virtsa tai kutina).

Suurentunut plasman kreatiniinipitoisuus

Plasman kreatiniinipitoisuuden on havaittu suurentuneen (keskimääräinen nousu 10 mikromol/l), kun terveet tutkimushenkilöt ja potilaat ovat saaneet dronedaronia 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Useimmilla potilailla tämä suureneminen tapahtuu pian hoidon aloittamisen jälkeen ja tasaantuu 7 päivän kuluttua. Plasman kreatiniinipitoisuuden mittaamista suositellaan ennen dronedaronihoidon aloittamista ja 7 päivän kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos veren kreatiniinipitoisuuden suurenemista havaitaan, seerumin kreatiniinipitoisuus tulee mitata uudelleen 7 päivän kuluttua. Jos kreatiniinipitoisuus ei ole enää noussut, tätä arvoa tulee käyttää uutena lähtötilanteen viitearvona, koska tällainen voi olla odotettavissa dronedaronia käytettäessä. Jos seerumin kreatiniinipitoisuus nousee edelleen, tulee lisätutkimuksia ja hoidon lopettamista harkita.

Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen ei välttämättä edellytä ACE:n estäjien tai angiotensiini II-reseptorin salpaajien (AIIRAs) käytön lopettamista.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on raportoitu suurempia kreatiniinipitoisuuksien nousuja dronedaronihoidon aloittamisen jälkeen. Joissain tapauksissa raportoitiin myös veren ureapitoisuuden nousua, joka johtui mahdollisesti sydämen vajaatoiminnan aiheuttamasta sekundaarisesta hypoperfuusiosta (prerenaalinen atsotemia). Tällaisissa tapauksissa dronedaronin käyttö on lopetettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). On suositeltavaa seurata munuaisten toimintaa säännöllisesti ja harkita jatkotutkimuksia tarpeen mukaan.

Elektrolyyttiepätasapaino

Rytmihäiriölääkkeet voivat olla tehottomia tai aiheuttaa rytmihäiriöitä hypokaleemisilla potilailla, ja siksi kaliumin tai magnesiumin puutos on korjattava ennen dronedaronihoitoa ja sen aikana.

QT-ajan piteneminen

Dronedaronin farmakologinen vaikutusmekanismi voi aiheuttaa keskivaikeaa QTc-ajan pitenemistä (Bazettin kaavalla laskettuna noin 10 ms), joka liittyy repolarisaation pidentymiseen. Nämä muutokset liittyvät dronedaronin hoitovaikutukseen, eivätkä ne ole merkkejä toksisuudesta. Hoidonaikaista seurantaa mm. EKG:n (elektrokardiografian) avulla suositellaan. Jos QTc-aika (Bazett) ≥ 500 millisekuntia, dronedaronin käyttö tulee lopettaa (ks. kohta 4.3).

Kliinisen kokemuksen perusteella dronedaronin proarytmisen vaikutus on heikko, ja dronedaronin osoitettiin ATHENA-tutkimuksessa vähentävän rytmihäiriöihin liittyviä kuolemia (ks. kohta 5.1). Proarytmisiä vaikutuksia voi kuitenkin ilmetä tietyissä tilanteissa, kuten rytmihäiriöille altistavien lääkkeiden käytön ja/tai elektrolyyttihäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalia keuhkosairautta kuten pneumoniittia ja keuhkofibroosia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa. Hengenahdistuksen tai ärsytysyस्कän ilmeneminen voi liittyä keuhkotoksisuuteen ja potilaiden kliininen arvio tulee tehdä huolella. Jos keuhkotoksisuutta todetaan, hoito tulee lopettaa.

Yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)

Digoksiini

Dronedaronin antaminen digoksiinia saaville potilaille aiheuttaa plasman digoksiinipitoisuuden suurenemista ja sen seurauksena jouduttaa digoksiinimyrkytyksen löydöksiä ja oireita. Kliinistä ja biologista seurantaa sekä EKG-seurantaa suositellaan, ja digoksiiniannos tulee puolittaa. Synergistinen vaikutus syketiheyteen ja eteis-kammiojohtumiseen on myös mahdollinen.

Sinussolmukkeeseen ja eteis-kammiosolmukkeeseen lamaavasti vaikuttavien beetasalpaajien tai kalsiuminestäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Näiden lääkkeiden käyttö tulee aloittaa pieninä annoksina, ja annosta tulee suurentaa vasta EKG-tutkimuksen jälkeen. Jos potilas käyttää kalsiuminestäjiä tai beetasalpaajia dronedaronihoitoa aloitettaessa, potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ja annosta on muutettava tarvittaessa.

Antikoagulantit

Potilaille tulee antaa sopivasti antikoagulantteja eteisvärinän kliinisten ohjeiden mukaan. K-vitamiiniantagonistia käyttävien potilaiden INR-arvoa (International Normalized Ratio) tulee seurata tarkkaan dronedaronin aloittamisen jälkeen.

Potenttien CYP3A4:n indusoijien, kuten rifampisiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman, käyttöä ei suositella.

MAO:n estäjät voivat vähentää dronedaronin aktiivisen metaboliitin poistumista elimistöstä ja sen vuoksi niitä on käytettävä varoen.

Statiinien käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavallista pienemmän statiinialoitussannoksen ja -ylläpitoannosten käyttöä tulee harkita, ja potilaan tilaa tulee seurata lihastoksisuuden kliinisten merkkien varalta.

Potilaita tulee kehottaa välttämään greippimehua sisältäviä juomia dronedaronihoidon aikana.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dronedaroni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta (ks. kohta 5.2). Siksi CYP3A4:n estäjät ja indusoijat voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa.

Dronedaroni on kohtalaisen voimakas CYP3A4:n estäjä, heikko CYP2D6:n estäjä ja voimakas P-glykoproteiinien estäjä. Siksi dronedaroni voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia P-glykoproteiinien, CYP3A4:n ja CYP2D6:n substraattien kanssa. Dronedaronin ja/tai sen metaboliittien on osoitettu in vitro estävän kuljettajaproteiineja, jotka kuuluvat orgaanisten anionien kuljettajiin (OAT, Organic Anion Transporter), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideihin (OATP, Organic Anion Transporting Polypeptide) ja orgaanisten kationien kuljettajiin (OCT, Organic Cation Transporter). Dronedaroni ei estä merkittävästi CYP1A2:ta, CYP2C9:ä, CYP2C19:ä, CYP2C8:a eikä CYP2B6:ta. Farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen myös beetasalpaajien, kalsiuminestäjien ja digitaalisen kanssa.

Kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavat lääkkeet

Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet, esim. fentiatsiinit, sisapridi, bepridiili, trisykliset masennuslääkkeet, eräät suun kautta otettavat makrolidit (kuten erytromysiini), terfenadiini sekä ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeet ovat vasta-aiheisia mahdollisen proarytmiariskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Beetasalpaajien tai digoksiinin samanaikaisessa käytössä on myös noudatettava varovaisuutta.

Muiden lääkkeiden vaikutus Dronedaroni Stada -valmisteeseen

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Dronedaronialtistus suurentui 17-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti 200 mg:n ketokonatsoliannoksia. Siksi ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, ritonaviirin, telitromysiinin, klaritromysiinin tai nefatsodonin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kohtalaisen voimakkaat / heikot CYP3A4:n estäjät

- Erytromysiini

Erytromysiini, suun kautta otettava makrolidi, voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa ja on siksi vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Toistuvat erytromysiiniannokset (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa 10 päivää) nostivat dronedaronille altistumisen 3,8-kertaiseksi vakaassa tilassa.

- Kalsiuminestäjät

Kalsiuminestäjät diltiatseemi ja verapamiili ovat CYP3A4:n substraatteja ja/tai kohtalaisen voimakkaita estäjiä. Syketiheyttä pienentävien ominaisuuksiensa vuoksi verapamiililla ja diltiatseemilla voi lisäksi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Dronedaronialtistus suurentui 1,7-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti diltiatseemia (240 mg kahdesti vuorokaudessa), 1,4-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti verapamiilia (240 mg kerran vuorokaudessa), ja 1,2-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti nifedipiiniä (20 mg kahdesti vuorokaudessa). Dronedaroni (400 mg kahdesti vuorokaudessa) suurentaa myös kalsiuminestäjäaltistusta (verapamiili 1,4-kertaiseksi ja nisoldipiini 1,5-kertaiseksi). Kliinisissä tutkimuksissa 13 % potilaista sai kalsiuminestäjiä samanaikaisesti dronedaronin kanssa. Hypotension, bradykardian ja sydämen vajaatoiminnan riski ei suurentunut. Yleisesti voidaan todeta, että farmakokineettisen yhteisvaikutuksen ja mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi sinussolmukkeeseen ja eteis-kammiosolmukkeeseen lamaavasti vaikuttavia kalsiuminestäjiä, kuten verapamiilia ja diltiatseemia, tulee käyttää varoen yhdessä dronedaronin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee aloittaa pieninä annoksina, ja annosta

tulee suurentaa vasta EKG-tutkimuksen jälkeen. Jos potilaalla on jo käytössä kalsiuminestäjä dronedaronihoidon aloittamisen aikaan, potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ja kalsiuminestäjän annosta on tarvittaessa muutettava (ks. kohta 4.4).

- Muut keskivahvat/heikot CYP 3A4:n estäjät
Myös muut kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät lisäävät todennäköisesti dronedaronialtistusta.

CYP3A4:n indusoijat

Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) pienensi dronedaronialtistusta 80 %, mutta se ei vaikuttanut merkittävästi dronedaronin aktiivisten metaboliittien altistukseen. Rifampisiinin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien, kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman, samanaikaista käyttöä ei suositella, koska ne pienentävät dronedaronialtistusta.

MAO:n estäjät

MAO osallistui dronedaronin aktiivisen metaboliitin metaboliaan *in vitro* -tutkimuksessa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Dronedarone Stada -valmisteen vaikutus muihin lääkkeisiin

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa

- Statiinit

Dronedaroni voi suurentaa sellaisten statiinien altistusta, jotka ovat CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin substraatteja. Dronedaroni (400 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi simvastatiinialtistuksen 4-kertaiseksi ja simvastatiinihappoaltistuksen 2-kertaiseksi. Oletettavasti dronedaroni voi suurentaa myös lovastatiinialtistusta samantyyppisesti kuin simvastatiinihappoaltistuksen. Dronedaronin ja atorvastatiinin välillä oli heikko yhteisvaikutus (josta seurasi keskimäärin 1,7-kertainen lisäältistuminen atorvastatiinille). Dronedaronin ja OATP:n kuljettamien statiinien, kuten rosuvastatiinin, välillä oli heikko yhteisvaikutus (josta seurasi keskimäärin 1,4-kertainen lisäältistuminen rosuvastatiinille).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt turvallisuusongelmia, kun dronedaronia annettiin samanaikaisesti sellaisten statiinien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. Spontaaneja rabdomyolyyysitapauksia on kuitenkin raportoitu, kun dronedaronia on käytetty yhdessä statiinien (erityisesti simvastatiinin) kanssa, ja sen vuoksi statiinien samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta. Tavallista pienemmän statiinialoitusannoksen ja -ylläpitoannosten käyttöä tulee harkita kyseisen statiinin valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti, ja potilaan tilaa tulee seurata lihastoksisuuden kliinisten merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

- Kalsiuminestäjät

Dronedaronin ja kalsiuminestäjien yhteisvaikutus on kuvattu edellä (ks. kohta 4.4).

- Immunosuppressantit

Dronedaroni saattaa suurentaa immunosuppressanttien (takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi ja siklosporiini) pitoisuutta plasmassa. Sirolimuusin ja takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa tulee seurata ja annoksia muuttaa tarvittaessa, jos niitä käytetään samanaikaisesti dronedaronin kanssa.

- Ehkäisytabletit

Dronedaronia (800 mg kahdesti vuorokaudessa) ja ehkäisytabletteja samanaikaisesti käyttäneillä terveillä tutkimushenkilöillä ei havaittu etinyliestradiolin eikä levonorgestreelin pitoisuuden pienemistä.

Yhteisvaikutukset CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa: beetasalpaajat, masennuslääkkeet

- Beetasalpaajat

Sotalolihoito on lopetettava ennen dronedaronihoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3) Dronedaroni saattaa suurentaa CYP2D6:n kautta metaboloituvien beetasalpaajien altistusta. Beetasalpaajilla voi lisäksi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Dronedaroni (800 mg vuorokaudessa) suurensi metoprololialtistuksen 1,6-kertaiseksi ja propranololialtistuksen 1,3-kertaiseksi (eli muutos oli paljon pienempi kuin hitaiden ja nopeiden CYP2D6-metaboloijien välillä,

jolloin ero voi olla 6-kertainen). Kliinisissä tutkimuksissa bradykardiaa havaittiin useammin, kun dronedaronia annettiin samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa.

Farmakokineettisen yhteisvaikutuksen ja mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi beetasalpaajia tulee käyttää varoen yhdessä dronedaronin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee aloittaa pieninä annoksina, ja annosta tulee suurentaa vasta EKG-tutkimuksen jälkeen. Jos potilas käyttää beetasalpaajia dronedaronihoitoa aloitettaessa, potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ja beetasalpaajan annosta on tarvittaessa muutettava (ks. kohta 4.4).

- Masennuslääkkeet

Dronedaroni on ihmisellä heikko CYP2D6:n estäjä, joten sen oletetaan aiheuttavan vain vähän yhteisvaikutuksia CYP2D6:n kautta metaboloituvien masennuslääkkeiden kanssa.

Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin substraattien kanssa

- Digoksiini

Dronedaroni (400 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi digoksiinialtistuksen 2,5-kertaiseksi estämällä P-glykoproteiinipumppua. Digitaliksella voi lisäksi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Synergistinen vaikutus syketiheyteen ja eteis-kammiojohtumiseen on mahdollinen. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin suurentuneita digitalispitoisuuksia ja/tai digitalismyrkytykseen viittaavia maha-suolikanavan häiriöitä, kun dronedaronia annettiin samanaikaisesti digitaliksen kanssa.

Digoksiiniannosta on pienennettävä noin 50 % ja seerumin digoksiinipitoisuutta on seurattava tarkasti. Lisäksi suositellaan kliinistä seurantaa ja EKG-seurantaa.

- Dabigatraani

Kun dabigatranieteksilaaattia annettiin annoksella 150 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisesti dronedaronin kanssa, jonka annos oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa, dabigatranin AUC₀₋₂₄ lisääntyi 100 %:lla ja C_{max} lisääntyi 70 %:lla. Kliinistä tietoa näiden lääkevalmisteiden yhteiskäytöstä eteisvärinäpotilailla ei ole. Näiden valmisteiden yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa

- Rivaroksabaani

Dronedaroni todennäköisesti suurentaa rivaroksabaanialtistusta (rivaroksabaani on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti), joten niiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotojen riskiä. Rivaroksabaanin ja dronedaronin samanaikaista käyttöä ei suositella.

- Apiksabaani

Dronedaroni saattaa suurentaa apiksabaanialtistusta (apiksabaani on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti). Apiksabaaniannoksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen samanaikaisessa käytössä lääkeaineiden kanssa, jotka eivät ole voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-glykoproteiinin estäjiä, kuten dronedaroni.

- Edoksabaani

In vivo -tutkimuksissa edoksabaanialtistus (edoksabaani on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatti) suureni, kun sitä annettiin dronedaronin kanssa. Edoksabaaniannosta on pienennettävä edoksabaanin valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti.

Yhteisvaikutukset varfariinin ja losartaanin (CYP2C9:n substraatteja) kanssa

- varfariini ja muut K-vitamiiniantagonistit

Dronedaroni (600 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi S-varfariinin pitoisuuden 1,2-kertaiseksi. R-varfariinin pitoisuus ei muuttunut, ja INR-arvo (International Normalized Ratio) suureni vain 1,07-kertaiseksi.

Kliinisesti merkittäviä INR-arvon nousuja (≥ 5) raportoitiin kuitenkin oraalisia antikoagulantteja käytävillä potilailla yleensä viikon sisällä dronedaronihoidon aloittamisen jälkeen. Tämän vuoksi K-vitamiiniantagonistia käyttävien potilaiden INR-arvoa tulee seurata tarkkaan dronedaronin aloittamisen jälkeen.

- Losartaani ja muut angiotensiini II-reseptorin salpaajat (AIIRAs)

Dronedaronin ja losartaanin välillä ei havaittu yhteisvaikutuksia, ja dronedaronin ja muiden angiotensiini II-reseptorin salpaajien välillä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutukset teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) kanssa

Dronedaroni annoksena 400 mg kahdesti vuorokaudessa ei suurena vakaan tilan teofylliinialtistusta.

Yhteisvaikutus metformiinin kanssa (OCT1:n ja OCT2:n substraatti)

Dronedaronin ja metformiinin, OCT1:n ja OCT2:n substraatin, välillä ei havaittu yhteisvaikutusta.

Yhteisvaikutus omepratsolin kanssa (CYP 2C19:n substraatti)

Dronedaroni ei vaikuta omepratsolin, CYP 2C19:n substraatin, farmakokinetiikkaan.

Yhteisvaikutus klopido greelin kanssa

Dronedaroni ei vaikuta klopido greelin eikä sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Muuta tietoa

Pantopratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) – lääkeaine, joka suurentaa mahan pH-arvoa vaikuttamatta mitenkään sytokromi P450 -järjestelmään – ei vaikuttanut merkittävästi dronedaronin farmakokinetiikkaan.

Greippimehu (CYP3A4:n estäjä)

Dronedaronialtistus suurentui 3-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin toistuvasti 300 ml greippimehua kolmesti vuorokaudessa. Potilaita tulee siksi kehottaa välttämään greippimehua sisältäviä juomia dronedaronihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja dronedaronin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Dronedaronin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dronedaroni ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dronedaronin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko dronedaronihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Dronedaronin ei ole todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen eläintutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dronedaronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutukset, kuten väsymys, voivat kuitenkin vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kun arvioitiin sisäisten tekijöiden, kuten sukupuolen tai iän, vaikutusta hoidon aikana ilmenneisiin haittavaikutuksiin, havaittiin, että sukupuoli (naispotilaat) vaikutti haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuuteen.

Kliinisissä tutkimuksissa dronedaronia saaneista potilaista 11,8 % ja lumelääkettä saaneista potilaista 7,7 % keskeytti osallistumisen etuajassa haittavaikutusten vuoksi. Yleisimmät syyt dronedaronihoidon

keskeyttämiseen olivat ruoansulatuselimistön häiriöt (3,2 % dronedaroniryhmässä vs. 1,8 % lumelääkeryhmässä).

Yleisimmät dronedaronin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aiheuttamat haittavaikutukset viidessä tutkimuksessa olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu sekä väsymys ja heikkous.

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Dronedaronin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuusprofiili potilailla, joilla on eteisvärinää tai eteislepatusta, perustuu viiteen lumekontrolloituun tutkimukseen, joihin satunnaistettiin yhteensä 6 285 potilasta (3 282 potilasta sai dronedaronia 400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 2 875 sai lumelääkettä). Keskimääräinen altistus aika näissä tutkimuksissa oli 13 kuukautta. ATHENA-tutkimuksessa pisin seuranta-aika oli 30 kuukautta. Joitakin haittavaikutuksia havaittiin myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥1/10)	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1,000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10,000, <1/1,000)
Immuunijärjestelmä				Anafylaktiset reaktiot mukaan lukien angioedeema
Hermosto			Makuhäiriöt	Makuaistin puute
Sydän	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. alla)	Bradykardia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)		
Verisuonisto				Vaskuliitti, esim. leukosytoklastinen vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi (ks. alla)	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Vatskipu Dyspepsia		
Maksa ja sappi		Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset		Maksasolujen vaurio, mukaan lukien henkeä uhkaava akuutti maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma (esim. yleistynyt, makulaarinen tai makulopapulaarinen ihottuma) Kutina	Eryteema (esim. punoitus tai punoittava ihottuma) Ekseema Valoherkkyysreaktio Allerginen dermatiitti Dermatiitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys Heikkous		
Tutkimukset	Veren kreatiniinin lisääntyminen* QTc-ajan (Bazett) piteneminen [#]			

* ≥10 % viiden päivän kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4)

[#] >450 ms miehillä ja > 470 ms naisilla (ks. kohta 4.4)

Valikoituja haittavaikutuskuvauksia

Viidessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ilmeni yhtä paljon dronedaroniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (hyvin yleisesti, 11,2 % vs. 10,9 %). Tämän yleisyyden arvioinnissa olisi huomioitava kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen eteisvärinäpotilailla yleensä. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa (yleisyys tuntematon) (ks. kohta 4.4).

Viidessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa 0,6 % dronedaroniryhmän potilaista sai keuhkohaittoja, kun lumeryhmän potilaista niitä sai 0,8 %. Interstitiaalista keuhkosairautta mukaan lukien pneumoniittia ja keuhkofibroosia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa (yleisyys tuntematon). Monien potilaiden kohdalla tätä on edeltänyt altistuminen amiodaronille (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei tiedetä, voidaanko dronedaroni ja/tai sen metaboliitit poistaa dialyysin (hemodialyysin, peritoneaalidialyysin tai hemofiltration) avulla.

Erityistä vastalääkettä ei ole. Yliannostustapauksessa on syytä keskittyä tukemaan peruselintoimintoja ja lievittämään oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydän- ja verenkiertoelimistön lääkkeet, rytmihäiriölääkkeet ryhmä 3, ATC-koodi: C01BD07

Vaikutusmekanismi

Eläinmalleissa dronedaroni estää eteisvärinää tai palauttaa normaalin sinusrytmin mallista riippuen. Se estää myös kammiotakykardiaa ja kammiovärinää useissa eläinmalleissa. Nämä vaikutukset johtuvat todennäköisesti dronedaronin elektrofysiologisista ominaisuuksista, jotka kuuluvat kaikkiin neljään Vaughan–Williamsin ryhmään. Dronedaroni estää kaliumin virtausta salpaamalla useita kanavia (esim. $I_{K_{Ach}}$, I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks}) sekä pidentää siten sydämen aktiopotentiaalia ja refraktaariaikaa (ryhmä III). Se estää myös natriumin (ryhmä Ib) ja kalsiumin virtausta (ryhmä IV). Se estää adrenergista toimintaa ei-kilpailevasti (ryhmä II).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dronedaroni hidastaa syketiheyttä eläinmalleissa. Se pidentää Wenckebachin syklin pituutta sekä AH-, PQ- ja QT-aikaa. QTc-aika ei joko pitene ollenkaan tai vain hyvin vähän, ja HV- ja QRS-ajat säilyvät muuttumattomina. Dronedaroni pidentää eteisten ja eteis-kammiosolmukkeeseen efektiivistä refraktaariaikaa (ERP). Kammiodien ERP pitenee hiukan, mutta käänteinen riippuvuus syketaajuudesta on hyvin pieni.

Dronedaroni alentaa valtimoverenpainetta ja vähentää sydänlihaksen kontraktiiviteettia (dP/dt max) vaikuttamatta vasemman kammion ejektiofraktioon sekä vähentää sydänlihaksen hapenkulutusta. Dronedaronilla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia sepelvaltimoissa (tämä liittyy typpioksidiradan aktivaatioon) ja ääreisvaltimoissa.

Dronedaronilla on epäsuoria antiadrenergisiä vaikutuksia ja osittaisantagonistinen vaikutus adrenergiseen stimulaatioon. Se heikentää adrenaliinin aiheuttamaa alfa-adrenergistä verenpainevastetta sekä isoprenaliinin aiheuttamaa beeta1- ja beeta2-vastetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Eteisvärinään liittyvän sairaalahoidon riskin pieneminen

Dronedaronin tehokkuus eteisvärinään liittyvien sairaalahoitajaksojen riskin pienentämisessä potilailla, joilla esiintyi tai oli esiintynyt eteisvärinää ja joilla oli muita riskitekijöitä, osoitettiin ATHENA-tutkimuksessa, joka oli kansainvälinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu ja lumekontrolloitu monikeskustutkimus.

Potilailla oli oltava dokumentoidusti vähintään yksi riskitekijä (esim. ikä, hypertensio, diabetes, aiempi aivoverenkiertohäiriö, vasemman eteisen läpimitta ≥ 50 mm tai LVEF $< 0,40$) sekä eteisvärinä/eteislepatus että sinusrytmi tutkimusta edeltäneiden 6 kuukauden aikana. Potilaita, jotka olivat saaneet amiodaronia satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana, ei otettu tutkimukseen. Potilailla sai olla eteisvärinä, eteislepatus tai spontaanisti tai rytminsiirron avulla normaaliksi palautunut sinusrytmi.

Tutkimukseen satunnaistettiin 4 628 potilasta, joita hoidettiin enintään 30 kuukauden ajan (mediaaniseuranta-aika: 22 kuukautta) joko dronedaronilla 400 mg kahdesti vuorokaudessa (2 301 potilasta) tai lumelääkkeellä (2 327 potilasta). Potilaat saivat lisäksi tavanomaista hoitoa mm. beetasalpaajilla (71 %), ACE:n estäjillä tai AT1-salpaajilla (69 %), digitaliksella (14 %), kalsiuminestäjillä (14 %), statiineilla (39 %), suun kautta otettavilla antikoagulantteilla (60 %), verihiutaleiden toimintaa estävillä aineilla pitkäaikaisesti (6 %) ja/tai diureeteilla (54 %).

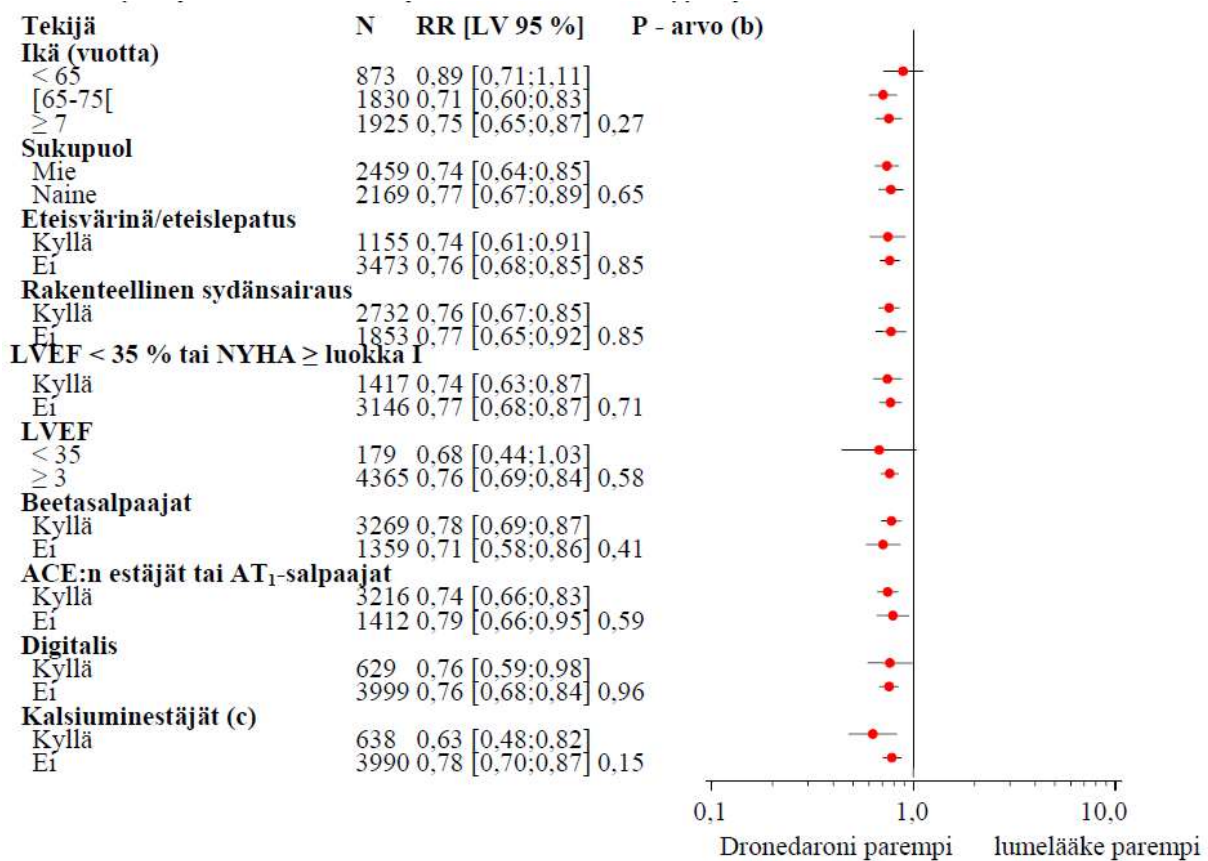
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen sairaalahoitotakseen sydän- ja verisuonisyydestä tai kuolema mistä tahansa syystä. Potilaiden ikäjakauma oli 23–97 vuotta, ja 42 % oli yli 75-vuotiaita. Potilaista 47 % oli naisia, ja suurin osa (89 %) oli valkoihoisia.

Suurimmalla osalla (86 %) oli hypertensiota ja rakenteellinen sydänsairaus (60 %) (esim. sepelvaltimotauti: 30 %; sydämen vajaatoiminta: 30 %; LVEF < 45 %: 12 %). Potilaista 25 prosentilla oli eteisvärinä lähtötilanteessa.

Dronedaroni pienensi sydän- ja verisuonisyydestä johtuvan sairaalahoidon tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ilmaantuvuutta 24,2 % lumelääkkeeseen verrattuna ($p < 0,0001$).

Sydän- ja verisuonisyydestä johtuvan sairaalahoidon tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ilmaantuvuuden pieneminen oli samansuuruinen kaikissa alaryhmissä riippumatta lähtötilanteen ominaisuuksista tai lääketoimista (ACE:n estäjät tai AT1-salpaajat, beetasalpaajat, digitalis, statiinit, kalsiuminestäjät, diureetit) (ks. kuva 1).

Kuva 1 - Suhteellisen riskin (dronedaroni 400 mg kahdesti vuorokaudessa vs. lumelääke) estimaatit 95 prosentin luottamusvälillä valittujen lähtötilanteen tekijöiden osalta – ensimmäinen sydän- ja verisuonisyydestä johtuva sairaalahoitotakse tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema.



a Määritetty Coxin regressiomallin avulla

b Lähtötilanteen tekijöiden ja hoidon välisen interaktion P-arvo perustuu Coxin regressiomalliin

c Syketiheyttä pienentävät kalsiuminestäjät rajoitettu diltiatseemiin, verapamiiliin ja bepridiiliin

Tulokset olivat samantyyppisiä sydän- ja verisuonisyyistä johtuvan sairaalahoidon ilmaantuvuuden osalta: riski pieneni 25,5 % ($p < 0,0001$).

Tutkimuksen aikana mistä tahansa syystä johtuneiden kuolemien määrä oli samaa luokkaa dronedaroniryhmässä (116 / 2 301) ja lumelääkeryhmässä (139 / 2 327).

Sinusrytmin säilyttäminen

EURIDIS- ja ADONIS-tutkimuksiin satunnaistettiin yhteensä 1 237 avohoitopotilasta, joilla oli ollut aiemmin eteisvärinä- tai eteislepatusjakso. Potilaat saivat hoidoksi joko dronedaronia 400 mg kahdesti vuorokaudessa ($n = 828$) tai lumelääkettä ($n = 409$) ja lisäksi tavanomaista hoitoa (esim. suun kautta otettavia antikoagulantteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä tai AT₁-salpaajia, verihiihtaleiden toimintaa estäviä aineita pitkäaikaisesti, diureetteja, statiineja, digitalista tai kalsiuminestäjiä). Potilaille oli ollut vähintään yksi EKG:n avulla dokumentoitu eteisvärinä- tai eteislepatusjakso tutkimusta edeltäneiden 3 kuukauden aikana, heillä oli sinusrytmi vähintään yhden tunnin ajan, ja heitä seurattiin 12 kuukauden ajan. Amiodaronia saaneille potilaille tehtiin EKG-tutkimus noin 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä lääkeannoksesta hyvän siedettävyyden varmistamiseksi. Muiden rytmihäiriölääkkeiden käyttö oli lopetettava vähintään viisi plasman puoliintumisaikaa ennen ensimmäistä lääkeannosta. Potilaiden ikäjakauma oli 20–88 vuotta, ja suurin osa potilaista oli valkoihoisia (97 %) ja miehiä (69 %). Yleisimmät samanaikaiset sairaudet olivat hypertensio (56,8 %) ja rakenteellinen sydänsairaus (41,5 %), esim. sepelvaltimotauti (21,8 %).

EURIDIS- ja ADONIS-tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan ja muissa yksittäisissä tutkimuksissa dronedaroni pidensi säännönmukaisesti eteisvärinän tai eteislepatuksen ensimmäiseen uusiutumiseen kulunutta aikaa (ensisijainen päätetapahtuma). Lumelääkkeeseen verrattuna dronedaroni pienensi 25 % ($p = 0,00007$) sitä riskiä, että eteisvärinä tai eteislepatus uusiutuisi ensimmäisen kerran 12 kuukauden tutkimusjakson aikana. Mediaaniaika satunnaistamisesta eteisvärinän tai eteislepatuksen ensimmäiseen uusiutumiseen oli dronedaroniryhmässä 116 päivää eli 2,2 kertaa niin pitkä kuin lumeryhmässä (53 päivää).

DIONYSOS-tutkimuksessa verrattiin dronedaronin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja amiodaronin (600 mg vuorokaudessa 28 päivän ajan ja sen jälkeen 200 mg vuorokaudessa) tehokkuutta ja turvallisuutta 6 kuukauden ajan. Tutkimukseen satunnaistettiin 504 potilasta, joilla oli dokumentoitu eteisvärinä, ja heistä 249 sai dronedaronia ja 255 amiodaronia. Potilaiden ikäjakauma oli 28–90 vuotta ja 49 % oli yli 65-vuotiaita. Ensisijaisen tehokkuuspäätetapahtuman (eteisvärinän ensimmäinen uusiutuminen tai tutkimuslääkityksen ennenaikainen lopettaminen siedettävyyssongelmien vuoksi tai lääkkeen tehottomuus) ilmaantuvuus 12 kuukauden kohdalla oli dronedaroniryhmässä 75 % ja amiodaroniryhmässä 59 % (riskisuhde = 1,59; log-rank, p-arvo < 0,0001). Eteisvärinä uusiutui dronedaroniryhmässä 63,5 prosentilla ja amiodaroniryhmässä 42 prosentilla potilaista. Eteisvärinän uusiutuminen (mukaan lukien normaalin sinusrytmin palautumisen puuttuminen) oli yleisempää dronedaroniryhmässä, mutta tutkimuslääkityksen ennenaikainen lopettaminen siedettävyyssongelmien vuoksi oli yleisempää amiodaroniryhmässä. Pääasiallisen turvallisuuspäätetapahtuman (kilpirauhaseen, maksaan, keuhkoihin, hermostoon, ihoon, silmiin tai maha-suolikanavaan liittyvä haittatapahtuma tai tutkimuslääkityksen ennenaikainen lopettaminen minkä tahansa haittatapahtuman vuoksi) ilmaantuvuus oli dronedaroniryhmässä 20 % pienempi kuin amiodaroniryhmässä (p = 0,129). Tämä pienentyminen johtui siitä, että kilpirauhaseen ja hermostoon liittyviä tapahtumia ilmeni merkittävästi vähemmän, ihoon ja silmiin liittyviä tapahtumia jonkin verran vähemmän, ja ennenaikaisia tutkimuslääkityksen lopettamisia vähemmän kuin amiodaroniryhmässä. Dronedaroniryhmässä havaittiin enemmän ruoansulatuselimistön haittatapahtumia (12,9 % vs. 5,1 %), pääasiassa ripulia.

Potilaat, joilla on esiintynyt sydämen vajaatoiminnan oireita levossa tai lievässä rasituksessa edellisen kuukauden aikana tai jotka ovat olleet sairaalahoidossa sydämen vajaatoiminnan vuoksi edellisen kuukauden aikana

ANDROMEDA-tutkimukseen osallistui 627 potilasta, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriöitä, jotka olivat olleet sairaalahoidossa sydämen vajaatoiminnan vuoksi (uusi diagnoosi tai pahenemisvaihe) ja joilla oli ollut vähintään yksi hengenahdistusjakso lievässä rasituksessa tai levossa (NYHA-luokka III tai IV) tai paroksysmaalinen yöllinen dyspnea osallistumista edeltäneen kuukauden aikana. Potilaiden ikäjakauma oli 27–96 vuotta ja 68 % oli yli 65-vuotiaita. Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti dronedaroniryhmässä havaitun kuolemien epätasapainon vuoksi (n = 25 dronedaroniryhmässä vs. 12 lumelääkeryhmässä, p = 0,027) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Potilaat, joilla on pysyvä eteisvärinä:

PALLAS-tutkimus oli satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin dronedaroniannoksen 400 mg x 2/vrk kliinistä hyötyä vakiintuneen hoidon lisänä potilaille, joilla oli pysyvä eteisvärinä ja sen lisäksi muita riskitekijöitä (potilailla oli kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ~ 69 %, sepelvaltimotautia ~ 41 %, aiempi aivohalvaus tai TIA-kohtaus ~ 27 %; LVEF ≤ 40 % ~ 20,7 % tai potilaat olivat vähintään 75-vuotiaita verenpainetautia ja diabetestä sairastavia potilaita ~ 18 %). Tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti sen jälkeen, kun siihen oli satunnaistettu 3149 potilasta (lumelääke = 1577; dronedaroni = 1572), koska sydämen vajaatoimintatapausten (lumelääke = 33; dronedaroni = 80; HR = 2.49 (1.66-3.74)); aivohalvausten [lumelääke = 8; dronedaroni = 17; HR = 2.14 (0.92-4.96)] ja kardiovaskulaaristen kuolemien [lumelääke = 6; dronedaroni = 15; HR = 2.53 (0.98-6.53)] määrät olivat merkittävästi suurempia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dronedaroni imeytyy hyvin (vähintään 70-prosenttisesti) suun kautta ruokailun yhteydessä otettuna. Alkureitin metabolian vuoksi dronedaronin absoluuttinen biologinen hyötyosuus (ruoan kanssa otettuna) on kuitenkin vain 15 %. Samanaikainen ruokailu suurentaa dronedaronin biologisen hyötyosuuden keskimäärin 2–4-kertaiseksi. Dronedaronin ja verenkierron tavattavan aktiivisen päämetaboliitin (N-debutyyylimetaboliitti) huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan suun kautta ruokailun yhteydessä otettuna 3–6 tunnissa. Kun dronedaronia annetaan toistuvasti 400 mg kahdesti vuorokaudessa, vakaa tila saavutetaan 4–8 hoitopäivässä ja dronedaronin keskimääräinen akkumulaatiosuhde on 2,6–4,5. Dronedaronin vakaa tilan keskimääräinen C_{max} on 84–147 ng/ml, ja pääasiallisen N-debutyyylimetaboliitin ja kantayhdisteen altistukset ovat keskenään samantyyppiset.

Dronedaronin ja sen N-debutyyylimetaboliitin farmakokinetiikka ei ole suoraan verrannollinen annoskokoon: kun annos suurennetaan 2-kertaiseksi, C_{\max} suurenee noin 2,5-kertaiseksi ja AUC noin 3-kertaiseksi.

Jakautuminen

Dronedaronista sitoutuu in vitro plasman proteiineihin 99,7 % ja sen N-debutyyylimetaboliitista 98,5 %, eikä sitoutuminen ole satureituvaa. Molemmat yhdisteet sitoutuvat pääasiassa albumiiniin. Laskimoon annetun annoksen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 1 200–1 400 l.

Biotransformaatio

Dronedaroni metaboloituu laajasti pääasiassa CYP3A4:n kautta (ks. kohta 4.5). Tärkeimpään metaboliareittiin kuuluu N-debutylaatio, jossa muodostuu pääasiallinen verenkierrossa tavattava aktiivinen metaboliitti. Tämän jälkeen metaboliitti hapettuu ja tapahtuu oksidatiivinen deaminaatio, jossa muodostuu inaktiivinen propionihappometaboliitti, mitä seuraa hapettuminen ja suora hapettuminen. Monoamiinioksidaasi osallistuu osittain dronedaronin aktiivisen metaboliitin metaboliaan (ks. kohta 4.5).

N-debutyyylimetaboliitti on farmakodynaamisesti aktiivinen, mutta se on 3–10 kertaa vähemmän potentti kuin dronedaroni. Tämä metaboliitti osallistuu dronedaronin farmakologiseen vaikutukseen ihmisellä.

Eliminaatio

Suun kautta otetusta merkitystä annoksesta noin 6 % erittyy virtsaan pääasiassa metaboliitteina (muuttumatonta yhdistettä ei erity virtsaan) ja 84 % erittyy ulosteeseen pääasiassa metaboliitteina. Laskimoon annetun dronedaronin plasmapuhdistuma on 130–150 l/h. Dronedaronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 25–30 tuntia ja sen N-debutyyylimetaboliitin noin 20–25 tuntia. Potilailla dronedaroni ja sen metaboliitti eliminoituvat plasmasta täysin 2 viikon kuluessa hoidon päättymisestä, kun annostus on ollut 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Dronedaronin farmakokinetiikka eteisvärinäpotilailla on vastaava kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Dronedaronin farmakokinetiikkaan vaikuttavia tekijöitä ovat sukupuoli, ikä ja paino. Kullakin näistä tekijöistä on rajallinen vaikutus dronedaroniin.

Sukupuoli

Naispotilailla dronedaronialtistus on keskimäärin 1,3-kertainen ja N-debutyyylimetaboliittialtistus keskimäärin 1,9-kertainen miespotilaisiin verrattuna.

Iäkkäät

Kaikista dronedaronilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneista tutkimushenkilöistä 73 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 34 % vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla potilailla dronedaronialtistus on 23 % suurempi kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Vapaan dronedaronin altistus suurenee 2-kertaiseksi henkilöillä, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Aktiivisen metaboliitin altistus pienenee 47 % (ks. kohta 4.2).

Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta dronedaronin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dronedaronin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu nimenomaisesti. Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta muuttavan dronedaronin farmakokinetiikkaa, koska virtsaan ei erity muuttumatonta yhdistettä ja vain noin 6 % annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhden hiirillä tehdyn *in vivo* -mikrotumatestin ja neljän *in vitro* -tutkimuksen perusteella dronedaronilla ei ole genotoksisia vaikutuksia.

Kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa dronedaronia annettiin eläimille suun kautta, suurin 24 kuukauden ajan annettu dronedaroniannos oli 70 mg/kg/vrk rotille ja 300 mg/kg/vrk hiirille.

Pelkästään suurimman tutkitun annoksen (vastaa 5–10-kertaisesti ihmisen hoitoannoksen altistusta) yhteydessä havaittiin matorauhaskasvainten lisääntymistä naarashiirillä, histiosyyttisarkoomien lisääntymistä hiirillä ja suoliliepeen imusolmukkeiden hemangiomien lisääntymistä rotilla.

Hemangiomat eivät ole syövän esiasteita eivätkä ne muutu pahanlaatuisiksi hemangiosarkoomiksi eläimillä eivätkä ihmisellä. Näiden havaintojen ei katsota liittyvän ihmiseen.

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa havaittiin lievää ja korjautuvaa fosfolipidoosia (vaahtosolumakrofagien kertymistä) suoliliepeen imusolmukkeissa pääasiassa rotalla. Tämän vaikutuksen katsotaan liittyvän vain rottaan, eikä sen katsota koskevan ihmistä.

Dronedaroni vaikutti rotalla suurina annoksina huomattavasti alkion- ja sikiönkehitykseen ja aiheutti mm. alkionmenetyksiä munasolun kiinnittymisen jälkeen, sikiön ja istukan painon pienenemistä sekä ulkoisia epämuodostumia ja sisäelinten ja luuston epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin
hypromelloosi,
esigelatinoitu maissitärkkelys,
krospovidoni,
laktoosimonohydraatti,
kolloidinen vedetön piidioksidi,
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste
hypromelloosi (E464),
makrogoli (E1521),
titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymättömät PVC/alumiini- tai läpinäkymättömät PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset.

Dronedarone Stada on saatavilla 20, 20x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 100 ja 100x1 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksissa ja rei'itetyissä yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35767

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Dronedarone STADA 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller dronedaronhydroklorid motsvarande 400 mg dronedaron.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 109 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita, avlånga tabletter med dimensionen 17,6 x 8,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dronedarone Stada är indicerat för bibehållande av sinusrytm efter framgångsrik konvertering hos vuxna, kliniskt stabila patienter med paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer. Beroende på säkerhetsprofilen (se avsnitt 4.3 och 4.4), bör Dronedarone Stada endast förskrivas efter det att alternativa behandlingsmetoder har övervägts.

Dronedarone Stada får inte ges till patienter med systolisk vänsterkammardysfunktion eller till patienter med tidigare eller pågående episoder av hjärtsvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast initieras och övervakas av en specialist (se avsnitt 4.4). Behandling med Dronedarone Stada kan påbörjas polikliniskt.

Behandling med klass I eller III antiarytmika (såsom flekainid, propafenon, kinidin, disopyramid, dofetilid, sotalol, amiodaron) måste avslutas innan behandling med Dronedarone Stada påbörjas. Informationen om optimalt val av tidpunkt för byte från amiodaron till Dronedarone Stada är begränsad. Det bör beaktas att amiodarons effekter kan kvarstå under lång tid efter avslutad behandling på grund av den långa halveringstiden. Om ett byte blir aktuellt ska detta ske under övervakning av en specialist (se avsnitt 4.3 och 5.1).

Dosering

Rekommenderad dosering är 400 mg två gånger dagligen hos vuxna. Dosen ska tas som

- en tablett i anslutning till frukostmålet och
- en tablett i anslutning till kvällsmåltiden.

Grapefruktjuice bör inte kombineras med Dronedarone Stada (se avsnitt 4.5).

Om en dos glöms bort ska patienten ta nästa dos vid nästa ordinarie doseringstillfälle. Dosen ska inte dubbleras.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dronedaron för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Behandlingseffekt och säkerhet var jämförbara hos äldre patienter, utan andra kardiovaskulära sjukdomar, och yngre patienter. Försiktighet bör iakttas hos patienter ≥ 75 år när komorbiditet föreligger (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1). I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga sågs att plasmaexponeringen ökade hos äldre kvinnor men trots detta anses inte dosjustering nödvändig för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dronedaron är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion på grund av avsaknad av data (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ingen dosjustering krävs för patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dronedaron är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Dosjustering är inte nödvändig hos andra patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Skall sväljas.

Tabletterna bör sväljas hela tillsammans med ett glas vatten i samband med måltid. Tabletten kan inte delas i lika stora doser.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- AV-block II eller III, komplett grenblock, distalt block, sinusknutedysfunktion samt andra överledningsrubbingar på förmaksnivå (förutom till patienter med fungerande pacemaker).
- Bradykardi < 50 slag per minut.
- Permanent förmaksflimmer som pågått 6 månader eller längre (eller med okänd duration) och där försök att återställa sinusrytmen inte längre bedöms vara aktuella.
- Patienter med instabil hemodynamik.
- Anamnes på tidigare eller pågående hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion.
- Patienter med lever- eller lungtoxicitet relaterad till tidigare användning av amiodaron.
- Samtidig behandling med potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmare, såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon och ritonavir (se avsnitt 4.5).
- Läkemedel som inducerar torsades de pointes såsom fentiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliska antidepressiva, terfenadin och vissa orala makrolider (såsom erytromycin) samt klass I och III antiarytmika (se avsnitt 4.5).
- Korrigerad (Bazetts korrektion) QT-tid (QTc) ≥ 500 millisekunder.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Samtidig behandling med dabigatran.

4.4 Varningar och försiktighet

Noggrann uppföljning under administreringen av dronedaron rekommenderas genom regelbunden utvärdering av hjärt-, lever- och lungfunktionen (se nedan). Vid återfall i förmaksflimmer bör avslutande av behandlingen med dronedaron övervägas. Behandling med dronedaron bör avslutas om patienten utvecklar något av de tillstånd som kan leda till en kontraindikation, vilka nämns i avsnitt 4.3. Övervakning av samtidig behandling med andra läkemedel såsom digoxin och antikoagulantia är nödvändig.

Patienter som utvecklar permanent förmaksflimmer under behandlingen

En klinisk studie, hos patienter med permanent förmaksflimmer (förmaksflimmer som pågått i minst 6 månader) och kardiovaskulära riskfaktorer, avbröts i förtid på grund av fler fall av kardiovaskulär död, stroke och hjärtsvikt hos patienter som behandlades med dronedaron (se avsnitt 5.1). Det rekommenderas att EKG utförs periodiskt, åtminstone var sjätte månad. Om patienter som behandlas med dronedaron utvecklar permanent förmaksflimmer, bör behandlingen med Dronedaron Stada avbrytas.

Patienter med en anamnes på tidigare eller pågående hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion

Dronedaron Stada är kontraindicerat hos patienter med instabil hemodynamik, anamnes på tidigare eller pågående hjärtsvikt eller systolisk vänsterkammardysfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter ska utvärderas noggrant avseende symtom på hjärtsvikt. Spontana rapporter om nytillkommen eller försämrad hjärtsvikt under behandling med dronedaron har förekommit. Patienterna bör uppmanas att rådfråga läkare om de utvecklar eller upplever tecken eller symtom på hjärtsvikt, såsom viktuppgång, dekliva ödem eller ökad dyspné. Om hjärtsvikt utvecklas bör behandlingen med Dronedaron Stada avslutas. Patienter bör följas upp under behandlingen avseende utveckling av systolisk vänsterkammardysfunktion. Om en systolisk vänsterkammardysfunktion utvecklas, bör behandlingen med Dronedaron Stada avbrytas.

Patienter med kranskärslsjukdom

Försiktighet bör iaktas vid kranskärslsjukdom.

Äldre

Försiktighet bör iaktas hos äldre patienter ≥ 75 år med multipel komorbiditet (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Leverskada

Hepatocellulär leverskada, inkluderande fall av livshotande akut leversvikt, har rapporterats hos patienter sedan dronedarons introduktion på marknaden. Leverfunktionsprover bör tas innan behandling med dronedaron påbörjas, sedan efter en vecka respektive en månad efter påbörjad behandling och därefter en gång per månad i sex månader samt efter nio respektive tolv månaders behandling och därefter intermittent. Om en ALAT-stegring (alaninaminotransferas) motsvarande minst en tredubbling av den övre referensnivån uppmäts ska provtagningen upprepas inom 48 till 72 timmar. Om ALAT-stegringen kvarstår skall behandlingen avbrytas. Lämplig utredning och noggrann uppföljning av patienterna bör fortsätta till dess att ALAT-nivåerna har normaliserats. Patienterna ska omedelbart rapportera alla symtom på potentiell leverskada (såsom nyligen uppkommen ihållande buksmärta, anorexi, illamående, kräkningar, feber, sjukdomskänsla, trötthet, gulsot, mörk urin eller klåda) till sin läkare.

Handläggning vid plasmakreatininstegring

En ökning av plasmakreatinivärdet (genomsnittlig ökning med 10 $\mu\text{mol/l}$) har observerats vid behandling med dronedaron 400 mg två gånger dagligen både hos friska försökspersoner och hos patienter. Hos de flesta patienter inträffar denna ökning tidigt efter behandlingsstart och når ett platåvärde efter sju dagar. Kreatinin i plasma bör bestämmas innan påbörjad behandling och sju dagar efter påbörjad dronedaronbehandling. Om en ökning av kreatinin observeras, bör serumkreatinin bestämmas på nytt efter ytterligare sju dagar. Om ingen ytterligare ökning av kreatinivärdet observeras, bör detta platåvärde användas som nytt utgångsvärde. En sådan stegring kan förväntas vid dronedaronbehandling. Om serumkreatinivärdet fortsätter att stiga, bör ytterligare undersökningar och avbrytande av behandling övervägas.

En ökning av kreatinin bör inte nödvändigtvis föranleda avbrott i behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister (ARB).

Större öknings av kreatinivärdet efter insättning av dronedaron, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. I vissa fall rapporterades även en ökning av ureanivåerna i blodet möjligen beroende på hypoperfusion sekundärt till utveckling av hjärtsvikt (prerenal azotemi). I dessa fall ska dronedaronbehandlingen avbrytas (se avsnitten 4.3 och 4.4). Det rekommenderas att njurfunktionen monitoreras regelbundet och att ytterligare undersökningar övervägs vid behov.

Elektrolytrubbningar

Eftersom antiarytmika kan vara ineffektiva eller arytmogena hos patienter med hypokalemi, bör kalium- eller magnesiumbrist korrigeras före påbörjande av och under behandling med dronedaron.

QT-förlängning

Dronedaron's farmakologiska effekt kan medföra en måttlig QTc (Bazett) förlängning (i storleksordningen 10 ms) på grund av förlängd repolarisering. Dessa förändringar är kopplade till dronedaron's terapeutiska effekt och är inte ett uttryck för toxicitet. Uppföljning, inklusive EKG, rekommenderas under behandlingen. Vid QTc (Bazett) ≥ 500 ms skall dronedaronbehandlingen avslutas (se avsnitt 4.3).

Enligt klinisk erfarenhet har dronedaron låg proarytmisk effekt och minskad arytmidöd har visats i ATHENA-studien (se avsnitt 5.1).

Proarytmiska effekter kan dock uppträda i vissa situationer såsom vid samtidig behandling med proarytmiskt verkande läkemedel och/eller elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Fall av interstitiell lungsjukdom inkluderande pneumonit och pulmonell fibros har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. Debut av dyspné och improduktiv hosta kan vara tecken på lungtoxicitet och patienterna bör bli föremål för noggrann klinisk utvärdering. Om lungtoxicitet bekräftas bör behandlingen avbrytas.

Interaktioner (se avsnitt 4.5)

Digoxin

Administrering av dronedaron till patienter som behandlas med digoxin leder till en ökning av plasmakoncentrationen av digoxin och kan framkalla symtom och tecken på digoxintoxicitet. Klinisk utvärdering, EKG-kontroll och bestämning av digoxinkoncentrationen rekommenderas och digoxindosen bör halveras. En synergistisk effekt på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning kan också inträffa.

Samtidig behandling med betablockerare eller kalciumantagonister med negativt kronotropa effekter i sinus- och atrioventrikulärknutan bör ske med försiktighet. Behandling med sådana läkemedel bör inledas med låga doser och upptitrering ske endast efter EKG-kontroll. Hos patienter som redan står på kalciumantagonister eller betablockerare vid påbörjande av dronedaronbehandling, bör EKG registreras och dosen justeras om nödvändigt.

Antikoagulation

Patienter bör vara adekvat behandlade med antikoagulantia enligt kliniska riktlinjer för behandling av förmaksflimmer. PK (INR) bör följas noggrant efter insättning av dronedaron hos patienter som tar vitamin K-antagonister enligt respektive läkemedels produktinformation.

Samtidig tillförsel av *potenta inducerare av CYP 3A4* såsom rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesört rekommenderas inte.

MAO-hämmare kan minska clearance av den aktiva metaboliten av dronedaron och bör därför användas med försiktighet.

Statiner bör användas med försiktighet. Lägre startdos och underhållsdos av statiner bör övervägas och patienterna bör övervakas med avseende på kliniska symtom på muskulär toxicitet. Patienterna bör uppmanas att undvika grapefruktjuice under dronedaronbehandlingen.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dronedaron metaboliseras främst av CYP 3A4 (se avsnitt 5.2). Hämmare och inducerare av CYP 3A4 har därför potential att interagera med dronedaron.

Dronedaron är en måttlig hämmare av CYP 3A4, en mild hämmare av CYP 2D6 och en potent hämmare av P-glykoprotein. Dronedaron har därför potential att interagera med läkemedel som är substrat för P-glykoprotein, CYP 3A4 och CYP 2D6. Dronedaron och/eller dess metaboliter har även visats hämma transportproteiner av organiska anjontransportörer (OAT), organiska anjontransportpolypeptider (OATP) och organiska katjontransportörer (OCT) *in vitro*. Dronedaron har ingen signifikant potential att hämma CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 och CYP 2B6.

En potentiell farmakodynamisk interaktion kan också förväntas vid samtidig behandling med betablockerare, kalciumantagonister och digitalis.

Läkemedel som inducerar torsades de pointes

Läkemedel som inducerar torsades de pointes såsom fentiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliska antidepressiva, vissa orala makrolider (såsom erytromycin), terfenadin och klass I och III antiarytmika är kontraindicerade på grund av potentiell risk för proarytmi (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör också iakttagas vid samtidig tillförelse av betablockerare eller digoxin.

Effekter av andra läkemedel på Dronedaron Stada

Potentia CYP 3A4-hämmare

Upprepade doser av ketokonazol 200 mg dagligen resulterade i en 17-faldig ökning av plasmakoncentrationen av dronedaron. Samtidig behandling med ketokonazol samt andra potenta CYP 3A4-hämmare såsom itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir, telitromycin, klaritromycin eller nefazodon är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Måttliga/svaga CYP 3A4-hämmare

- Erytromycin

Erytromycin, en oral makrolid, kan inducera torsades de pointes och är som sådan kontraindicerad vid samtidig behandling med dronedaron (se avsnitt 4.3). Upprepade doser av erytromycin (500 mg tre gånger dagligen i 10 dagar) resulterade i en 3,8 faldig ökning av plasmakoncentrationen av dronedaron vid steady-state.

- Kalciumantagonister

Kalciumantagonister (diltiazem och verapamil) är substrat och/eller måttliga hämmare av CYP 3A4. Verapamil och diltiazem har dessutom på grund av sina hjärtfrekvenssänkande egenskaper potential att interagera med dronedaron farmakodynamiskt.

Upprepade doser av diltiazem (240 mg två gånger dagligen), verapamil (240 mg en gång dagligen) och nifedipin (20 mg två gånger dagligen) resulterade i en ökning av plasmakoncentrationen av dronedaron (1,7-, 1,4- och 1,2-faldig ökning). Plasmakoncentrationen för kalciumantagonister ökar även av dronedaron (400 mg två gånger dagligen) (verapamil med 1,4-faldig ökning och nisoldipin med 1,5-faldig ökning). I kliniska studier fick 13% av patienterna kalciumantagonister samtidigt med dronedaron. Det noterades ingen ökad risk för hypotension, bradykardi eller hjärtsvikt.

Kalciumantagonister med depressiv effekt på sinus- och atrioventrikulärknutan, såsom verapamil och diltiazem, bör generellt användas med försiktighet tillsammans med dronedaron, på grund av den farmakokinetiska interaktionen och möjlig farmakodynamisk interaktion. Dessa läkemedel bör initieras i låg dos och upptitrering bör ske endast efter EKG-bedömning. Hos patienter som redan står på kalciumantagonister vid initiering av dronedaronbehandling, bör EKG registreras och kalciumantagonistdoseringen bör justeras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

- Andra måttliga/svaga CYP 3A4-hämmare

Andra måttliga CYP 3A4-hämmare ökar troligen också plasmakoncentrationen av dronedaron.

CYP 3A4-inducerare

Rifampicin (600 mg en gång dagligen) minskade plasmakoncentrationen av dronedaron med 80% men orsakade ingen större förändring avseende koncentrationen av dess aktiva metabolit. Samtidig behandling med rifampicin och andra potenta CYP 3A4-inducerare såsom fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesört rekommenderas inte eftersom de minskar plasmakoncentrationen av dronedaron.

MAO-hämmare

I en *in vitro* studie bidrog monoaminoxidas (MAO) till metabolismen av den aktiva metaboliten av dronedaron. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Effekt av Dronedarone Stada på andra läkemedel

Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4

- Statiner

Dronedaron kan öka plasmakoncentrationen av statiner som är substrat för CYP 3A4 och/eller P-glykoprotein. Dronedaron (400 mg två gånger dagligen) ökade plasmakoncentrationen av simvastatin och simvastatinsyra fyrfaldigt respektive tvåfaldigt. Det kan antas att dronedaron också kan öka plasmakoncentrationen av lovastatin i samma utsträckning som simvastatinsyra. Det förelåg en svag interaktion mellan dronedaron och atorvastatin (vilket resulterade i en genomsnittlig 1,7 faldig ökning av plasmakoncentrationen av atorvastatin). Det förelåg en svag interaktion mellan dronedaron och statiner transporterade av organiska anjontransportpolypeptider (OATP), såsom rosuvastatin (vilket resulterade i en genomsnittlig 1,4 faldig ökning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin). I kliniska prövningar sågs inga tecken på säkerhetsproblem när dronedaron administrerades samtidigt med statiner metaboliserade av CYP 3A4. Spontana fall av rabdomyolys har emellertid rapporterats när dronedaron givits i kombination med en statin (särskilt simvastatin). Samtidig användning av statiner bör därför ske med försiktighet. Lägre startdos och underhållsdos av statiner bör övervägas enligt rekommendationer för statiner och patienterna bör övervakas med avseende på kliniska symtom på muskeltoxicitet (se avsnitt 4.4).

- Kalciumantagonister

Interaktion av dronedaron med kalciumantagonister beskrivs ovan (se avsnitt 4.4).

- Immunosuppressiva läkemedel

Dronedaron kan öka plasmakoncentrationerna av immunosuppressiva läkemedel (takrolimus, sirolimus, everolimus och ciklosporin). Bestämning av dessa plasmakoncentrationer och lämplig dosjustering rekommenderas vid samtidig administrering med dronedaron.

- Orala preventivmedel

Ingen minskning av etinylestradiol och levonorgestrel observerades hos friska försökspersoner som gavs dronedaron (800 mg två gånger dagligen) tillsammans med orala preventivmedel.

Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP 2D6: betablockerare, antidepressiva läkemedel

- Betablockerare

Behandling med sotalol måste avslutas innan behandling med dronedaron påbörjas (se avsnitt 4.2 och 4.3). Betablockerare som metaboliseras via CYP 2D6 kan få sin plasmakoncentration ökad av dronedaron. Betablockerare har dessutom potential att interagera med dronedaron farmakodynamiskt. Dronedaron i dosen 800 mg dagligen ökade plasmakoncentrationen av metoprolol 1,6 gånger och plasmakoncentrationen av propranolol 1,3 gånger (dvs. långt under den sexfaldiga skillnad som observerats mellan långsamma och snabba CYP 2D6-metaboliserare). I kliniska prövningar var bradykardi vanligare när dronedaron gavs i kombination med betablockerare.

Betablockerare bör användas med försiktighet tillsammans med dronedaron, på grund av den farmakokinetiska interaktionen och möjlig farmakodynamisk interaktion. Behandling med betablockerare bör påbörjas i låg dos och upptitrering ske endast efter EKG-kontroll. Hos patienter som redan står på betablockerare vid initiering av dronedaronbehandling, bör EKG registreras och betablockerardoseringen justeras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

- Antidepressiva läkemedel

Eftersom dronedaron är en svag hämmare av CYP 2D6 hos människa kan läkemedlet förväntas interagera med antidepressiva läkemedel metaboliserade av CYP 2D6 endast i begränsad omfattning.

Interaktion med läkemedel som utgör substrat för P-glykoprotein

- Digoxin

Dronedaron (400 mg två gånger dagligen) ökar plasmakoncentrationen av digoxin 2,5 gånger genom att hämma P-glykoproteintransporten. Digitalis har dessutom potential att interagera med dronedaron farmakodynamiskt. En synergieffekt på hjärtfrekvens och atrioventrikulär retledning är också möjlig. I

kliniska studier observerades ökade nivåer av digitalis och/eller gastrointestinala biverkningar talande för digitalistoxicitet när dronedaron gavs samtidigt med digitalis.

Vid samtidig behandling bör digoxindosen halveras, serumnivåerna av digoxin kontrolleras och kliniska och EKG-mässiga tecken till digitalisförgiftning eftersökas.

- Dabigatran

När dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen administrerades tillsammans med dronedaron 400 mg två gånger dagligen, ökade AUC₀₋₂₄ och C_{max} med 100% respektive 70%. Inga kliniska data finns tillgängliga beträffande samtidig administrering av dessa läkemedel till patienter med förmaksflimmer. Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4 och P-gp

- Rivaroxaban

Dronedaron ökar sannolikt exponeringen av rivaroxaban (ett CYP 3A4- och P-gp-substrat) och följaktligen kan samtidig användning öka risken för blödningar. Samtidig användning av rivaroxaban och dronedaron rekommenderas inte.

- Apixaban

Dronedaron kan öka exponeringen av apixaban (ett CYP 3A4- och P-gp-substrat). Ingen dosjustering för apixaban krävs dock vid samtidig administrering med läkemedel som inte är starka hämmare av både CYP 3A4 och P-gp, såsom dronedaron.

- Edoxaban

I *in vivo*-studier ökade exponeringen av edoxaban (ett CYP 3A4- och P-gp-substrat) vid administrering med dronedaron. Edoxaban-dosen bör reduceras enligt rekommendationerna för edoxaban.

Interaktioner med warfarin och losartan (CYP 2C9 substrat)

- Warfarin och andra vitamin K-antagonister

Dronedaron (600 mg två gånger dagligen) ökade serumkoncentrationerna av S-warfarin 1,2 gånger men ingen påverkan sågs på R-warfarin. En begränsad ökning av PK (INR) med 1,07 gånger observerades.

Kliniskt signifikanta INR-ökningar (≥ 5), vanligen inom 1 vecka efter påbörjad dronedaronbehandling, har emellertid rapporterats hos patienter som tar perorala antikoagulantia. INR ska därför följas noggrant efter insättning av dronedaron hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister enligt ordination.

- Losartan och andra ARB (angiotensin II-receptorantagonister)

Ingen interaktion observerades mellan dronedaron och losartan. Interaktioner mellan dronedaron och andra ARB förväntas inte.

Interaktion med teofyllin (CYP 1A2 substrat)

Dronedaron 400 mg två gånger dagligen ökar inte plasmakoncentrationen av teofyllin vid uppnådd jämviktskoncentration.

Interaktion med metformin (OCT1 och OCT2 substrat)

Ingen interaktion observerades mellan dronedaron och metformin (OCT1 och OCT2 substrat).

Interaktion med omeprazol (CYP 2C19 substrat)

Dronedaron påverkar inte omeprazols farmakokinetik (CYP 2C19 substrat).

Interaktion med klopidogrel

Dronedaron påverkar inte klopidogrels och dess aktiva metabolits farmakokinetik.

Övrig information

Pantoprazol (40 mg en gång dagligen), ett läkemedel som ökar pH i ventrikeln och som saknar effekt på cytokrom P450 påverkade inte dronedarons farmakokinetik signifikant.

Grapefruktjuice (CYP3A4-hämmare)

Upprepad tillförsel av 300 ml grapefruktjuice tre gånger dagligen resulterade i en trefaldig ökning i plasmakoncentrationen av dronedaron. Patienterna bör därför uppmärksammas att undvika grapefruktjuice under dronedaronbehandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av dronedaron hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Dronedaron rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om dronedaron och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att dronedaron och dess metaboliter utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med dronedaron efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Dronedaron har inte visats påverka fertiliteten i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dronedaron har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Däremot kan förmågan att köra bil och använda maskiner påverkas av biverkningar som trötthet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Utvärdering av patientspecifika faktorer såsom kön och ålder på biverkningsfrekvens visade att en interaktion för kön (kvinnliga patienter) förelåg för samtliga biverkningar och även för allvarliga biverkningar.

I kliniska studier avbröts behandlingen på grund av biverkningar hos 11,8% i dronedarongruppen och hos 7,7% i placebogruppen. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott med dronedaron var gastrointestinala biverkningar (3,2% av de dronedaronbehandlade patienterna jämfört med 1,8% i placebogruppen).

De vanligaste biverkningarna vid behandling med dronedaron 400 mg två gånger dagligen i de fem studierna var diarré, illamående, kräkningar, trötthet och asteni.

Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhetsprofilen för dronedaron i doseringen 400 mg två gånger dagligen till patienter med förmaksflimmer eller förmaksfladder baseras på fem placebokontrollerade studier, i vilka totalt 6285 patienter randomiserades (3282 patienter fick dronedaron 400 mg två gånger dagligen och 2875 fick placebo). Genomsnittlig behandlingstid i studierna var 13 månader. I ATHENA-studien var längsta uppföljningstid 30 månader. Vissa biverkningar identifierades vid uppföljningen efter marknadsintroduktion.

Biverkningarna presenteras efter organsystem.

Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner inklusive angioödem
Centrala och perifera nervsystemet			Smakrubbingar	Smakförlust
Hjärtat	Hjärtsvikt (se nedan)	Bradykardi (se avsnitt 4.3 och 4.4)		
Blodkärl				Vaskulit inklusive leukocytoklastisk vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och pulmonell fibros (se nedan)	
Magtarmkanalen		Diarré Kräkningar Illamående Buksmärtor Dyspepsi		
Lever och gallvägar		Avvikande leverfunktionsvärden		Hepatocellulär leverskada, inklusive livshotande akut leversvikt (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad		Utslag (inklusive generaliserade, makulösa, makulopapulösa) Klåda (pruritus)	Erytem (inklusive erytem och erytematösa utslag) Eksem Fotosensitivitetsreaktioner Allergisk dermatit Dermatit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Asteni		
Undersökningar	Stegring Av kreatinin i blodet* Förlängd QTc (Bazett)#			

* ≥10% fem dagar efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4)

>450 ms hos män, >470 ms hos kvinnor (se avsnitt 4.4)

Beskrivning av några utvalda biverkningar

I de fem placebokontrollerade studierna förekom hjärtsvikt i dronedarongruppen i frekvenser jämförbara med placebo (mycket vanlig, 11,2 % jämfört med 10,9 %). Denna frekvens bör sättas i relation till den underliggande ökade frekvens av hjärtsvikt hos patienter med förmaksflimmer. Fall av hjärtsvikt vid samtidig behandling med dronedaron har också rapporterats från klinisk användning (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.4).

I de fem placebokontrollerade studierna förekom pulmonella händelser hos 0,6 % av patienterna i dronedarongruppen jämfört med 0,8 % av patienterna i placebogruppen. Fall av interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och pulmonell fibros har rapporterats efter lansering (ökad frekvens). Ett antal patienter hade tidigare exponerats för amiodaron (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det är inte känt om dronedaron och/eller dess metaboliter kan avlägsnas genom dialys (hemodialys, peritonealdialys eller hemofiltration).

Det finns ingen specifik antidot tillgänglig. Vid överdosering bör behandlingen vara understödande och symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hjärtbehandling, antiarytmika, klass III, ATC-kod: C01BD07

Verkningsmekanism

Hos djur förebygger dronedaron förmaksflimmer eller återställer normal sinusrytm beroende på vilken modell som används. Även kammartakykardi och kammarflimmer förebyggs i flera djurmodeller. Dessa effekter är troligen ett resultat av dronedarons elektrofysiologiska egenskaper som omfattar alla fyra Vaughan Williams-klasserna. Dronedaron är en multijonkanalblockerare som hämmar kaliumkanaler (inklusive IK (Ach), IKur, IKr, IKs) och som därmed förlänger hjärtats aktionspotentialer och refraktärperioder (klass III). Den hämmar också natriumkanaler (klass Ib) och kalciumkanaler (klass IV). Adrenerg aktivitet motverkas på ett icke-kompetitivt sätt (klass II).

Farmakodynamisk effekt

Dronedaron minskar hjärtfrekvensen i djurmodeller. Den förlänger Wenckebachs cykellängd och AH-, PQ- och QT-tider, utan markant eller med endast svag inverkan på QTc-tiden och utan påverkan på HV- och QRS-tider. Den förlänger effektiva refraktärperioder (ERP) i förmaken, atrioventrikulärknutan. Ventrikelns refraktärperiod förlängdes något. Effekterna uppvisade en minimal grad av omvänt frekvensberoende.

Dronedaron minskar arteriellt blodtryck och myokardkontraktilitet (dP/dt max) utan påverkan på vänsterkammarens ejektionsfraktion och minskar myokardiets syreförbrukning.

Dronedaron har kärlvidgande egenskaper i koronarartärer (relaterat till ökad NO-frisättning) och i perifera artärer.

Dronedaron har indirekta antiadrenerga effekter och är partiell antagonist till adrenerg stimulering. Den reducerar alfa-adrenerg blodtryckssvar på adrenalintillförsel och beta-1 och beta-2 svar på isoprenalintillförsel.

Klinisk effekt och säkerhet

Minskning av risken för förmaksflimmerrelaterad sjukhusvård

Dronedaronns effekter med avseende på risken för förmaksflimmerrelaterad sjukhusvård studerades hos patienter med pågående förmaksflimmer eller anamnes på förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer i ATHENA-studien (som var multicenter, multinationell, dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad).

Patienterna skulle ha minst en riskfaktor (inklusive ålder, hypertoni, diabetes, tidigare cerebrovaskulär händelse, vänster förmaksdiameter ≥ 50 mm eller LVEF $< 0,40$) tillsammans med episoder av såväl förmaksflimmer/förmaksfladder som sinusrytm dokumenterade inom de senaste sex månaderna.

Patienter som hade intagit amiodaron inom fyra veckor före randomisering inkluderades inte.

Patienterna kunde ha förmaksflimmer/förmaksfladder eller vara i sinusrytm efter spontan eller aktiv konvertering.

Fyratusen sexhundra tjuugoåtta (4628) patienter randomiserades och behandlades i upp till maximalt 30 månader (medianuppföljningstid var 22 månader) med antingen dronedaron 400 mg två gånger dagligen (2301 patienter) eller placebo (2327 patienter) som tillägg till konventionell behandling (betablockerare (71%), ACE-hämmare eller ARB (69 %), digitalis (14%), kalciumantagonister (14 %), statiner (39 %), orala antikoagulantia (60 %), kronisk trombocythämmande behandling (6 %), diuretika (54 %)).

Primär effektvariabel i studien var tiden till första slutenvårdsepisoden av kardiovaskulära skäl eller död oavsett orsak.

Patienterna var mellan 23 och 97 år gamla och 42 % var över 75 år. Fyrtiosju procent (47 %) av patienterna var kvinnor och en majoritet var kaukasier (89 %).

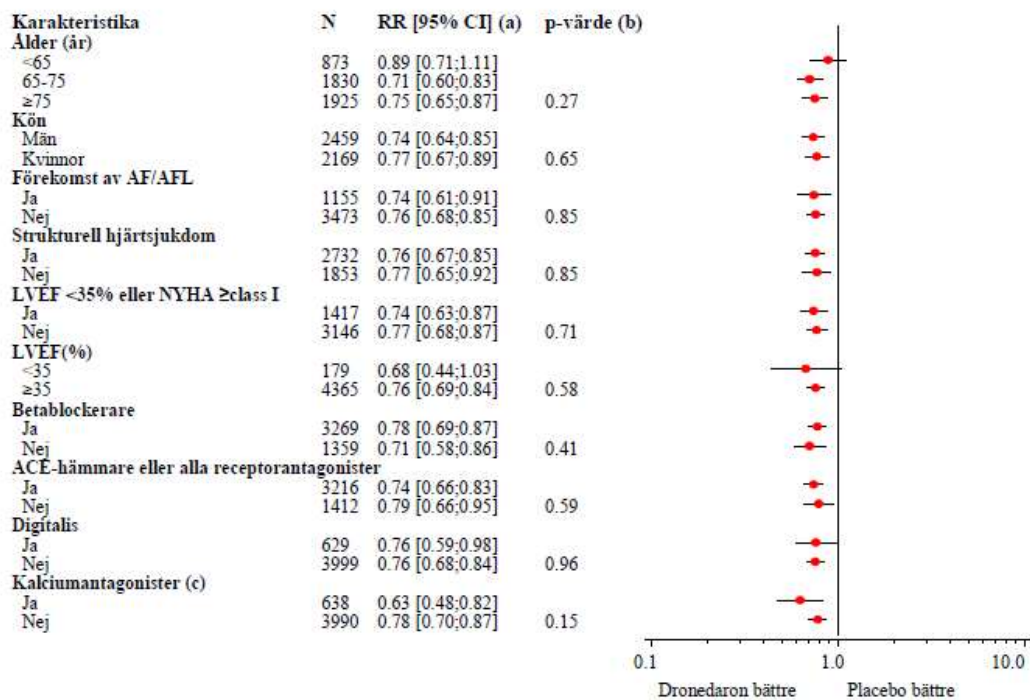
En majoritet hade hypertoni (86 %) och strukturell hjärtsjukdom (60 %) (inklusive kranskärlssjukdom: 30 %, kronisk hjärtsvikt: 30 %, LVEF < 45 %: 12 %).

Tjugofem procent (25 %) hade förmaksflimmer vid inklusion i studien.

Dronedaron minskade antalet slutenvårdsepisoder av kardiovaskulära skäl eller död oavsett orsak med 24,2 % jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

Minskning av sjukhusinläggning av kardiovaskulära skäl eller död av alla orsaker var jämförbart i alla subgrupper, oberoende av karakteristiska vid studiestart och övrig läkemedelsbehandling (ACE-hämmare eller ARB, betablockerare, digitalis, statiner, kalciumantagonister, diuretika) (se figur 1).

Figur 1 - Relativa riskestimater $\pm 95\%$ konfidensintervall (dronedaron 400 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo) enligt utgångskaraktäristika med avseende på första slutenvårdsepisod av kardiovaskulära skäl eller död oavsett orsak.



^a Beräknad enligt Cox regressionsmodell

^b p-värde för interaktioner mellan patientkarakteristika vid studiestart och behandling baserad på Cox regressionsmodell

^c Kalciumantagonister med hjärtfrekvenssänkande effekt omfattade enbart diltiazem, verapamil och bepridil

Liknande resultat förelåg med avseende på incidens av slutenvård av kardiovaskulära skäl (relativ riskreduktion 25,5 % ($p < 0,0001$)).

Antal dödsfall oavsett orsak under studiens gång var jämförbart mellan dronedaron- (116/2301) och placebo-grupperna (139/2327).

Bibehållande av sinusrytm

I EURIDIS och ADONIS randomiserades totalt 1237 patienter med tidigare episoder av förmaksflimmer eller förmaksfladder polikliniskt och behandlades med antingen dronedaron 400 mg två gånger dagligen ($n=828$) eller placebo ($n=409$) utöver konventionell behandling (inklusive orala antikoagulantia, betablockerare, ACE-hämmare eller ARB, kronisk trombocythämmande behandling, diuretika, statiner, digitalis, kalciumantagonister). Patienterna hade minst en EKG-dokumenterad episod av förmaksflimmer/förmaksfladder under de senaste tre månaderna och gick i sinusrytm under minst en timme före randomisering. Uppföljningstiden var tolv månader. Hos patienter som behandlades med amiodaron registrerades ett EKG fyra timmar efter den första studieläkemedelsdosen för att bekräfta tolerans. Andra antiarytmika skulle avbrytas minst fem plasmahalveringstider före tillförsel av den första dosen av studieläkemedel.

Patienterna var mellan 20 och 88 år och en majoritet var kaukasier (97 %) och män (69 %). Den vanligaste samsjukligheten var hypertoni (56,8 %) och strukturell hjärtsjukdom (41,5 %) inklusive kranskärslsjukdom (21,8 %).

I de poolade data från EURIDIS och ADONIS och i de enskilda studierna förlängde dronedaron konsekvent tiden till första återfall i förmaksflimmer/förmaksfladder (primär effektvariabel). Jämfört med placebo minskade dronedaron risken för första återfall i förmaksflimmer/förmaksfladder under 12-månaders studieperioden med 25 % ($p = 0,00007$). Mediantid från randomisering till första återfall i förmaksflimmer/förmaksfladder i dronedarongruppen var 116 dagar, dvs. 2,2 gånger längre än i placebogruppen (53 dagar).

DIONYSOS-studien jämförde säkerhet och effekt av dronedaron (400 mg två gånger dagligen) med amiodaron (600 mg dagligen i 28 dagar, därefter 200 mg dagligen) under sex månader. Totalt randomiserades 504 patienter med dokumenterat förmaksflimmer, 249 fick dronedaron och 255 fick amiodaron. Patienterna varierade i ålder mellan 28 och 90 år, 49% var äldre än 65 år. Andelen patienter som uppfyllde den primära effektvariabeln, definierad som första återfall i förmaksflimmer eller tidigt utsättande av studieläkemedlet på grund av intolerans eller brist på effekt efter tolv månader var 75 % i dronedaron- och 59 % i amiodarongruppen (Risk ratio = 1,59, $p < 0,0001$). Andelen återfall i förmaksflimmer var 63,5 % jämfört med 42 %. Återfall i förmaksflimmer (även omfattande utebliven konvertering) var mer frekventa i dronedarongruppen. Tidigt utsättande av studieläkemedlet på grund av intolerans var vanligare i amiodarongruppen. Antalet patienter som uppfyllde den primära säkerhetsvariabeln, definierad som uppträdande av sköldkörtel-, lever-, lung-, neurologiska, hud-, ögon-, eller gastrointestinala biverkningar eller tidigt utsättande av studieläkemedlet på grund av biverkning oavsett typ, var 20 % färre i dronedarongruppen jämfört med amiodarongruppen ($p = 0,129$). Denna skillnad berodde på signifikant färre sköldkörtel- och neurologiska biverkningar och en tendens till färre hud- eller ögonbiverkningar samt färre fall av tidigt utsättande av studieläkemedlet jämfört med amiodarongruppen. Fler gastrointestinala biverkningar, framförallt diarré, observerades i dronedarongruppen (12,9 % jämfört med 5,1 %).

Patienter med symtom på hjärtsvikt vid vila eller vid minimal ansträngning inom den senaste månaden eller som var inlagda på sjukhus för hjärtsvikt under den senaste månaden

I ANDROMEDA-studien studerades 627 patienter med vänsterkammardysfunktion, inlagda på sjukhus med ny eller förvärrad hjärtsvikt och som hade haft antingen minst en episod av andfåddhet vid minimal ansträngning eller i vila (NYHA klass III eller IV) och/eller paroxysmal nattlig dyspné inom den senaste månaden före inläggning på sjukhus. Patienterna varierade i ålder mellan 27 och 96 år, 68% var äldre än 65 år. Studien avbröts i förtid på grund av en observerad obalans mellan dödsfallen i dronedarongruppen och placebogruppen [$n=25$ (dronedaron) mot 12 (placebo), $p = 0,027$] (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med permanent förmaksflimmer

PALLAS-studien var en randomiserad placebokontrollerad studie där de kliniska fördelarna med dronedaron 400 mg två gånger dagligen som tillägg till standardbehandling hos patienter med permanent förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer (patienter med kronisk hjärtinsufficiens ~ 69 %, kranskärslsjukdom ~ 41 %, tidigare stroke eller TIA ~ 27 %; LVEF ≤ 40 % ~ 20,7 % och patienter ≥ 75 år med hypertoni och diabetes ~ 18 %) undersöktes. Studien avbröts i förtid, efter randomisering av 3 149 patienter (placebo = 1 577; dronedaron = 1 572), på grund av den signifikanta ökningen av hjärtsvikt [placebo = 33; dronedaron = 80; HR (hazard ratio) = 2,49 (1,66–3,74)]; stroke [placebo = 8; dronedaron = 17; HR = 2,14 (0,92–4,96)] och kardiovaskulär död [placebo = 6; dronedaron = 15; HR = 2,53 (0,98–6,53)] (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral tillförsel till patienter som ej är fastande absorberas dronedaron väl (minst 70 %). På grund av presystemisk första passagemetabolism är emellertid den absolut biotillgängligheten för dronedaron (givet tillsammans med föda) 15 %. Samtidigt intag av föda ökar dronedarons biotillgänglighet med i medeltal två till fyra gånger. Efter oral tillförsel till patienter som ej är fastande uppnås de högsta plasmakoncentrationerna av dronedaron och dess aktiva cirkulerande huvudmetabolit (N-debutylmetabolit) inom tre till sex timmar. Efter upprepad tillförsel av 400 mg två gånger dagligen nås jämviktskoncentration inom fyra till åtta dagars behandling och medelackumulationskvoten för dronedaron sträcker sig från 2,6 till 4,5. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) av dronedaron vid jämvikt är 84–147 ng/ml. Ett liknande koncentrationsområde ses för den huvudsakliga N-debutylmetaboliten. Farmakokinetiken för dronedaron och dess N-debutylmetabolit avviker måttligt från dosproportionalitet: en tvåfaldig dosökning leder till en ungefär 2,5- till trefaldig ökning av C_{max} och ytan under koncentrationskurvan (AUC).

Distribution

Plasmaproteinbindningen *in vitro* av dronedaron och dess N-debutylmetabolit är 99,7 % respektive 98,5% och är inte mättnadsbar. Båda föreningarna binds huvudsakligen till albumin. Efter intravenös (i.v.) tillförsel är distributionsvolymen vid jämviktskoncentration (V_{ss}) 1200 till 1400 liter.

Metabolism

Dronedaron metaboliseras i stor utsträckning, huvudsakligen av CYP 3A4 (se avsnitt 4.5). Den viktigaste metabolismvägen inkluderar N-debutylering för att bilda den huvudsakliga cirkulerande aktiva metaboliten följt av oxidation och oxidativ deaminering för att bilda den inaktiva propansyrametaboliten, följt av oxidation och direkt oxidation. Monoaminoxidaser bidrar delvis till metabolismen av den aktiva metaboliten av dronedaron (se avsnitt 4.5).

N-debutylmetaboliten uppvisar farmakodynamisk aktivitet men är tre till tio gånger mindre potent än dronedaron. Denna metabolit bidrar till den dronedarons farmakologiska aktivitet hos människa.

Eliminering

Efter oral tillförsel utsöndras 6 % av den radioaktivt märkta dosen i urinen, huvudsakligen som metaboliter (ingen moderssubstans utsöndras i urinen) och 84% utsöndras i faeces, huvudsakligen som metaboliter. Efter intravenös tillförsel är plasmaclearance för dronedaron 130 till 150 l/h. Den terminala halveringstiden för dronedaron är omkring 25–30 timmar och för dess N-debutylmetabolit omkring 20–25 timmar. Dronedaron och dess metabolit elimineras fullständigt från plasma hos patienter inom två veckor efter avslutad behandling med 400 mg två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Dronedarons farmakokinetiska egenskaper är desamma hos patienter med förmaksflimmer som hos friska försökspersoner. Kön, ålder och vikt är faktorer som påverkar farmakokinetiken för dronedaron. Dessa faktorer har begränsad påverkan på dronedaron.

Kön

Hos kvinnliga patienter är plasmakoncentrationerna av dronedaron och dess N-debutylmetabolit i medeltal 1,3 till 1,9 gånger högre jämfört med hos manliga patienter.

Äldre

Av det totala antalet patienter i kliniska prövningar med dronedaron var 73 % 65 år eller äldre och 34 % var 75 år eller äldre. Hos patienter som var 65 år eller äldre var plasmakoncentrationerna av dronedaron 23 % högre jämfört med hos patienter under 65 år.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ökar plasmakoncentrationerna av obundet dronedaron tvåfaldigt. För den aktiva metaboliten sker en minskning om 47 % (se avsnitt 4.2).

Effekten av svårt nedsatt leverfunktion på dronedarons farmakokinetik finns inte studerade (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Effekten på dronedarons farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion har inte studerats i någon specifik undersökning. Nedsatt njurfunktion förväntas inte påverka dronedarons farmakokinetik eftersom moderssubstansen inte utsöndras i urinen och ungefär 6% av dosen utsöndrades i urinen som metaboliter (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dronedaron hade inga genotoxiska effekter baserat på en *in vivo* mikronukleusgenotoxicitetstest hos möss och fyra *in vitro*-tester.

I en tvåårig oral karcinogenicitetsstudie var den högsta dronedarondosen som tillfördes under 24 månader 70 mg/kg/dag till råttor och 300 mg/kg/dag till möss.

Det observerades ökad förekomst av bröstkörteltumörer hos honmöss, histiocytära sarkom hos möss och hemangiom på mesenteriella lymfkörtelnivån hos råttor, samtliga observationer endast vid den högsta testade dosen (motsvarande en exponering om fem till tio gånger behandlingsdosen hos människa).

Hemangiom utgör inte precancerösa förändringar och utvecklas inte till malignt hemangiomsarkom hos varken djur eller människa. Inte någon av dessa observationer bedömdes vara relevanta för människa.

I kroniska toxicitetsstudier observerades lindrig och reversibel fosfolipidos (ackumulering av skumceller) i mesenteriala lymfkörtlar huvudsakligen hos råtta. Denna effekt bedöms specifik för denna art och inte relevant för människa.

Dronedaron orsakade markanta effekter på embryonal- och fosterutveckling vid tillförel av höga doser till råttor såsom ökade post-implantationsförluster, minskade foster- och placentavikter och yttre, viscerala och skelettala missbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
hypromellos (E464)
pregelatiniserad stärkelse
krospovidon
laktosmonohydrat
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat

Tablettdragering
hypromellos (E464)
makrogol (E1521)
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig PVC/Aluminium eller ogenomskinlig PVC/PE/PVDC-Aluminiumblister.

Dronedarone Stada finns i förpackningsstorlekar om 20, 20x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 100 och 100x1 filmdragerade tabletter i blister och i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35767

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.3.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.02.2021