

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dronedaronone 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

Dronedaronone 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) Dronedaronone Stada -valmistetta tulee määrätä vasta, kun muita hoitovaihtoehtoja on harkittu.

Dronedaronone 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). Dronedaronone Stada -hoito voidaan aloittaa avohoidossa.

Ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeiden (esim. flekainidi, propafenoni, kinidiini, disopyramidi, dofetilidi, sotaloli, amiodaroni) käyttö on lopetettava ennen Dronedaronone Stada -hoidon aloittamista. Sopivasta ajankohdasta aloittaa Dronedaronone 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 Dronedaronone 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 potilaat

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 sinusrytmien 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, itakonatsolin, 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 dabigatranin kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

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). Jatkuvaa EKG-seurantaa suositellaan vähintään 6 kuukauden välein. Jos dronedaronihoitoa saaneelle potilaalle kehittyy pysyvä eteisvärinä, Dronedarone Stada -hoito tulee lopettaa.

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

Dronedarone Stada on vasta-aiheista potilaille, joilla on epävakaa hemodynaaminen tila, johon liittyy aiemmin ilmennyt tai parhaallaan 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, Dronedarone Stada -hoito tulee lopettaa.

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

Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti

Potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, tulee hoitaa varoen.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä 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 lääkärille 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.

Elektrolyyttipäätasapaino

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 seuranta 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 ärsytysyyskän 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 seuranta sekä EKG-seuranta 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 statiinialoitussuorituksen 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 glukooši-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 indusioijat 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 raskauden komplikaatioita 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 etinyyliestradiolin eikä levonorgestreelin pitoisuuden pienenemistä.

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. Digoksiinilla voi lisäksi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia dronedaronin kanssa. Synergistinen vaikutus syketiheyteen ja eteis-kammiojohtumiseen on mahdollinen. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin suurentuneita digoksiinipitoisuuksia ja/tai digoksiinimyrkytykseen viittaavia maha-suolikanavan häiriöitä, kun dronedaronia annettiin samanaikaisesti digoksiinin kanssa.

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

- Dabigatraani

Kun dabigatranieteksiläisiä 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 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 käyttävillä 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 klopidoogreelin kanssa

Dronedaroni ei vaikuta klopidoogreelin 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 koneiden käyttökykyyn

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

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 altistusaika 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 arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥1/10)	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1,000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10,000, <1/1,000)
Immuuni-järjestelmä				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)	
Ruoansulatus-elimistö		Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Vatsakipu Dyspepsia		
Maksa ja sappi		Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset		Maksasolujen vaurio, mukaan lukien henkeä uhkaava akuutti maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalaisten kudokset		Ihottuma (esim. yleistynyt, makulaarinen tai makulopapulaarinen ihottuma) Kutina	Eryteema (esim. punoitus tai punoittava ihottuma) Ekseema Valoherkkyysreaktio Allerginen dermatiitti Dermatiitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (ks. yhteystiedot alla).

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

Eläimillä dronedaroni estää eteisvärinää tai palauttaa normaalin sinusrytmin mallista riippuen. Se estää myös kammiotakykardiaa ja kammiovärinää useissa eläimillä. 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 eläimillä. 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-kammiosolmukkeen efektiivistä refraktaariaikaa (ERP). Kammioiden ERP pitenee hiukan, mutta käänteinen riippuvuus syketaajuudesta on hyvin pieni.

Dronedaroni alentaa valtimoverenpainetta ja vähentää sydänlihaksen kontraktiiteettia ($dP/dt \max$) 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 %), digitaalisella (14 %), kalsiuminestäjillä (14 %), statiineilla (39 %), suun kautta otettavilla antikoagulaanteilla (60 %), verihutaleiden toimintaa estävillä aineilla pitkäaikaisesti (6 %) ja/tai diureeteilla (54 %).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen sairaalahoitajaksoon 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.

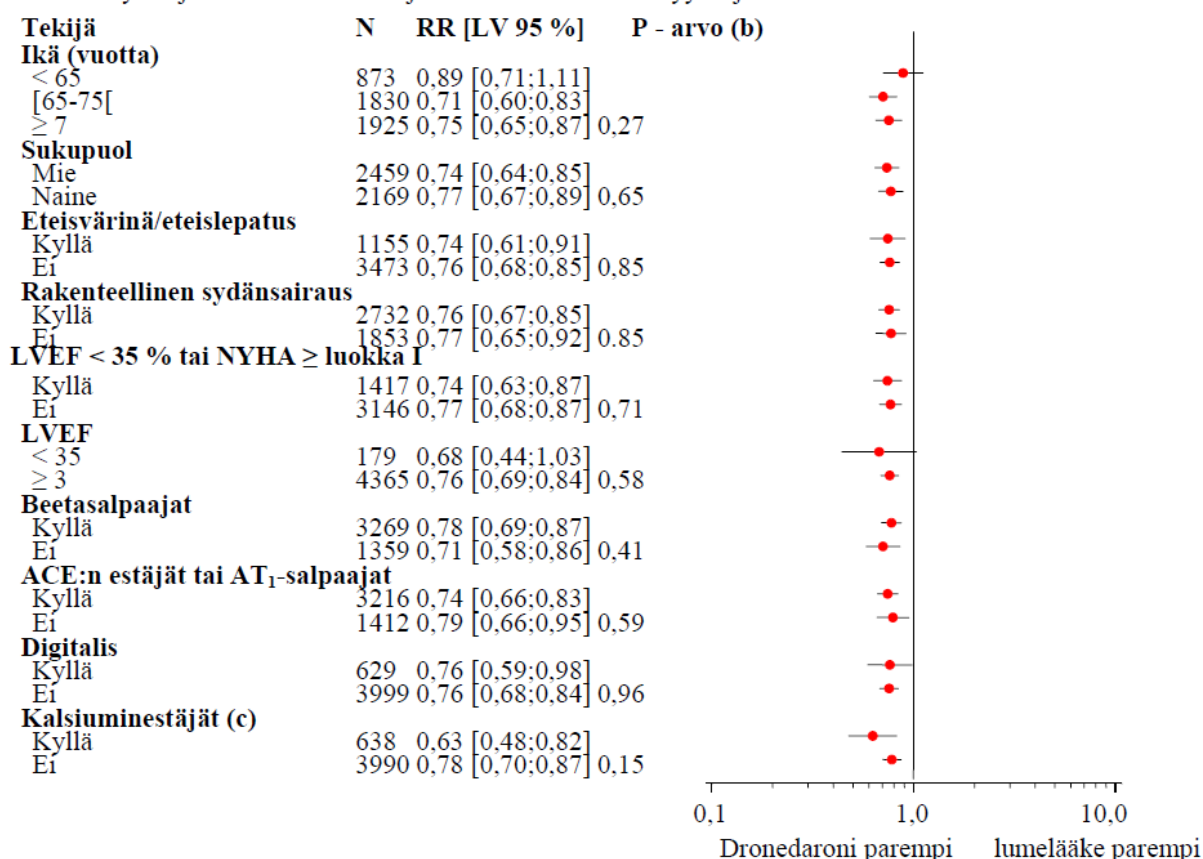
Suurimmalla osalla (86 %) oli hypertensiota ja rakenteellinen sydänsairaus (60 %) (esim. sepelvaltimotauti: 30 %; sydämen vajaatoiminta: 30 %; LVEF < 45 %: 12 %). Potilaista 25 prosentilla oli eteisvärinä lähtötilanteessa.

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, digitaalis, statiinit, kalsiuminestäjät, diureetit) (ks. kuva 1).

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

Kuva 1 - Suhteellisen riskin (dronedaroni 400 mg kahdesti vuorokaudessa vs. lumelääke) estimaatit 95 prosentin luottamusvälillä valittujen lähtötilanteen tekijöiden osalta – ensimmäinen sydän- ja verisuonisyyistä johtuva sairaalahoidojakso 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, verihutaleiden toimintaa estäviä aineita pitkäaikaisesti, diureetteja, statiineja, digitalista tai kalsiuminestäjiä). Potilailla 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 lääkemannoksesta hyvän siedettävyyden varmistamiseksi. Muiden rytmihäiriölääkkeiden käyttö oli lopetettava vähintään viisi plasman puoliintumisaikaa ennen ensimmäistä lääkemannosta. 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 eteislepatusen 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 ennaikainen lopettaminen siedettävyysongelmien 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 sinusrytmien palautumisen puuttuminen) oli yleisempää dronedaroniryhmässä, mutta tutkimuslääkityksen ennaikainen lopettaminen siedettävyysongelmien vuoksi oli yleisempää amiodaroniryhmässä. Pääasiallisen turvallisuuspäätetapahtuman (kilpirauhaseen, maksaan, keuhkoihin, hermostoon, ihoon, silmiin tai maha-suolikanavaan liittyvä haittatapahtuma tai tutkimuslääkityksen ennaikainen 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 ennaikaisia 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 sairaalahoitossa sydämen vajaatoiminnan vuoksi edellisen kuukauden aikana

ANDROMEDA-tutkimukseen osallistui 627 potilasta, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriöitä, jotka olivat olleet sairaalahoitossa 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 ennaikaisesti 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 ennaikaisesti 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 hyötöosuus (ruoan kanssa otettuna) on kuitenkin vain 15 %. Samanaikainen ruokailu suurentaa dronedaronin biologisen hyötöosuuden keskimäärin 2–4-kertaiseksi. Dronedaronin ja verenkierrossa 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 vakaan 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 saturaativaa. 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 verenkierrassa 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.

Erityispotilasryhmät

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 potilaat

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 maitorauhaskasvainten lisääntymistä naarashiirillä, histiosyyttisarkoomien lisääntymistä hiirillä ja suoliliepeen imusolmukkeiden hemangiroomien lisääntymistä rotilla.

Hemangioomat 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

Tablettiydin
hypromelloosi,
esigelatinoitu maissitärkkelys,
krosopovidoni,
laktosimonohydraatti,
kolloidinen vedetön piidioksidi,
magnesiumstearaatti.

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.1.2020