

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dronedarone Teva 400 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af dronedaróni (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 109 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvítar, ílangar töflur, 17,6 × 8,1 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dronedarone Teva er ætlað fullorðnum sjúklingum með heilsufar í jafnvægi en tilfallandi eða þrálátt gáttatíf, til þess að viðhalda sínustakti eftir að rafvending hefur borið árangur.

Af öryggisástæðum (sjá kafla 4.3 og 4.4) skal aðeins ávísa Dronedarone Teva eftir að aðrir meðferðarkostir hafa verið íhugaðir.

Dronedarone Teva má ekki gefa sjúklingum með slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (left ventricular systolic dysfunction) eða sjúklingum með hjartabilun eða sögu um hjartabilun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf meðferðar og eftirlit skal vera undir eftirliti sérfræðings (sjá kafla 4.4). Meðferð með dronedaróni má hefja utan sjúkrahúss.

Stöðva skal meðferð með lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki I eða III (svo sem flekaíníð, própafenón, kínínín, disópýramíð, dofetilíð, sotalól og amíódarón) áður en meðferð með dronedaróni er hafin. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um hvenær ákjósanlegast er að skipta úr amíódaróni yfir í dronedarón. Hafa skal í huga að verkun amíódaróns getur varað lengi eftir að meðferð með lyfinu er hætt vegna langs helmingunartíma þess. Ef íhugað er að skipta um meðferð skal það gert undir eftirliti sérfræðings (sjá kafla 4.3 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Lyfið skal tekið á eftirfarandi hátt:

- ein tafla með morgunmat og
- ein tafla með kvöldmat.

Ekki má drekka greipaldinsafa með dronedaróni (sjá kafla 4.5).

Ef gleymist að taka inn einn skammt af lyfinu á sjúklingurinn að taka næsta skammt á næsta reglulega tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Verkun og öryggi lyfsins voru sambærileg hjá öldruðum sjúklingum sem ekki voru með aðra hjarta- og æðasjúkdóma og yngri sjúklingum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára þarf að fylgjast reglulega með klínískum einkennum hjartabiluar og hjartarafrits ef aðrir sjúkdómar eru til staðar (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1). Þó svo að lyfjahvarfarannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum hafi sýnt að útsetning fyrir lyfinu hafi verið aukin hjá öldruðum konum, er ekki talin nauðsyn á að breyta skömmtum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Dronedarón má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi vegna þess að gögn liggja ekki fyrir (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem hafa lítilsháttar eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Dronedarón má ekki nota hjá sjúklingum sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öðrum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun dronedaróns hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Mælt er með að töflurnar séu gleypar heilar með glasi af vatni með máltíð. Ekki er hægt að skipta töflunni í jafna skammta.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Annars stigs eða þriðja stigs gáttasleglarof, algjört greinrof, aftara rof (distal block), truflun á starfssemi sínushnúts (sinus node dysfunction), leiðnitruflanir í gáttum eða holæðarskútaheilkenni (sick sinus syndrome) (nema ef virkur gangráður er til staðar)
- Hægtaktur < 50 slög á mínútu
- Varanlegt gáttatif sem varir ≥ 6 mánuði (eða tímallengd óþekkt) og lækniir íhugar ekki lengur frekari tilraunir til að ná eðlilegum sínustakti
- Óstöðug blóðrás
- Fyrri saga um hjartabilun, núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils
- Eiturverkanir á lifur og lungu tengdar fyrri notkun amíódaróns
- Samhliðagiöf lyfja sem eru öflugir cytókróm P 450 (CYP) 3A4 hemlar, svo sem ketókonazól, ítrakónazól, voríkonazól, pósakonazól, telítrómýsín, klarítrómýsín, nefazódón og rítónavír (sjá kafla 4.5)
- Lyf sem valda margbreytilegum sleglahraðtakti (*torsades de pointes*), svo sem fenótíazín, císapríð, beprídíl, þríhringlaga þunglyndislyf, terfenadín og ákveðnir makrólíðar til inntöku (svo sem erytrómýsín), lyf við hjartsláttaróreglu af flokki I og III (sjá kafla 4.5)
- QTc Bazett-bil ≥ 500 millisekúndur

- Verulega skert lifrarstarfsemi
- Verulega skert nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.)
- Samhliðagjöf dabígaþrans.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með nákvæmu eftirliti með reglulegu mati á hjarta-, lifrar- og lungnastarfsemi meðan á meðferð með dronedaróni stendur (sjá fyrir neðan). Ef gáttatif kemur aftur fram skal íhuga að hætta meðferð með dronedaróni. Ef breyting verður á ástandi sjúklings sem leiðir til þess að um frábendingu er að ræða (eins og fram kemur í kafla 4.3) skal hætta meðferð með dronedaróni. Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með lyfjum á borð við digoxín og segavarnarlyf sem notuð eru samhliða.

Sjúklingar sem fá varanlegt gáttatif meðan á meðferð stendur

Klínísk rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með varanlegt gáttatif (gáttatif sem hefur varað í að minnsta kosti 6 mánuði) og áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum var stöðvuð snemma vegna of margra dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, heilaslags (stroke) og hjartabilunar hjá sjúklingum sem fengu dronedarón (sjá kafla 5.1). Mælt er með því að taka hjartarafrit reglulega, að minnsta kosti á 6 mánaða fresti. Hætta skal meðferð með dronedaróni ef sjúklingar fá varanlegt gáttatif meðan á meðferð með dronedaróni stendur.

Sjúklingar með fyrri sögu um hjartabilun, núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils

Dronedarón má ekki gefa sjúklingum með óstöðuga blóðrás, fyrri sögu um hjartabilun, núverandi hjartabilun eða slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (sjá kafla 4.3). Meta skal sjúklinga vandlega m.t.t. einkenna um hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nýjum tilvikum um hjartabilun og hjartabilun sem hefur ágerst meðan á meðferð með dronedaróni stóð. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa samband við lækni ef þeir fá teikn og einkenni hjartabilunar, svo sem þyngdaraukningu, aukinn bjúg á neðri hluta líkamans eða aukna mæði. Ef hjartabilun kemur fram skal hætta notkun dronedaróns. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. þess hvort fram kemur slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils meðan á meðferð stendur. Hætta skal meðferð með dronedaróni ef fram kemur slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm

Hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm á að fylgjast reglulega með einkennum hjartabilunar og hjartarafriti til þess að greina fyrstu einkenni hjartabilunar. Í leiðbeiningum ESC og ACC/AHA/HRS er dronedarón með ráðleggingu í flokki IA hjá sjúklingum með tilfallandi/þrálátt gáttatif og kransæðasjúkdóm.

Aldraðir

Hjá öldruðum sjúklingum ≥ 75 ára, sem eru með marga aðra sjúkdóma, á að fylgjast reglulega með klínískum einkennum hjartabilunar og hjartarafriti (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Liffraskemmdir

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá lifrarfrumuskemmdum, þ.m.t. lífshættulegri bráðri lifrabílu, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dronedaróni. Gera skal próf á lifrarstarfsemi áður en meðferð með dronedaróni hefst, einni viku og svo aftur einum mánuði eftir að meðferð er hafin og endurtaka svo lifrarpróf mánaðarlega í sex mánuði, á 9. og 12. mánuði, og reglubundið eftir það. Ef gildi ALAT (alanínámínótransferasa) mælast $\geq 3 \times$ eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN) skal mæla gildi ALAT aftur innan 48 til 72 klukkustunda. Ef staðfest er með endurtekinni mælingu að gildi ALAT séu $\geq 3 \times$ eðlileg efri viðmiðunarmörk skal stöðva meðferð með dronedaróni. Halda skal áfram viðeigandi rannsóknum og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingi þar til gildi ALAT verða eðlileg. Sjúklingar skulu láta lækinn vita samstundis ef fram koma einkenni um hugsanlegan lifrarskaða (eins og viðvarandi nýtilkominn kviðverkur, lystarleysi, ógleði, uppköst, hiti, slappleiki, gula, dökkt þvag eða

kláði).

Viðbrögð við aukningu á þéttni kreatíníns í plasma

Aukning á þéttni kreatíníns í plasma (meðaltalsaukning 10 míkromól/l) hefur sést bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sem fengu dronedarón 400 mg tvisvar á sólarhring. Hjá flestum sjúklingum kemur þessi hækkun fram fljótlega eftir að meðferð er hafin og nær stöðugu gildi eftir sjö sólarhringa. Mælt er með því að mæla gildi kreatíníns í plasma áður en meðferð með dronedaróni er hafin og sjö sólarhringum eftir upphaf meðferðar. Ef hækkun á blóðþéttni kreatíníns kemur fram skal mæla þéttni kreatíníns í sermi aftur eftir aðra 7 sólarhringa.

Ef engin frekari hækkun á blóðþéttni kreatíníns kemur fram skal nota þetta gildi sem nýtt grunnildi vegna þessarar þekktu hækkunar í upphafi meðferðar með dronedaróni.

Ef þéttni kreatíníns í sermi heldur áfram að hækka skulu frekari rannsóknir íhugaðar sem og hvort meðferð skuli hætt.

Hækkun á blóðþéttni kreatíníns þarf ekki nauðsynlega að leiða til þess að hætta þurfi meðferð með ACE-hemlum eða angiotensín-II viðtakablokkum (AIIIRA).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá meiri hækkunum á kreatíníni eftir að meðferð með dronedaróni var hafin. Í sumum tilvikum var einnig greint frá aukningu þvagefna (BUN) í blóði, hugsanlega vegna minnkaðs gegnflæðis af völdum hjartabilunar (blóðnituraukning sem ekki er rakin til nýrna, (pre-renal azotaemia)). Í slíkum tilfellum skal stöðva meðferð með dronedaróni (sjá kafla 4.3 og 4.4). Mælt er með að fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi og íhuga frekari rannsóknir eftir þörfum.

Ójafnvægi á blóðsöltum

Leiðréttá skal kalíum- og magnesíumskort hjá sjúklingum áður en meðferð með dronedaróni hefst og meðan á meðferð stendur vegna þess að lyf við hjartsláttartruflunum geta verið óvirk eða valdið hjartsláttartruflunum hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun.

Lenging QT-bils

Lyfhrif dronedaróns geta valdið í meðallagi mikilli lengingu á QTc Bazett-bilinu (u.þ.b. 10 msek.) í tengslum við lengda endurskautun. Þessar breytingar tengjast meðferðarhrifum dronedaróns og eru ekki merki um eiturvekun. Mælt er með eftirliti, meðal annars hjartarafriti, meðan á meðferð stendur. Ef QTc Bazett-bilið er ≥ 500 millisekúndur skal stöðva meðferð með dronedaróni (sjá kafla 4.3).

Klínísk reynsla hefur sýnt að dronedarón veldur sjaldan hjartsláttartruflunum og sýnt hefur verið fram á fækkun dauðsfalla af völdum hjartsláttarreglu í ATHENA-rannsókninni (sjá kafla 5.1).

Hins vegar geta hjartsláttartruflanir komið fram hjá sjúklingum við sérstakar aðstæður, svo sem við samhliðanotkun lyfja sem geta valdið hjartsláttarreglu og/eða truflun á blóðsaltajafnvægi (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Sjúkdómar í öndunarfærum, brjóstholi og miðmæti

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um millivefslungnasjúkdóm, þ.m.t. bólgu í lungum (pneumonitis) og lungnatrefjun. Mæði eða hósti án uppgangs geta tengst eiturvekunum á lungu og skulu sjúklingar metnir vandlega klínískt. Ef eiturvekanir á lungu eru staðfestar skal meðferð hætt.

Milliverkanir (sjá kafla 4.5)

Digoxín

Ef dronedarón er gefið sjúklingum sem fá digoxín eykst þéttni digoxíns í plasma þannig að einkenni og teikn um digoxíneitrun geta komið fram.

Mælt er með því að fylgst sé með klínísku ástandi sjúklings, hjartarafriti og blóðprufum og að skammtur digoxíns sé minnkaður um helming. Samverkandi áhrif á hjartsláttartíðni og leiðni milli gátta og slegla eru

einnig hugsanleg.

Beta-blokkar og kalsíumgangalokar

Samhliðagjöf beta-blokka eða kalsíumgangaloka sem hafa bælandi áhrif á sínushnútt og gáttasleglahnútt skal hefja með varúð. Hefja skal meðferð með þessum lyfjum í smáum skömmtum og skammtana skal ekki auka fyrr en eftir mat á hjartarafriti. Ef sjúklingar eru á meðferð með kalsíumgangalokum eða beta-blokkum þegar meðferð með dronedaróni hefst, skal taka hjartarafrit og aðlaga skammtinn ef þörf krefur.

K-vítamínhemlar

Gefa skal sjúklingum viðeigandi skammt af segavarnarlyfjum samkvæmt klínískum leiðbeiningum um gáttatif. Hafa skal nákvæmt eftirlit með INR (International Normalised Ratio) eftir að meðferð með dronedaróni er hafin hjá sjúklingum sem taka K-vítamínhemla, eins og lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Öflugir CYP3A4 virkjar

Ekki er mælt með notkun öflugra CYP3A4-örva svo sem rifampisíns, fenóbarbitals, karbamazepíns, fenýtóíns eða jóhannesarjurtar samhliða dronedaróni.

Statín

Statín skal nota með varúð. Íhuga skal lægri upphafs- og viðhaldsskammta af statínum og fylgjast skal með klínískum einkennum um eiturvekanir á vöðva.

Greipaldinsafi

Sjúklingar skulu varaðir við því að drekka drykki sem innihalda greipaldinsafa meðan á meðferð með dronedaróni stendur.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Dronedarón umbrotar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP 3A4 (sjá kafla 5.2). Því geta bæði CYP 3A4 hemlar og virkjar haft milliverkanir við dronedarón.

Dronedarón hamlar CYP 3A4 í meðallagi mikið, er vægur hemill á CYP 2D6 og öflugur hemill á P-glýkóprótein (P-gp). Dronedarón getur því hugsanlega haft milliverkanir við lyf sem eru hvarfefni fyrir P-glýkóprótein, CYP 3A4 eða CYP 2D6. Einnig hefur verið sýnt fram á *in vitro* að dronedarón og/eða umbrotsefni þess hamla starfsemi flutningspróteina fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (organic anion transporter (OAT)), polýpeptíða sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir (Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)) og flutningspróteina fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir (Organic Cation Transporter (OCT)).

Dronedarón hefur ekki marktæka tilhneigingu til að hamla CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 og CYP 2B6.

Einnig má búast við hugsanlegum milliverkunum við beta-blokka, kalsíumgangaloka og digitalis m.t.t. lyfhrifa.

Lyf sem geta valdið margbreytilegum sleglahraðtakti (*torsades de pointes*)

Ekki má nota lyf sem geta valdið margbreytilegum sleglahraðtakti (*torsades de pointes*), svo sem fenótíazín, císapríð, beprídíl, þríhringlaga þunglyndislyf, ákveðna makrólíða til inntöku (svo sem erýtrómýsín), terfenadín og lyf við hjartsláttaróreglu af flokki I og III vegna þess að þau geta hugsanlega leitt til hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3).

Ef sjúklingar eru á meðferð með beta-blokkum þegar meðferð með dronedaróni hefst, á að taka hjartarafrit og aðlaga skammtinn af beta-blokkunum ef þörf krefur (sjá kafla 4.4). Mælt er með því að viðhafa klínískt eftirlit, eftirlit með hjartarafriti og líffræðilegt eftirlit og minnka skammt digoxíns um helming (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á dronedarón

Öflugir CYP 3A4 hemlar

Gjöf endurtekinnna 200 mg daglegra skammta af ketókónazóli leiddi til 17 faldrar aukningar á útsetningu fyrir dronedaróni. Því má ekki nota ketókónazól eða aðra öfluga CYP 3A4 hemla svo sem ítrakónazól, vorikónazól, posakónazól, rítónavír, telítrómýsín, klarítrómýsín og nefazódón samhliða dronedaróni (sjá kafla 4.3).

Í meðallagi öflugir eða vægir CYP 3A4 hemlar

Erýtrómýsín

Erýtrómýsín, sem er makrólíð til inntöku, getur valdið margbreytilegum sleglahraðtaksi (*torsades de pointes*) og á því ekki að nota samhliða dronedaróni (sjá kafla 4.3). Endurteknir skammtar af erýtrómýsín (500 mg þrisvar á sólarhring í 10 sólarhringa) leiddu til 3,8 faldrar aukningar á útsetningu fyrir dronedaróni við jafnvægi.

Kalsíumgangalokar

Kalsíumgangalokar, diltíazem og verapamíl eru hvarfefni fyrir og/eða í meðallagi öflugir CYP 3A4 hemlar. Út frá lyfhrifafræðilegu sjónarmiði geta verapamíl og diltíazem auk þess haft milliverkanir við dronedarón vegna þess að þau hægja á hjartslætti. Endurteknir skammtar af diltíazemi (240 mg tvisvar á sólarhring), verapamíli (240 mg einu sinni á sólarhring) eða nifedípíni (20 mg tvisvar á sólarhring) leiddu til aukinnar útsetningar fyrir dronedaróni 1,7 falt, 1,4 falt eða 1,2 falt, í sömu röð. Einnig eykst útsetning fyrir kalsíumgangalokum við samhliða- notkun dronedaróns (400 mg tvisvar á sólarhring) (útsetning fyrir verapamíli eykst 1,4 falt og fyrir nisoldípíni 1,5 falt). Í klínískum rannsóknum fengu 13% sjúklinga kalsíumgangaloka samhliða dronedaróni. Aukin hætta á lágþrýstingi, hægtakti eða hjartabilun kom ekki fram. Vegna milliverkana m.t.t. lyfjahvarfa og hugsanlega einnig lyfhrifa ætti að nota kalsíumgangaloka sem bæla sínushnútt og AV-hnútt, svo sem verapamíl og diltíazem, með varúð samhliða dronedaróni. Hefja skal meðferð með þessum lyfjum í litlum skömmtum og auka skammta smám saman eftir mat á hjartarafriti. Hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með kalsíumgangalokum þegar meðferð með dronedaróni er hafin skal taka hjartarafrit og breyta skömmtum kalsíumgangaloka ef þörf er á (sjá kafla 4.4).

Aðrir í meðallagi öflugir eða vægir CYP 3A4 hemlar

Aðrir í meðallagi öflugir CYP 3A4 hemlar eru einnig líklegir til að auka útsetningu fyrir dronedaróni.

CYP 3A4 virkjar

Rífampisín (600 mg einu sinni á sólarhring) minnkaði útsetningu fyrir dronedaróni um 80% án teljandi áhrifa á útsetningu fyrir virku umbrotsefni þess. Því er ekki ráðlagt að gefa rífampisín og aðra öfluga CYP 3A4 virkja svo sem fenóbarbital, karbamezepín, fenýtóín eða jóhannesarjurt samhliða dronedaróni því útsetning fyrir dronedaróni minnkar af þeirra völdum.

MAO hemlar

Í *in vitro* rannsókn áttu mónóamínóoxidasar að hluta til þátt í umbrotum virks umbrotsefnis dronedaróns. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Áhrif dronedaróns á önnur lyf

Milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4

Dabígaþran

Þegar dabígaþranetexílat 150 mg var gefið einu sinni á sólarhring samhliða dronedaróni 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring hækkaði AUC₀₋₂₄ dabígaþrans um 100% og C_{max} hækkaði um 70%. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi samhliðagjöf slíkra lyfja hjá sjúklingum með gáttatif. Ekki má gefa lyfin samhliða (sjá kafla 4.3).

Statín

Dronedarón getur aukið útsetningu fyrir statínum sem eru hvarfefni CYP 3A4 og/eða P-glykópróteins. Dronedarón (400 mg tvisvar á sólarhring) jók útsetningu fyrir simvastatíni 4 falt og fyrir simvastatínsýru 2 falt. Gera má ráð fyrir að dronedarón geti einnig aukið útsetningu fyrir lovastatíni álíka mikið og fyrir simvastatínsýru. Væg milliverkun kom fram milli dronedaróns og atorvastatíns (sem leiddi að meðaltali til 1,7 falt aukinnar útsetningar fyrir atorvastatíni).

Væg milliverkun kom fram milli dronedaróns og statína sem eru flutt með OATP, svo sem rósúvastatíns (sem leiddi að meðaltali til 1,4 falt aukinnar útsetningar fyrir rósúvastatíni).

Í klínískum rannsóknum kom ekkert fram sem benti til þess að það dragi úr öryggi að gefa dronedarón samhliða statínum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4. Eftir markaðssetningu hefur hinsvegar verið greint frá tilvikum um rákvöðvalýsu þegar dronedarón var gefið samhliða statíni (einkum simvastatíni) og því skal gæta varúðar við samhliðanotkun statína. Íhuga skal að nota minni upphafsskammta og viðhaldsskammta af statínum eins og lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi statín og fylgjast skal með klínískum einkennum eiturvekana á vöðva hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Kalsíumgangalokar

Milliverkun dronedaróns við kalsíumgangaloka er lýst hér að framan (sjá kafla 4.4).

Ónæmisbælandi lyf

Dronedarón gæti aukið þéttni ónæmisbælandi lyfja í plasma (takrólímus, sírólímus, everólímus og kýklosporín). Mælt er með að fylgst sé með plasmabéttni þessara lyfja og gera viðeigandi breytingar á skömmtum ef þau eru gefin samhliða dronedaróni.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Engin lækun á etínylestradíóli eða levónorgestreli sást hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu dronedarón (800 mg tvisvar á sólarhring) samhliða getnaðarvarnarlyfjum til inntöku.

Milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 2D6

Beta-blokkar

Hætta skal notkun sótalólís áður en meðferð er hafin með dronedaróni (sjá kafla 4.2 og 4.3). Útsetning fyrir beta-blokkum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 2D6 getur aukist við samhliða- meðferð með dronedaróni. Ennfremur geta beta-blokkar haft milliverkanir við dronedarón m.t.t. lyfhrifa. Útsetning fyrir metóprólóli jókst 1,6 falt við gjöf dronedaróns 800 mg á sólarhring, og útsetning fyrir propranolóli jókst 1,3 falt (þ.e. töluvert minna en sá 6 faldi munur sem sást milli slakra og hraðra CYP 2D6 umbrjóta (poor and extensive CYP 2D6 metabolisers).

Í klínískum rannsóknum var hægtaktur algengari þegar dronedarón var gefið samhliða beta-blokkum. Vegna lyfjahvarfafraðilegra milliverkana og hugsanlegra milliverkana m.t.t. lyfhrifa skal nota beta-blokka með varúð samhliða dronedaróni. Hefja skal meðferð með þessum lyfjum í litlum skömmtum og auka skammta smám saman eftir mat á hjartarafriti. Hjá sjúklingum sem eru fyrir á beta-blokkum þegar meðferð með dronedaróni hefst skal taka hjartarafrit og aðlaga skammta beta-blokka ef þörf er á (sjá kafla 4.4).

Þunglyndislyf

Vegna þess að dronedarón er vægur CYP 2D6 hemill hjá mönnum er gert ráð fyrir að lyfið hafi takmörkuð áhrif á umbrot þunglyndislyfja fyrir tilstilli CYP 2D6.

Milliverkanir við hvarfefni P-gp

Digoxín

Dronedarón (400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) jók útsetningu fyrir digoxíni 2,5 falt með því að hamla P-gp flutningspróteini. Auk þess getur digitalis haft milliverkanir við dronedarón m.t.t. lyfhrifa.

Samverkandi áhrif á hjartsláttartíðni og leiðni milli gátta og slegla er hugsanleg. Þegar dronedarón var gefið samhliða digitalis í klínískum rannsóknum sáust hækkun gildi digitalis og/eða aukning á einkennum frá meltingarfærum, sem benda til eiturverkunar af völdum digitalis.

Minnka skal digoxínskammt um u.þ.b. 50%, fylgjast náið með gildum digoxíns í sermi og hafa skal eftirlit með klínísku ástandi og hjartarafriti.

Milliverkun við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4 og P-gp

Rivaroxaban

Líklegt er að dronedarón auki útsetningu fyrir rivaroxabani (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) og þar af leiðandi getur samhliða notkun aukið hættu á blæðingum. Samhliða notkun rivaroxabans og dronedaróns er ekki ráðlögð.

Apixaban

Dronedarón getur aukið útsetningu apixabans (hvarfefni CYP3A4 og P-gp). Þó þarf ekki að aðlaga skammta apixabans við samhliða gjöf lyfja sem eru hvorki öflugir hemlar á CYP3A4 né P-gp, eins og dronedarón.

Edoxaban

Í in vivo rannsóknum jókst útsetning fyrir edoxabani (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) við gjöf samhliða dronedaróni. Minnka á skammt edoxabans í samræmi við ráðleggingar í lyfjaupplýsingum fyrir edoxaban.

Milliverkanir við warfarín og lósartan (CYP 2C9 hvarfefni)

Warfarín og aðrir K-vítamínhemlar

Dronedarón (600 mg tvisvar á sólarhring) jók S-warfarín 1,2 falt en engin breyting varð á R-warfaríni, og INR (International Normalised Ration) jókst einungis um 1,07.

Hjá sjúklingum sem tóku segavarnarlyf til inntöku var samt sem áður greint frá klínískt marktækum hækkunum á INR (≥ 5), yfirleitt innan einnar viku eftir að meðferð með dronedaróni hófst.

Því skal hafa nákvæmt eftirlit með INR eftir að meðferð með dronedaróni er hafin hjá sjúklingum sem taka K-vítamínhemla, eins og lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Lósartan og aðrir angíótensín II-viðtakablokkar (AIIRA)

Engar milliverkanir sáust milli dronedaróns og lósartans og ekki er talið að dronedarón hafi milliverkanir við aðra angíótensín II-viðtakablokka.

Milliverkun við teófillín (CYP 1A2 hvarfefni)

Engin aukning sást á útsetningu fyrir teófillíni við jafnvægi þegar gefin voru 400 mg af dronedaróni tvisvar sinnum á sólarhring.

Milliverkun við metformín (OCT1 og OCT2 hvarfefni)

Engar milliverkanir hafa komið fram milli dronedaróns og metformíns, sem er OCT1 og OCT2 hvarfefni.

Milliverkun við ómeprazol (CYP 2C19 hvarfefni)

Dronedarón hefur ekki áhrif á lyfjahvörf ómeprazóls sem er CYP 2C19 hvarfefni.

Milliverkun við klópídógrei

Dronedarón hefur ekki áhrif á lyfjahvörf klópídógreis eða virks umbrotsefnis þess.

Aðrar upplýsingar

Pantóprazol (40 mg einu sinni á sólarhring), lyf sem eykur sýrustig (pH) í maga án nokkurra áhrifa á cýtókróm P450, hafði ekki marktækar milliverkanir á lyfjahvörf dronedaróns.

Greipaldinsafi (CYP 3A4 hemill)

Útsetning fyrir dronedaróni jókst 3 falt við endurtekna 300 ml skammta af greipaldinsafa þrisvar sinnum á sólarhring. Því skal vara sjúklinga við neyslu greipaldinsafa meðan þeir taka dronedarón (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri og meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dronedaróns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun dronedaróns á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort dronedarón og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að dronedarón og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með dronedaróni.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til þess að dronedarón hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dronedarón hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta aukaverkanir eins og þreyta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Mat á eðlislægum eiginleikum svo sem kyni eða aldri á tíðni aukaverkana af völdum hvorrar meðferðarinnar sem var sýndi fram á áhrif kyns (kvenkyns sjúklingar) á tíðni allra aukaverkana og á tíðni alvarlegra aukaverkana.

Ótímabær meðferðarlok vegna aukaverkana urðu hjá 11,8% þeirra sjúklinga sem fengu dronedarón samanborið við 7,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu í klínísku rannsóknunum. Einkenni frá meltingarvegi voru algengasta orsök þess að meðferð með dronedaróni var hætt (3,2% sjúklinga samanborið við 1,8% þeirra sem fengu lyfleysu).

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram við meðferð með dronedaróni, 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, í rannsóknunum fimm voru niðurgangur (9%), ógleði (5%) og uppköst (2%), þreyta og þróttleysi (7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi við notkun dronedaróns 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með gáttatif (AF) eða gáttaflökt (AFL) er byggt á fimm samanburðarrannsóknunum með lyfleysu þar sem 6.285 sjúklingum var slembiraðað (3.282 sjúklingar fengu dronedarón 400 mg tvisvar á sólarhring og 2.875 sjúklingar fengu lyfleysu). Meðaltímalengd útsetningar í öllum rannsóknunum var 13 mánuðir. Í ATHENA-rannsókninni varði eftirfylgni lengst í 30 mánuði. Sumar aukaverkanir komu einnig fram í eftirfylgni eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar (□1/10)	Algengar (□1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (□1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (□1/10.000 til <1/1.000)
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmisbjúgur (angioedema)
Taugakerfi			Bragðtruflun	Bragðleysi
Hjarta	Hjartabilun (sjá hér á eftir)	Hægtaktur (sjá kafla 4.3 og 4.4)		
Æðar				Æðabólga, þ.m.t. æðabólga með niðurbroti hvítra blóðkorna (leukocytoclastic vasculitis)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Millivefslungna-sjúkdómur, þ.m.t. lungnabólga (pneumonitis) og lungnatrefjun (sjá hér á eftir)	
Meltingarfæri		Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, meltingartruflun		
Lifur og gall		Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa		Lifrarfrumskemmdir, þ.m.t. lífshættuleg, bráð lifrabilun (sjá kafla 4.4)
Húð og undirhúð		Útbrot (þar með talið almenn útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot), kláði	Hörundsroði (þar með talið hörundsroði og roðaútbrot), exem, ljósnæmisviðbrögð, húðbólga, ofnæmishúðbólga	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, þróttleysi		
Rannsóknaniðurstöður	Auking á kreatíníni í blóði*, lenging á QTc-Bazett-bili #			

- * $\geq 10\%$ fimm dögum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4)
- # >450 msek. hjá karlmönnum, >470 msek. hjá konum (sjá kafla 4.4)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjartabilun

Í samanburðarrannsóknunum fimm með lyfleysu var tíðni hjartabilunar hjá dronedarónhópnum sambærileg við lyfleysuhópinn (mjög algengar, 11,2% samanborið við 10,9%). Hafa skal þessa tíðni í huga hvað varðar undirliggjandi aukna tíðni hjartabilunar hjá sjúklingum með gáttatif (AF). Einnig hefur verið greint frá tilfellum um hjartabilun eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt) (sjá kafla 4.4).

Millivefslungnasjúkdómur, þ.m.t. lungnabólga og lungnatrefjun (pulmonary fibrosis)

Í samanburðarrannsóknunum fimm með lyfleysu fengu 0,6% sjúklinga í dronedarónhópnum lungnasjúkdóma samanborið við 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um millivefslungnasjúkdóm, þ.m.t. lungnabólgu (pneumonitis) og lungnatrefjun (tíðni ekki þekkt). Nokkur fjöldi sjúklinga hafði áður fengið amíóðarón (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun á sér stað skal hafa eftirlit með hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi sjúklings. Meðferðin skal vera stuðningsmeðferð og byggð á einkennum.

Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja dronedarón og/eða umbrotsefni þess með skilun (blóðskilun, kviðskilun eða blóðsínun).

Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Ef ofskömmtnun á sér stað á að veita stuðningsmeðferð til að draga úr einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hjartasjúkdómalyf, lyf við hjartsláttartruflunum, flokkur III, ATC flokkur: C01BD07.

Verkunarháttur

Hjá dýrum kemur dronedarón í veg fyrir gáttatif eða kemur aftur á eðlilegum sínustakti, eftir því hvaða líkan er notað. Það kemur líka í veg fyrir sleglahraðslátt og sleglatif í ýmsum dýralíkönum. Þessi áhrif stafa mjög líklega af því að raflífeðlisfræðilegir eiginleikar þess tilheyra öllum fjórum Vaughan-Williams flokkunum. Dronedarón er fjölgangahemill sem hamlar kalíumflæði (þ.á m. IK(Ach), IKur, IKr, IKs) og lengir þannig hrifspennu hjartans og torleiðnitíma (flokkur III). Það hamlar líka natríumflæði (flokkur Ib) og kalsíumflæði (flokkur IV). Það hefur adrenvirk gagnverkandi áhrif án samkeppni (flokkur II).

Lyfhrif

Í dýralíkönunum hægir dronedarón á hjartsláttartíðni. Það lengir Wenckebach-ferlið og AH-, PQ-, og QT-bilin, án áhrifa á eða með lítilsháttar lengingu á QTc-bili og án breytinga á HV- og QRS-bilum. Það lengir torleiðnitíma (ERP) gátta og gáttasleglahnúts. Torleiðnitími slegla var lítillega lengdur og nánast óháður tíðni.

Dronedarón lækkar slagæðablóðþrýsting og dregur úr samdráttarkrafti hjartavöðvans (dP/dt max) án breytinga á útfallsbroti vinstra slegils og minnkar súrefnisnotkun hjartavöðvans.

Dronedarón hefur æðavíkkandi eiginleika í kransæðum (sem tengjast virkjun á nitroxíðferlinu) og útlægum slagæðum.

Dronedarón hefur óbein andadrenvirk áhrif og blokkar að hluta adrenvirka örvun. Það dregur úr alfa-adrenvirku blóðþrýstingsviðbragði við adrenalíni og beta 1- og beta 2-viðbrögðum við ísópróterenóli.

Klínísk verkun og öryggi

Minnkuð hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna gáttatífs

Í ATHENA-rannsókninni, sem var fjölsetra, fjölþjóðleg, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu var sýnt fram á að dronedarón dró úr líkum á sjúkrahúsinnlögn vegna gáttatífs hjá sjúklingum með gáttatíf eða sögu um gáttatíf og viðbótaráhættuþætti.

Sjúklingar þurftu að hafa a.m.k. einn áhættuþátt (þ.m.t. aldur, háþrýstingur, sykursýki, fyrra heilablóðfall (cerebrovascular accident), þvermál vinstri gáttar ≥ 50 mm eða útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) $< 0,40$) ásamt gáttatífi/gáttaflökki (AF/AFL) og sínustakti, hvorttveggja staðfest innan síðustu 6 mánaða.

Sjúklingar sem höfðu fengið amíóðarón innan 4 vikna fyrir slembiröðun voru ekki teknir með í rannsóknina. Sjúklingar gátu verið með gáttatíf/gáttaflökt eða í sínustakti eftir sjálfkrafa vendingu eða eftir einhverja meðferð.

Fjögur þúsund sex hundruð tuttugu og átta (4.628) sjúklingum var slembiraðað og þeir meðhöndlaðir í allt að 30 mánuði að hámarki (miðgildi eftirfylgni: 22 mánuðir) með annaðhvort dronedaróni 400 mg tvisvar á sólarhring (2.301 sjúklingur) eða lyfleysu (2.327 sjúklingar) til viðbótar við hefðbundna meðferð, þar á meðal beta-blokka (71%), ACE-hemla eða angíótensín-II viðtakablokka (69%), digitalis (14%), kalsíumgangaloka (14%), statín (39%), segavarnarlyf til inntöku (60%), langvinna segavarnandi meðferð (6%) og/eða þvagræsilyf (54%).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauði af einhverjum orsökum.

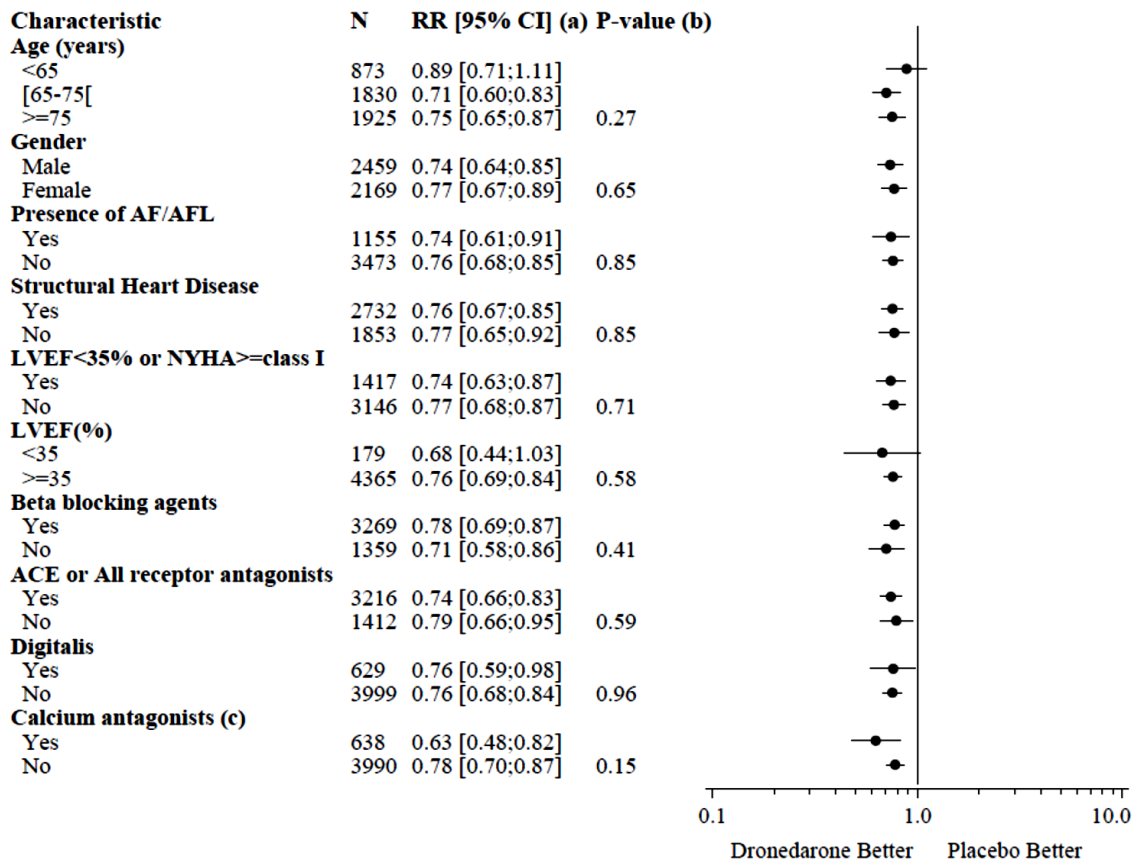
Aldur sjúklinga var frá 23 til 97 ára, 42% voru eldri en 75 ára. Fjörutíu og sjö prósent (47%) sjúklinganna voru konur og meirihlutinn var hvítur (89%).

Meirihlutinn var með háþrýsting (86%) og hjartagalla (structural heart disease) (60%) (þ.m.t. kransæðasjúkdóma: 30%, hjartabilun: 30% og útfallsbrot vinstri slegils $< 45%$: 12%). Tuttugu og fimm prósent (25%) voru með gáttatíf við upphaf rannsóknar.

Dronedarón dró úr tíðni sjúkrahússinnlagna vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauða af hvaða orsökum sem var um 24,2% samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$).

Lækkun tíðni sjúkrahússinnlagna vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauða af hvaða orsökum sem var sást staðfastlega í öllum undirhópum, óháð upphafseinkennum eða lyfjagjöf (ACE-hemlum eða angíótensín-II viðtakablokkum; beta-blokkum, digitalis, statínum, kalsíumgangalokum, þvagræsilyfjum) (sjá mynd 1).

Mynd 1. – Mat á hlutfallslegri áhættu (dronedarón 400 mg tvisvar á sólarhring samanborið við lyfleysu) – fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauða af hvaða orsökum sem var



a Determined from Cox regression model

b P-value of interaction between baseline characteristics and treatment based on Cox regression model

c Calcium antagonists with heart rate lowering effects restricted to diltiazem, verapamil and bepridil

Svipaðar niðurstöður fengust fyrir tíðni sjúkráðsinnlagna vegna hjarta- og æðasjúkdóma með 25,5% minnkun á áhættu ($p < 0,0001$).

Meðan á rannsókninni stóð var fjöldi dauðsfalla af hvaða orsökum sem var sambærilegur milli þeirra sem fengu dronedarón (116/2.301) og þeirra sem fengu lyfleysu (139/2.327).

Viðhald sínustakts

Í EURIDIS- og ADONIS-rannsóknunum var samtals 1.237 sjúklingum sem höfðu áður haft einkenni um gáttatif eða gáttaflökt slembiræðið og þeir meðhöndlaðir utan sjúkrahúss með annaðhvort dronedaróni 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring ($n=828$) eða lyfleysu ($n=409$) til viðbótar við hefðbundna meðferð (þ.m.t. segavarnarlyf til inntöku, beta-blokkar, ACE-hemlar eða angíótensín-II viðtakablokkar, langvirk meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum, þvagræsilyf, statín, digitalis og kalsíumgangalokar). Sjúklingar höfðu a.m.k. eitt tilvik um gáttatif eða gáttaflökt staðfest með hjartarafriti á síðastliðnum 3 mánuðum, voru í sínustakti í a.m.k. eina klukkustund og var fylgt eftir í 12 mánuði. Hjá sjúklingum sem tóku amíóðarón var tekið hjartarafrit u.þ.b. 4 klukkustundum eftir fyrstu gjöf til að staðfesta að lyfið þyldist vel.

Hætta varð gjöf annarra lyfja við hjartsláttaróreglu a.m.k. 5 plasmahelmingunartímum fyrir fyrstu gjöf.

Sjúklingarnir voru á aldrinum 20 til 88 ára, meirihluti þeirra voru hvítir (97%) og karlmenn (69%). Algengustu viðbótarsjúkdómarnir voru háþrýstingur (56,8%) og hjartagallar (structural heart disease) (41,5%), þ.m.t. kransæðasjúkdómar (21,8%).

Í samanteknum gögnum úr EURIDIS- og ADONIS-rannsóknunum sem og í einstökum rannsóknum seinkaði dronedarón ávallt fyrstu endurkomu gáttatifs/gáttaflökts (aðalendapunkti). Dronedarón dró úr líkum á fyrstu endurkomu gáttatifs/gáttaflökts um 25% ($p=0,00007$) í samanburði við lyfleysu meðan á 12

mánaða rannsóknartímabilinu stóð. Miðgildi tímans frá slembiröðun til fyrstu endurkomu gáttatífs/gáttaflokts í dronedaróhópnum var 116 sólarhringar, en það er 2,2 sinnum lengri tími en hjá lyfleysuhópnum (53 sólarhringar).

Í DIONYSOS-rannsókninni voru verkun og öryggi dronedaróns (400 mg tvisvar á sólarhring) borin saman við amíóðarón (600 mg á sólarhring í 28 sólarhringa, svo 200 mg á sólarhring eftir það) í 6 mánuði. Samtals var 504 sjúklingum með staðfest gáttatíf slembiraðað. Af þeim fengu 249 dronedarón og 255 fengu amíóðarón. Sjúklingar voru á aldrinum 28 til 90 ára, 49% þeirra voru eldri en 65 ára. Tíðni aðalendapunkts verkunar, sem var skilgreindur sem fyrsta endurkoma gáttatífs, eða ótímabær lok meðferðar vegna óþols eða skorts á verkun eftir 12 mánuði, var 75% í dronedaróhópnum og 59% í amíóðaróhópnum (áhættuhlutfall = 1,59; log-rank p-gildi < 0,0001). Endurkoma gáttatífs var 63,5% samanborið við 42%, í sömu röð. Endurkoma gáttatífs (þ.m.t. án rafvendingar) var algengari í dronedaróhópnum, hins vegar voru ótímabær lok meðferðar vegna óþols algengari í amíóðaróhópnum. Tíðni aðalöryggisendapunkts, sem var skilgreindur sem einkenni frá skjaldkirtli, lifur, lungum, taugakerfi, húð, augum eða meltingarfærum eða ótímabær lok meðferðar vegna hvaða aukaverkunar sem var, minnkaði um 20% í dronedaróhópnum miðað við amíóðaróhópinn (p = 0,129). Þessi minnkun stafaði aðallega af marktækt færri tilfellum af aukaverkunum tengdum skjaldkirtli og taugakerfi og einhverri fækkun aukaverkana tengdum húð og augum, og færri ótímabærum meðferðarlokum í samanburði við amíóðaróhópinn. Fleiri einkenni frá meltingarvegi, einkum niðurgangur, komu fram í dronedaróhópnum (12,9% samanborið við 5,1%).

Sjúklingar með einkenni hjartabilunar í hvíld eða við lágmarksáreynslu mánuðinn á undan, eða sjúklingar sem voru lagðir inn á sjúkrahús mánuðinn á undan vegna hjartabilunar.

ANDROMEDA-rannsóknin var gerð hjá 627 sjúklingum með vanstarfsemi vinstra slegils, sem voru lagðir inn á sjúkrahús með nýgreinda eða versnandi hjartabilun og höfðu haft að minnsta kosti eitt tilfelli af mæði við lágmarksáreynslu eða í hvíld (NYHA flokkur III eða IV) eða kæfisvefnsköst mánuðinn fyrir innlögn. Sjúklingar voru á aldrinum 27 til 96 ára, 68% þeirra voru eldri en 65 ára. Rannsókninni var hætt fyrir en áætlað var vegna ójafnvægis í dánartíðni í dronedaróhópnum [n = 25 samanborið við 12 (lyfleysa), p = 0,027] (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Sjúklingar með varanlegt gáttatíf:

PALLAS-rannsóknin var slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var til að meta klínískan ávinning af notkun dronedaróns 400 mg tvisvar á sólarhring til viðbótar hefðbundinni meðferð hjá sjúklingum með varanlegt gáttatíf og viðbótaráhættuþætti (sjúklingar með hjartabilun ~ 69%, kransæðasjúkdóma ~ 41%, fyrra heilaslag eða skammvinnnt blóðþurrðarkast (TIA) ~ 27%, útfallsbrot vinstri slegils ≤ 40% ~ 20,7% og sjúklingar ≥ 75 ára með háþrýsting og sykursýki ~ 18%). Rannsókninni var hætt fyrir en áætlað var eftir slembiröðun 3.149 sjúklinga (lyfleysa = 1.577; dronedarón = 1.572) vegna marktækra aukningar á tíðni hjartabilunar [lyfleysa = 33; dronedarón = 80; áhættuhlutfall = 2,49 (1,66-3,74)]; heilaslags [lyfleysa = 8; dronedarón = 17; áhættuhlutfall = 2,14 (0,92-4,96)] og dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma [lyfleysa = 6; dronedarón = 15; áhættuhlutfall = 2,53 (0,98-6,53)] (sjá kafla 4.3 og 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Dronedarón frásogast vel eftir inntöku með mat (a.m.k. 70%). Vegna umbrota við fyrstu umferð í gegnum lifur er nýting (absolute bioavailability) dronedaróns (tekið inn með mat) 15%. Samtímisneysla á mat eykur aðgengi dronedaróns tvöfalt til fjórfalt að meðaltali.

Eftir inntöku með mat næst hámarks plasmáþétti dronedaróns og virka umbrotsefnisins sem finnst í mestu magni í blóðrás (N-debútyl umbrotsefnisins) eftir 3 til 6 klukkustundir.

Eftir endurtekna gjöf 400 mg tvisvar á sólarhring næst jafnvægi eftir 4 til 8 sólarhringa meðferð og meðal

uppsöfnunarhlutfallið fyrir dronedarón er á bilinu 2,6 til 4,5. C_{max} dronedaróns við jafnvægi er að meðaltali 84-147 ng/ml og útsetningin fyrir N-debútyl aðalumbrotsefninu er svipuð eins og fyrir móðurefninu. Lyfjahlutfall dronedaróns og N-debútyl umbrotsefnisins víkja bæði í meðallagi mikið frá skammtahlutfallinu: 2 föld aukning á skammti leiðir til u.þ.b. 2,5 til 3,0 faldrar aukningar með tilliti til C_{max} og AUC.

Dreifing

Próteinbinding dronedaróns í plasma *in vitro* er 99,7% og N-debútyl umbrotsefnisins 98,5% og getur ekki mettast. Bæði efnin bindast aðallega albúmíni. Eftir gjöf í bláæð er dreifingarrúmmálið við jafnvægi (Vss) á bilinu 1.200 til 1.400 l.

Umbrot

Dronedarón umbrotnar að verulegu leyti, aðallega fyrir tilstilli CYP 3A4 (sjá kafla 4.5). Meginumbrotsleiðin felur m.a. í sér N-debútyleringu til myndunar virka aðalumbrotsefnisins í blóði, síðan oxun, oxandi deamíneringu sem myndar óvirka umbrotsefnið própánóíðsýru, síðan oxun og beina oxun. Mónóamínóoxíðasari eiga að hluta til þátt í umbrotum virka umbrotsefnis dronedaróns (sjá kafla 4.5). N-debútyl umbrotsefnið hefur lyfhrif en hefur 3 til 10 sinnum minni virkni en dronedarón. Þetta umbrotsefni á þátt í lyfjafræðilegri verkun dronedaróns hjá mönnum.

Brotthvarf

Eftir inntöku útskiljast u.þ.b. 6% af gefnum skammti með þvagi, aðallega sem umbrotsefni (ekki óbreytt efni skilst út með þvagi) og 84% útskiljast með saur, aðallega sem umbrotsefni. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun dronedaróns úr plasma á bilinu 130 til 150 l/klst. Endanlegur helmingunartími útskilnaðar dronedaróns er u.þ.b. 25-30 klukkustundir, en u.þ.b. 20-25 klukkustundir fyrir N-debútyl umbrotsefnið. Hjá sjúklingum útskiljast dronedarón og umbrotsefni þess algjörlega úr plasma innan 2 vikna eftir að meðferð með 400 mg tvisvar á sólarhring er hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahlutfall dronedaróns hjá sjúklingum með gáttatíf eru sambærileg við lyfjahlutfall hjá heilbrigðum einstaklingum. Kyn, aldur og þyngd eru þættir sem hafa áhrif á lyfjahlutfall dronedaróns. Allir þessir þættir hafa takmörkuð áhrif á dronedarón.

Kyn

Hjá kvenkyns sjúklingum er útsetning fyrir dronedaróni og N-debútyl umbrotsefninu að meðaltali 1,3 til 1,9 sinnum meiri í samanburði við karlkyns sjúklinga.

Aldraðir

Af heildarfjölda einstaklinga í klínískum rannsóknum á dronedaróni voru 73% 65 ára og eldri og 34% voru 75 ára og eldri. Hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri er útsetning fyrir dronedaróni 23% hærri í samanburði við sjúklinga yngri en 65 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi jókst útsetning fyrir óbundnu dronedaróni tvöfalt. Meðalútsetning fyrir N-debútyli umbrotsefnisins minnkaði um 47% (sjá kafla 4.2). Áhrif verulega skertar lifrarstarfsemi á lyfjahlutfall dronedaróns hafa ekki verið metin (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlutfall dronedaróns hafa ekki verið metin í sértækri rannsókn. Ekki er búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahlutfall dronedaróns, því ekkert óbreytt lyf útskildist með

þvagi og aðeins u.þ.b. 6% af skammtinum útskildust í þvagi sem umbrotsefni (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dronedarón hafði engar eiturverkanir á erfðaeefni, samkvæmt einni *in vivo* örkjarnarannsókn í músum og fjórum *in vitro* rannsóknum.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum við inntöku, sem stóð í 2 ár, var stærsti skammtur dronedaróns sem gefinn var í 24 mánuði 70 mg/kg/sólarhring hjá rottum og 300 mg/kg/sólarhring hjá músum.

Aukin tíðni æxla í mjólkurkirtlum greindist hjá kvenkyns músum, grisjufrumusarkmein (histiocytic sarcomas) hjá músum og æðaæxli í hengiseitlum hjá rottum, en allt aðeins af stærstu skömmtum sem gefnir voru (sem samsvarar útsetningu fyrir 5 til 10 földum meðferðarskömmtum fyrir menn).

Æðaæxlin eru ekki forstigsbreytingar krabbameins og breytast ekki yfir í illkynja æðasarkmein hvorki hjá dýrum né mönnum. Engar af þessum niðurstöðum eru taldar skipta máli fyrir menn.

Við rannsókn á langvinnnum eiturverkunum kom fram lítilsháttar og afturkræf uppsöfnun fosfórlípiða (uppsöfnun frauðgleypifrumna) í hengiseitlum, aðallega hjá rottum. Þessi áhrif eru talin sérstök fyrir þessa tegund og ekki talin skipta máli fyrir menn.

Dronedarón olli greinilegum áhrifum á fósturvísis-/fósturþroska í stórum skömmtum hjá rottum, svo sem aukningu á fangláti eftir bólfestu, minnkaðri fóstur- og fylgjuþyngd, og vansköpun útlíma, innyfla og beinagrindar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Hýprómellósi,
maíssterkja, forhleypt
krospóvídón,
laktósaeinhýdrat,
vatnsfrí kísilkvoða,
magnesiumsterat.

Töfluhúð
Hýprómellósi (E464),
makrógól (E1521),
títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógegnsæjar PVC-ál eða ógegnsæjar PVC-/PE-/PVDC-álþynnur.

Dronedarone Teva er fáanlegt í pakkningastærðum með 20, 50, 60 og 100 filmuhúðuðum töflum í þynnum og með 100x1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/016/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 20. febrúar 2019.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. september 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. september 2023.