

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MULTAQ 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 400 mg dronedaronu (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletkę zawiera także 41,65 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Białe tabletkę podłużnego kształtu z wytłoczonym oznakowaniem w postaci podwójnej fali po jednej stronie i kodem "4142" po drugiej stronie tabletkę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy MULTAQ wskazany jest w utrzymywaniu rytmu zatokowego po skutecznej kardiowersji u dorosłych, stabilnych klinicznie pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków. Ze względu na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego MULTAQ (patrz punkty 4.3 i 4.4), lek powinien być przepisywany dopiero po rozważeniu alternatywnych sposobów leczenia. Nie wolno podawać produktu leczniczego MULTAQ pacjentom z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory oraz pacjentom z niewydolnością serca obecną lub występującą w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i kontrolowane tylko pod nadzorem specjalisty (patrz punkt 4.4). Podawanie dronedaronu można rozpocząć w warunkach ambulatoryjnych.

Przed rozpoczęciem podawania dronedaronu konieczne jest zaprzestanie leczenia lekami przeciwyrytmicznymi klasy I i III (np. flekainid, propafenon, chinidyna, dyzopiramid, dofetylid, sotalol, amiodaron). Dostępne dane na temat optymalnego czasu, w jakim można dokonać zmiany leku z amiodaronu na dronedaron są ograniczone. Należy wziąć pod uwagę, że amiodaron może wykazywać długie działanie po odstawieniu ze względu na długi okres półtrwania. Jeśli rozważa się zmianę leku, należy jej dokonywać pod nadzorem lekarza specjalisty (patrz punkty 4.3 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 400 mg dwa razy na dobę. Produkt leczniczy przyjmować należy w następujący sposób:

- jedna tabletkę podczas porannego posiłku oraz
- jedna tabletkę podczas wieczornego posiłku.

Dronedaronu nie należy przyjmować jednocześnie z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

W przypadku pominięcia jednej dawki, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze i nie powinien stosować dawki podwójnej.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo były porównywalne u pacjentów w podeszłym wieku bez innych chorób sercowo-naczyniowych i młodszych pacjentów. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat, z współistniejącymi innymi schorzeniami należy regularnie monitorować objawy kliniczne niewydolności serca i EKG (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1). W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników stwierdzono większe stężenia substancji czynnej w osoczu kobiet w podeszłym wieku, zmiana dawki nie jest jednak konieczna (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dronedaron jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z powodu braku odpowiednich danych (patrz punkty 4.3 i 4.4). Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wymagają zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dronedaron jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Pozostali pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie wymagają zmiany dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MULTAQ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie tabletki podczas posiłku, popijając wodą. Tabletki nie można podzielić na równe dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, całkowity blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego (His), blok dystalny, zaburzenia czynności węzła zatokowego, zaburzenia przewodzenia śródprzedsionkowego lub zespół chorego węzła zatokowego (z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem serca)
- Bradykardia < 50 poniżej uderzeń na minutę
- Utrwalone migotanie przedsionków trwające ≥ 6 miesięcy (lub o nieznanym czasie trwania), gdy próby przywrócenia rytmu zatokowego nie są już rozważane przez lekarza
- Niestabilność hemodynamiczna
- Niewydolność serca lub zaburzenia czynności skurczowej lewej komory występujące obecnie lub w wywiadzie
- Pacjenci z objawami toksyczności dotyczącej wątroby oraz płuc związanej z wcześniejszym stosowaniem amiodaronu
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów cytochromu P 450 (CYP) 3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, telitromycyna, klarytromycyna, nefazodon i rytonawir (patrz punkt 4.5)
- Produkty lecznicze, które mogą wywołać częstoskurcz typu *torsades de pointes*, takie jak fenotiazyny, cyzapryd, beprydyl, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, terfenadyna, niektóre antybiotyki makrolidowe podawane doustnie (takie jak erytromycyna), leki przeciwarytmiczne klasy I i III (patrz punkt 4.5)
- Odstęp QTc wg Bazetta ≥ 500 milisekund
- Ciężka niewydolność wątroby

- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30ml/min)
- Jednoczesne stosowanie dabigatranu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się ściśle monitorowanie pacjenta podczas podawania dronedaronu poprzez systematyczną ocenę czynności serca, wątroby i płuc (patrz: poniżej). W przypadku nawrotu migotania przedsionków należy rozważyć odstawienie dronedaronu.

Należy przerwać podawanie dronedaronu, jeżeli w trakcie leczenia u pacjenta rozwinie się jakiegokolwiek stan, przy którym lek byłby przeciwwskazany (patrz: punkt 4.3). Konieczne jest monitorowanie równocześnie stosowanych produktów leczniczych, takich jak digoksyna i leki przeciwzakrzepowe.

Pacjenci, u których migotanie przedsionków utrzymało się w trakcie leczenia

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (trwającym co najmniej 6 miesięcy) i sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka zostało przedwcześnie zakończone ze względu na zwiększenie liczby przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i niewydolności serca u pacjentów otrzymujących dronedaron (patrz punkt 5.1). Zaleca się systematyczne wykonywanie EKG, przynajmniej co 6 miesięcy. Jeżeli u pacjentów leczonych dronedaronem migotanie przedsionków utrzyma się, dronedaron należy odstawić.

Pacjenci z niewydolnością serca lub zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory występującymi obecnie lub w wywiadzie

Dronedaron jest przeciwwskazany u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, z niewydolnością serca lub zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory występującymi obecnie lub w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Pacjentów należy dokładnie przebadać celem wykrycia objawów zastoinowej niewydolności serca. Istnieją spontaniczne doniesienia o wystąpieniu lub pogorszeniu niewydolności serca w trakcie leczenia dronedaronem. Pacjentów należy poinformować, aby poradzili się lekarza, jeśli pojawią się u nich objawy podmiotowe lub przedmiotowe niewydolności serca, takie jak zwiększenie masy ciała, obrzęki lub nasilona duszność. W przypadku wystąpienia niewydolności serca należy przerwać stosowanie dronedaronu.

Pacjentów należy obserwować celem wykrycia rozwoju zaburzeń czynności skurczowej lewej komory w trakcie leczenia. Jeśli wystąpi zaburzenie czynności skurczowej lewej komory, należy przerwać stosowanie dronedaronu.

Pacjenci z chorobą tętnic wieńcowych

U pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych należy regularnie monitorować objawy kliniczne niewydolności serca i EKG, aby wykryć wczesne objawy niewydolności serca. W wytycznych ESC i ACC/AHA/HRS dronedaron ma zalecenie klasy IA u pacjentów z napadowym/przetrwałym migotaniem przedsionków i chorobą wieńcową.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat, z licznymi współistniejącymi schorzeniami, należy regularnie monitorować objawy kliniczne niewydolności serca i EKG (patrz punkty 4.2. i 5.1).

Uszkodzenia wątroby

Uszkodzenie komórek wątroby, w tym zagrażająca życiu ostrą niewydolność wątroby zgłaszano u pacjentów przyjmujących dronedaron w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po tygodniu i po miesiącu od rozpoczęcia leczenia dronedaronem należy wykonać próby czynnościowe wątroby, a następnie powtarzać badania co miesiąc przez sześć miesięcy, w miesiącu 9 i 12, a następnie okresowo.

W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) do wartości ≥ 3 razy niż górna granica normy (GGN), badanie należy powtórzyć w ciągu 48 do 72 godzin. W przypadku potwierdzenia wartości AIAT ≥ 3 razy niż GGN, należy odstawić dronedaron. Należy wykonać odpowiednie badania i starannie monitorować stan kliniczny pacjenta do czasu powrotu wartości AIAT do wartości uznanych za prawidłowe.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi wszelkich objawów uszkodzenia wątroby (takich jak: utrzymujące się i wcześniej nie występujące bóle brzucha, jądłowstręt, nudności, wymioty, gorączka, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu lub świąd).

Postępowanie w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu

U osób zdrowych i pacjentów, którym podawano dronedaron w dawce 400 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu (średni wzrost o 10 $\mu\text{mol/l}$). U większości pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny pojawia się we wczesnym okresie po rozpoczęciu leczenia i osiąga plateau po 7 dniach. Zaleca się pomiar stężenia kreatyniny w osoczu przed leczeniem oraz po 7 dniach od rozpoczęcia stosowania dronedaronu. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, pomiar ten należy powtórzyć po kolejnych 7 dniach. Jeśli nie stwierdzono dalszego wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu, uzyskany wynik należy przyjąć jako nową wartość wyjściową, mając na uwadze fakt, że dronedaron może wywoływać takie zmiany. Jeżeli jednak stężenie kreatyniny w osoczu w dalszym ciągu wzrasta, należy rozważyć dalsze badania i przerwanie leczenia.

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi nie musi prowadzić do zaprzestania leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki większych wzrostów stężenia kreatyniny po rozpoczęciu stosowania dronedaronu. W niektórych przypadkach zgłaszano także wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi, przypuszczalnie w mechanizmie hipoperfuzji, wtórnie do rozwoju zastoinowej niewydolności serca (azotemia przednerkowa). W takich przypadkach należy przerwać leczenie dronedaronem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek i rozważenie przeprowadzenia dalszych niezbędnych badań.

Zaburzenia elektrolitowe

Ponieważ u pacjentów z hipokaliemią leki przeciwaritmiczne mogą być nieskuteczne lub wykazywać działanie proarytmogenne, przed rozpoczęciem stosowania dronedaronu należy wyrównać ewentualne niedobory potasu i magnezu.

Wydłużenie QT

Działanie farmakologiczne dronedaronu może prowadzić do umiarkowanego wydłużenia odstępu QTc wg Bazetta (około 10 milisekund), związanego z wydłużeniem okresu repolaryzacji. Opisane zmiany są wynikiem działania terapeutycznego dronedaronu, a nie objawem toksyczności. Podczas leczenia zaleca się wykonywanie badań kontrolnych, w tym EKG (elektrokardiogram). Jeżeli odstęp QTc wg Bazetta wynosi ≥ 500 milisekund, należy przerwać stosowanie dronedaronu (patrz punkt 4.3).

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne wskazuje na niewielkie działanie proarytmogenne dronedaronu, który w badaniu ATHENA zmniejszył śmiertelność wywołaną zaburzeniami rytmu serca (patrz punkt 5.1).

Działanie proarytmogenne może jednak pojawić się w określonych sytuacjach, jak jednoczesne stosowanie produktów leczniczych sprzyjających zaburzeniom akcji serca i(lub) zaburzenia elektrolitowe (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania śródmiąższowej choroby płuc, w tym zapalenia płuc oraz zwłóknienia płuc. Pojawienie się duszności lub suchego kaszlu (bez odkrztuszania) może być związane z toksycznością płucną. Pacjentów z takimi objawami należy

poddać wnikliwej ocenie klinicznej. W przypadku potwierdzenia toksyczności płucnej leczenie należy przerwać.

Interakcje (patrz punkt 4.5)

Digoksyna

Stosowanie dronedaronu u pacjentów przyjmujących digoksynę powoduje zwiększenie jej stężenia w osoczu, a w konsekwencji wywołuje objawy podmiotowe i przedmiotowe działania toksycznego digoksyny. Zaleca się monitorowanie parametrów klinicznych, biologicznych i EKG oraz zmniejszenie dawki digoksyny o połowę. Możliwe jest również synergistyczne działanie na czynność serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

β-adrenolityki i antagoniści wapnia

Należy zachować ostrożność stosując równocześnie β-adrenolityki lub antagonistów wapnia, które działają hamująco na węzeł zatokowy i przedsionkowo-komorowy. Podawanie tych leków należy rozpoczynać od niewielkiej dawki, którą należy stopniowo zwiększać jedynie po ocenie EKG. U pacjentów, którzy w chwili rozpoczynania stosowania dronedaronu otrzymują antagonistów wapnia lub β-adrenolityki, należy wykonać EKG i w razie potrzeby zmodyfikować dawkę.

Antagoniści witaminy K

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednie leki przeciwzakrzepowe zgodnie z klinicznymi wytycznymi odnośnie leczenia migotania przedsionków. U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K po rozpoczęciu stosowania dronedaronu należy ściśle monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*ang. INR - International Normalized Ratio*), zgodnie z zaleceniami zawartymi w materiałach informacyjnych dotyczących stosowania tych produktów.

Silne induktory CYP3A4

Nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina czy dziurawiec zwyczajny.

Statyny

Należy zachować ostrożność podając statyny. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej i dawek podtrzymujących statyn, monitorując pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia objawów klinicznych toksycznego działania na mięśnie.

Sok grejpfrutowy

Należy ostrzec pacjentów o konieczności unikania napojów zawierających sok grejpfrutowy podczas stosowania dronedaronu.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dronedaron metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP 3A4 (patrz punkt 5.2). Z tego powodu substancje hamujące i indukujące CYP 3A4 wykazują potencjalne interakcje z dronedaronem. Ponieważ dronedaron wykazuje umiarkowane działanie hamujące CYP 3A4, niewielkie działanie hamujące CYP 2D6 i silne działanie hamujące aktywność glikoproteiny P, może on potencjalnie wywoływać interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny P, CYP 3A4 i CYP 2D6. Wykazano także, że w warunkach *in vitro* dronedaron i/lub jego metabolity hamują białka transportowe z grupy organicznych transporterów anionów organicznych polipeptydów transportujących aniony i organicznych transporterów kationów.

Dronedaron nie hamuje w znaczącym stopniu CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 i CYP 2B6.

Należy oczekiwać potencjalnych interakcji farmakodynamicznych z β -adrenolitykami, antagonistami wapnia i naparstnicą.

Produkty lecznicze wywołujące zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes*

Stosowanie produktów leczniczych wywołujących zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes*, takich jak fenotiazyny, cyzapryd, beprydyl, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki makrolidowe podawane doustnie (takie jak erytromycyna), terfenadyna oraz leki przeciwaritmiczne klasy I i III jest przeciwwskazane ze względu na potencjalne ryzyko działania proarytmogennego (patrz punkt 4.3).

U pacjentów już przyjmujących β -adrenolityki w momencie rozpoczęcia leczenia dronedaronem, należy wykonać EKG i w razie potrzeby dostosować dawkę β -adrenolityku (patrz punkt 4.4). Zaleca się monitorowanie kliniczne, EKG i biologiczne, a dawkę digoksyny należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na dronedaron

Leki silnie hamujące CYP 3A4

Ketokonazol podawany przez kilka dni w dawce dobowej 200 mg zwiększał 17-krotnie ilość dronedaronu we krwi. Z tego powodu jednoczesne stosowanie ketokonazolu i innych silnych inhibitorów CYP 3A4 (itakonazol, worykonazol, posakonazol, rytonawir, telitromycyna, klarytromycyna, nefazodon) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki umiarkowanie/słabo hamujące CYP 3A4

Erytromycyna

Erytromycyna, doustny makrolid, może powodować zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*, w związku z czym jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3). Wielokrotne dawki erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę przez 10 dni) prowadziły do zwiększenia narażenia na dronedaron w stanie równowagi dynamicznej 3,8 raza.

Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia, tj. diltiazem i werapamil, są substratami i(lub) inhibitorami CYP 3A4 o umiarkowanej sile działania. Dzięki hamowaniu akcji serca, werapamil i diltiazem wywołują mogą również potencjalne interakcje farmakodynamiczne z dronedaronem.

Powtarzane dawki diltiazemu (240 mg dwa razy na dobę), werapamilu (240 mg raz na dobę) i nifedypiny (20 mg dwa razy na dobę) zwiększały ilość dronedaronu we krwi odpowiednio 1,7-krotnie, 1,4-krotnie i 1,2-krotnie. Także dronedaron (400 mg dwa razy na dobę) zwiększał ilość antagonistów wapnia we krwi (werapamilu 1,4-krotnie, a nisoldypiny 1,5-krotnie). W badaniach klinicznych 13% pacjentów otrzymywało równocześnie antagonistów wapnia i dronedaron. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka niedociśnienia, bradykardii i niewydolności serca.

Z uwagi na interakcje farmakokinetyczne i możliwe interakcje farmakodynamiczne, należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia hamujących aktywność węzła zatokowego i przedsionkowo-komorowego (tj. werapamil i diltiazem) jednocześnie z dronedaronem. Podawanie wspomnianych produktów leczniczych należy rozpoczynać od niewielkiej dawki, którą należy zwiększać jedynie po wykonaniu EKG. U pacjentów, którzy w chwili rozpoczynania podawania dronedaronu przyjmują już antagonistów wapnia, należy wykonać EKG i w razie potrzeby skorygować dawkę antagonisty wapnia (patrz punkt 4.4).

Inne inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej/słabej sile działania

Inne inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania, także mogą zwiększać stężenie dronedaronu we krwi.

Leki indukujące CYP 3A4

Ryfampicyna (600 mg raz na dobę) zmniejszała o 80% stężenie dronedaronu we krwi bez większych zmian stężenia jego czynnego metabolitu. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfampicyny i innych leków o silnym działaniu indukującym CYP 3A4, takich jak fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, czy dziurawiec zwyczajny, ponieważ zmniejszają one ilość dronedaronu we krwi.

Inhibitory monoaminooksydazy MAO

W badaniu *in vitro* MAO brała udział w metabolizmie czynnego metabolitu dronedaronu. Nie wiadomo, na ile istotna klinicznie jest ta obserwacja (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wpływ dronedaronu na inne produkty lecznicze

Interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP 3A4

Dabigatran

Podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu w dawce 150 mg raz na dobę i 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę, nastąpiło zwiększenie AUC₀₋₂₄ i C_{max} dabigatranu odpowiednio o 100% i 70%. Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych u pacjentów z migotaniem przedsionków. Równoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Statyny

Dronedaron może zwiększać stężenie we krwi statyn będących substratami CYP 3A4 i (lub) glikoproteiny P. Dronedaron (400 mg dwa razy na dobę) zwiększa stężenie symwastatyny i pochodnej kwasowej symwastatyny odpowiednio 4-krotnie i 2-krotnie. Przewiduje się, że dronedaron potencjalnie może także zwiększać stężenie lowastatyny w tym samym stopniu, co pochodnej kwasowej symwastatyny. Stwierdzano słabą interakcję pomiędzy dronedaronem a atorwastatyną (która prowadziła do około 1,7 raza większego narażenia na atorwastatynę). Stwierdzono też słabą interakcję pomiędzy dronedaronem a statynami transportowanymi przez OATP, takimi jak rozuwastatyna (interakcja ta powodowała 1,4-krotne zwiększenie narażenia na rozuwastatynę). W badaniach klinicznych nie uzyskano danych wskazujących na jakiegokolwiek potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa w przypadku podawania dronedaronu jednocześnie ze statynami metabolizowanymi przez CYP 3A4. Jednak spontanicznie zgłaszano przypadki rabdomiolizy podczas podawania dronedaronu w skojarzeniu ze statyną (w szczególności symwastatyną) i dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ze statynami. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej i dawek podtrzymujących statyn zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania oraz wyników badań kontrolnych objawów klinicznych toksycznego wpływu na mięśnie u pacjentów (patrz punkt 4.4).

Antagoniści wapnia

Interakcje dronedaronu i antagonistów wapnia opisano powyżej (patrz punkt 4.4).

Leki immunosupresyjne

Dronedaron może zwiększać stężenia w osoczu leków immunosupresyjnych (takrolimusu, syrolimusu, ewerolimusu i cyklosporyny). W przypadku jednoczesnego stosowania z dronedaronem należy monitorować ich stężenia osoczowe i odpowiednio zmienić dawkę.

Doustne preparaty antykoncepcyjne

Nie stwierdzono zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu i lewonorgestrelu u zdrowych kobiet, którym podawano dronedaron (800 mg dwa razy na dobę) i doustne preparaty antykoncepcyjne.

Interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP 2D6

β-adrenolityki

Należy przerwać stosowanie produktów zawierających sotalol przed rozpoczęciem podawania dronedaronu (patrz punkty 4.2 i 4.3). Dronedaron może zwiększać stężenie we krwi β-adrenolityków metabolizowanych przez CYP 2D6. Preparaty te wykazują również potencjalne interakcje farmakodynamiczne z dronedaronem. Dronedaron w dawce dobowej 800 mg zwiększał stężenie metoprololu 1,6-krotnie, a propranololu 1,3-krotnie (czyli w znacznie mniejszym stopniu niż 6-krotne różnice obserwowane między osobami z wolnym i nasilonym tempem metabolizmu przy udziale CYP 2D6). W badaniach klinicznych bradykardia występowała częściej w przypadku skojarzonego podawania dronedaronu i β-adrenolityków.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania dronedaronu i β-adrenolityków ze względu na interakcje farmakokinetyczne i potencjalne interakcje farmakodynamiczne. Podawanie wspomnianych leków należy rozpoczynać od niewielkiej dawki, którą należy stopniowo zwiększać jedynie po ocenie EKG. U pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia stosowania dronedaronu otrzymują β-adrenolityki, należy wykonać EKG i w razie potrzeby zmodyfikować ich dawkę (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwdepresyjne

Ponieważ dronedaron wykazuje słabe działanie hamujące ludzki CYP 2D6, prawdopodobnie wywiera on niewielki wpływ na leki przeciwdepresyjne metabolizowane przez CYP 2D6.

Interakcje z substratami glikoproteiny P

Digoksyna

Dronedaron (400 mg dwa razy na dobę) zwiększał stężenie digoksyny 2,5-krotnie hamując transport za pośrednictwem glikoproteiny P. Glikozydy naparstnicy wykazują również potencjalne interakcje farmakodynamiczne z dronedaronem. Możliwy jest synergistyczny wpływ na akcję serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie stężenia glikozydów naparstnicy i (lub) nasilenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, wskazujących na ich działanie toksyczne w przypadku jednoczesnego stosowania dronedaronu z pochodnymi naparstnicy.

Należy zmniejszyć o około 50% dawkę digoksyny, ściśle monitorować stężenie digoksyny w surowicy oraz wykonywać kliniczne badania kontrolne i EKG.

Interakcje z warfaryną i losartanem (substraty CYP 2C9)

Warfaryna i inni antagoniści witaminy K

Dronedaron (600 mg dwa razy na dobę) zwiększał 1,2-krotnie stężenie S-warfaryny bez wpływu na R-warfarynę i zwiększał jedynie 1,07-krotnie wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio*, INR).

Obserwowano jednakże istotne klinicznie zwiększenie INR (≥ 5) u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe, występujące zazwyczaj w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania dronedaronu.

W związku z tym u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K po rozpoczęciu stosowania dronedaronu należy ściśle monitorować INR zgodnie z zaleceniami zawartymi w materiałach informacyjnych dotyczących stosowania tych produktów.

Losartan i inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Nie stwierdzono interakcji dronedaronu i losartanu. Potencjalne interakcje dronedaronu i innych antagonistów receptora angiotensyny II są mało prawdopodobne.

Interakcje z teofiliną (substraty CYP 1A2)

Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę nie zwiększa stężenia teofiliny we krwi w stanie stacjonarnym.

Interakcje z metforminą (substratem OCT1 i OCT2)

Nie obserwowano interakcji pomiędzy dronedaronem a metforminą, substratem OCT1 i OCT2.

Interakcje z omeprazolem (substratem CYP 2C19)

Dronedaron nie wpływa na farmakokinetykę omeprazolu, substratu CYP 2C19.

Interakcje z kłopidogrelem

Dronedaron nie wpływa na farmakokinetykę kłopidogrelu i jego czynnego metabolitu.

Inne informacje

Pantoprazol (40 mg raz na dobę), produkt leczniczy zwiększający pH w żołądku, który nie oddziałuje na cytochrom P450, nie wykazywał znaczącego wpływu na farmakokinetykę dronedaronu.

Sok grejpfrutowy (inhibitor CYP 3A4)

Sok grejpfrutowy w ilości 300 ml przyjmowany trzy razy na dobę powodował 3-krotne zwiększenie stężenia dronedaronu we krwi. Z tego powodu należy pouczyć pacjentów o unikaniu napojów zawierających sok grejpfrutowy podczas stosowania dronedaronu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i ciąża

Brak danych lub istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania dronedaronu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego MULTAQ w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dronedaron i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały przenikanie dronedaronu i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka u noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym MULTAQ, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania produktu leczniczego dla pacjentki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby dronedaron miał wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy MULTAQ nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być osłabiona w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oceniając wpływ czynników wewnątrzpochodnych, tj. płeć i wiek, na częstość występowania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, stwierdzono związek między płcią (kobiety) i częstością występowania reakcji niepożądanych łącznie oraz ciężkich reakcji niepożądanych.

Odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali uczestnictwo w badaniach klinicznych z powodu działań niepożądanych wynosił 11,8% w grupie dronedaronu i 7,7% w grupach otrzymujących

placebo. Zaburzenia żołądka i jelit były najczęstszą przyczyną przerwania leczenia dronedaronem (3,2% pacjentów w porównaniu do 1,8% w grupie placebo).

W 5 badaniach najczęstszymi działaniami niepożądanymi dronedaronu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę były biegunka (9%), nudności (5%) i wymioty (2%), zmęczenie oraz astenia (7%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa dronedaronu stosowanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków uzyskano w 5 badaniach klinicznych z grupami placebo, w których procesowi losowo dobrano łącznie 6285 pacjentów (3282 pacjentów do grup otrzymujących dronedaron w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 2875 pacjentów do grup otrzymujących placebo). Średni czas stosowania dronedaronu w omawianych badaniach wynosił 13 miesięcy. W badaniu ATHENA maksymalny czas trwania badań kontrolnych wynosił 30 miesięcy. Pewne działania niepożądane zostały odnotowane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne w tym obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego			Zaburzenia smaku	Brak odczuwania smaku
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca (patrz poniżej)	Bradykardia (patrz punkt 4.3 i 4.4)		
Zaburzenia naczyniowe				Zapalenie naczyń, w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Śródmiąższowa choroba płuc, w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc (patrz poniżej)	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, niestrawność		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby		Uszkodzenie komórek wątroby, w tym zagrażającą życiu ostrą niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypki (w tym uogólnione wysypki plamiste, plamisto-grudkowe), świąd	Rumień skórny (w tym rumień i wysypka rumieniowa) egzema, reakcje nadwrażliwości na światło, alergiczne zapalenie skóry, zapalenie skóry	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, astenia		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Wydłużenie odstępu QTc wg Bazetta#			

* ≥10% po pięciu dniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4)

>450 ms u mężczyzn i >470 ms u kobiet (patrz punkt 4.4)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zastoinowa niewydolność serca

W 5 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo zastoinowa niewydolność serca występowała w grupie otrzymującej dronedaron z częstością porównywalną z placebo (bardzo często, 11,2% wobec 10,9%). Wskaźnik ten należy rozważać w kontekście podstawowej zwiększonej częstości występowania zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z migotaniem przedsionków. Zgłaszano również przypadki zastoinowej niewydolności po wprowadzeniu leku do obrotu (częstość nieznana) (patrz punkt 4.4).

Śródmiąższowa choroba płuc, w tym zapalenie płuc i zwłóknienie płuc

W 5 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo zdarzenia płucne wystąpiły u 0,6% pacjentów z grupy przyjmującej dronedaron i u 0,8% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym zapalenia płuc oraz zwłóknienia płuc (częstość nieznana). Pewna liczba pacjentów przyjmowała wcześniej amiodaron (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować rytm serca i ciśnienie krwi pacjenta. Leczenie powinno być podtrzymujące i objawowe.

Brak danych dotyczących możliwości eliminacji dronedaronu i (lub) jego czynnych metabolitów metodą dializoterapii (hemodializa, dializa otrzewnowa lub hemofiltracja).

Brak jest swoistego antidotum. Leczenie przedawkowania powinno być podtrzymujące i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, leki przeciwaritmiczne należące do klasy III, kod ATC: C01BD07

Mechanizm działania

W zależności od zastosowanego modelu zwierzęcego, dronedaron zapobiega migotaniu przedsionków lub przywraca prawidłowy rytm zatokowy. Zapobiega także częstoskurczom komorowym i migotaniu komór w kilku modelach zwierzęcych. Opisane działania najprawdopodobniej wynikają z właściwości elektrofizjologicznych dronedaronu, typowych dla wszystkich czterech klas leków przeciwaritmicznych wg klasyfikacji Vaughana i Williama. Dronedaron wykazuje zdolność blokowania licznych kanałów jonowych, hamując przepływ jonów potasowych (włączając IK(Ach), IKur, IKr, IKs), a dzięki temu wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego serca i okresu refrakcji (klasa III). Hamuje także przepływ sodu (klasa Ib) i wapnia (klasa IV). Dronedaron w sposób niekompetycyjny przeciwdziała również aktywacji receptorów adrenergicznych (klasa II).

Właściwości farmakodynamiczne

Dronedaron zmniejsza częstość akcji serca w modelach zwierzęcych. Wydłuża czas trwania cyklu Wenckebacha oraz odstępów AH, PQ i QT. Lek nie wywiera wyraźnego wpływu, lub wydłuża w niewielkim stopniu odstęp QTc, ale bez zmian w zakresie odstępów HV i QRS. Dronedaron wydłuża czas trwania okresu efektywnej refrakcji przedsionka i węzła przedsionkowo-komorowego. Okres efektywnej refrakcji komór był nieznacznie wydłużony wykazywał niewielki związek z częstością fali zwrotnej.

Dronedaron obniża ciśnienie tętnicze krwi, kurczliwość mięśnia sercowego (dP/dt max) i zmniejsza zużycie tlenu przez mięsień sercowy, nie wywołując zmian frakcji wyrzutowej lewej komory. Dronedaron powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych w obrębie tętnic wieńcowych (w wyniku aktywacji szlaku tlenu azotu) i tętnicach obwodowych.

Dronedaron wykazuje pośrednie działanie adrenergiczne i częściowe działanie antagonistyczne wobec bodźców adrenergicznych. Zmniejsza zmiany ciśnienia krwi w odpowiedzi na adrenalinę za pośrednictwem receptorów α -adrenergicznych oraz odpowiedź na izoproterenol za pośrednictwem receptorów β_1 i β_2 adrenergicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanej z migotaniem przedsionków

Wieloośrodkowe badanie ATHENA prowadzone w kilku krajach metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo potwierdziło skuteczne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji

związanych z migotaniem przedsionków pod wpływem dronedaronu u pacjentów z migotaniem przedsionków, lub epizodem migotania w wywiadzie i dodatkowymi czynnikami ryzyka. U pacjentów występować musiał przynajmniej jeden czynnik ryzyka (np. wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty niedokrwienny epizod naczyniowo-mózgowy, średnica lewego przedsionka ≥ 50 mm, lub LVEF $< 0,40$), a w ciągu ostatnich 6 miesięcy konieczne było potwierdzenie migotania lub trzepotania przedsionków i prawidłowego rytmu zatokowego. Do badania nie włączano pacjentów, którzy w okresie 4 tygodni przed randomizacją przyjmowali amiodaron. Pacjenci mogli wykazywać cechy migotania/trzepotania przedsionków, lub prawidłowego rytmu zatokowego w wyniku samoistnej konwersji, bądź dowolnej interwencji terapeutycznej. Randomizacji poddano 4628 pacjentów, którzy przez okres maksymalnie do 30 miesięcy (mediana czasu trwania badań kontrolnych: 22 miesiące) otrzymywali dronedaron w dawce 400 mg dwa razy na dobę (2301 pacjentów) lub placebo (2327 pacjentów), poza standardowymi lekami, takimi jak leki β -adrenolityczne (71%), inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II (69%), glikozydy naparstnicy (14%), antagoniści wapnia (14%), statyny (39%), doustne leki przeciwzakrzepowe (60%), przewlekłe leczenie przeciwkrwotoczne (6%) i (lub) diuretyki (54%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas do pierwszej hospitalizacji ze względów sercowo-naczyniowych, lub zgonu o dowolnej etiologii.

Wiek pacjentów wahał się od 23 do 97 lat i u 42% pacjentów przekraczał 75 lat. Kobiety stanowiły 47% pacjentów, a większość uczestników badania była rasy kaukaskiej (89%).

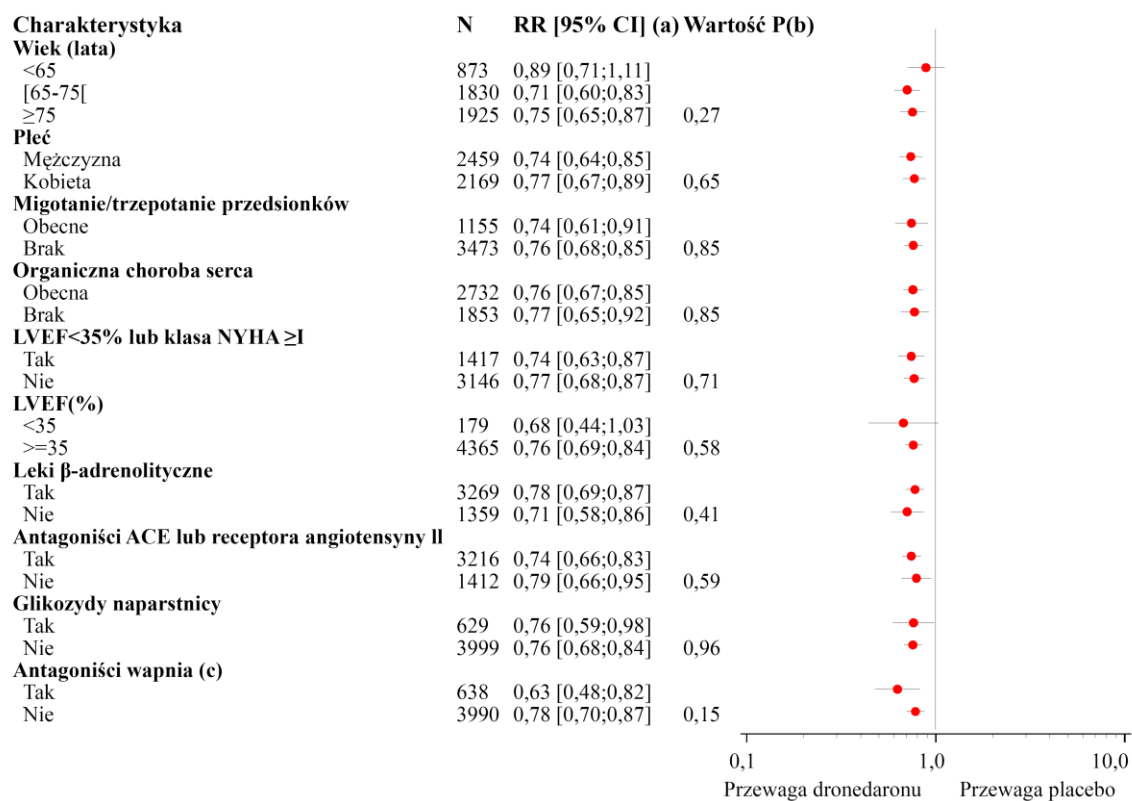
Większość pacjentów miała nadciśnienie tętnicze (86%) i organiczne schorzenia serca (60%) (takie jak choroba wieńcowa: 30%; zastoinowa niewydolność serca: 30%; LVEF $< 45\%$: 12%).

W chwili rozpoczynania badania u 25% stwierdzono migotanie przedsionków.

Dronedaron zmniejszył częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 24,2% w porównaniu do placebo ($p < 0,0001$).

Spadek częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny stwierdzono we wszystkich podgrupach, niezależnie od charakterystyki wyjściowej i przyjmowanych produktów leczniczych (inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II; β -adrenolityki, glikozydy naparstnicy, statyny, antagoniści wapnia, diuretyki) (patrz rycina 1).

Rycina 1 – Ryzyko względne (dronedaron w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo) – pierwsza hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.



a Na podstawie modelu regresji Coxa

b Wartość P dla interakcji między stanem wyjściowym i leczeniem na podstawie modelu regresji Coxa

c Antagoniści wapnia o działaniu zmniejszającym akcję serca, tj. diltiazem, werapamil i beprydyl

Podobne wyniki uzyskano oceniając wpływ na częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych z redukcją ryzyka o 25,5% ($p < 0,0001$).

Podczas badania liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny była porównywalna w grupach dronedaronu (116/2301) i placebo (139/2327).

Utrzymywanie rytmu zatokowego

W badaniach EURIDIS i ADONIS randomizacji poddano łącznie 1237 pacjentów, u których wcześniej występował epizod migotania lub trzepotania przedsionków. Pacjentów przydzielono do grup leczonych ambulatoryjnie dronedaronem w dawce 400 mg dwa razy na dobę ($n = 828$) lub placebo ($n = 409$) jako uzupełnienie standardowo stosowanych leków (takich jak doustne leki przeciwzakrzepowe, β-adrenolityki, inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II, leki przeciwplytkowe podawane przewlekle, diuretyki, statyny, glikozydy naporstnicy oraz antagoniści wapnia). W okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie, u pacjentów potwierdzono przynajmniej jeden epizod migotania/trzepotania przedsionków udokumentowany w EKG, a przez okres przynajmniej godziny przed randomizacją potwierdzono rytm zatokowy. Badania kontrolne prowadzono przez 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących amiodaron około 4 godziny po pierwszym podaniu leku wykonywano EKG w celu potwierdzenia dobrej tolerancji. Inne przeciwyaritmiczne produkty lecznicze musiały być odstawione przez okres odpowiadający co najmniej pięciu okresom półtrwania danego leku przed rozpoczęciem badania.

Wiek pacjentów wahał się od 20 do 88 lat, a większość uczestników badania stanowili pacjenci rasy kaukaskiej (97%) i płci męskiej (69%). Najczęstszym schorzeniem współistniejącym było nadciśnienie tętnicze (56,8%) i organiczna choroba serca (41,5%), włączając chorobę wieńcową serca (21,8%).

Zebrane dane badań EURIDIS i ADONIS, a także wyniki indywidualnych badań, potwierdziły, że dronedaron systematycznie wydłużał czas do pierwszego nawrotu migotania/trzepotania przedsionków

(pierwszorzędowy punkt końcowy). W porównaniu do placebo, dronedaron zmniejszał ryzyko pierwszego nawrotu migotania/trzepotania przedsionków podczas 12 miesięcy trwania badania o 25% ($P = 0,00007$). Mediana czasu od randomizacji do pierwszego nawrotu migotania/trzepotania przedsionków w grupie otrzymującej dronedaron wynosiła 116 dni, tj. 2,2-krotnie dłużej niż w grupie placebo (53 dni).

W badaniu DIONYSOS porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dronedaronu (400 mg dwa razy na dobę) i amiodaronu (600 mg na dobę przez 28 dni, a następnie 200 mg na dobę) przez okres 6 miesięcy. Randomizacji poddano łącznie 504 pacjentów z udokumentowanym migotaniem przedsionków, w tym 249 pacjentów otrzymało dronedaron, a 255 amiodaron. Pacjenci poddani badaniu byli w wieku od 28 do 90 lat, z czego 49% z nich było w wieku powyżej 65 lat. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego zdefiniowanego jako pierwszy nawrót migotania przedsionków lub przedwczesne przerwanie stosowania badanego leku z powodu nietolerancji bądź braku skuteczności po 12 miesiącach wynosiła 75% w grupie dronedaronu i 59% w grupie amiodaronu (współczynnik ryzyka = 1,59, wartość P testu log-rank $<0,0001$). Nawrót migotania przedsionków stwierdzono odpowiednio u 63,5% i 42% pacjentów. Nawroty migotania przedsionków (w tym brak konwersji) odnotowywano częściej w grupie otrzymującej dronedaron, natomiast przedwczesne przerwanie stosowania badanego leku z powodu nietolerancji było częstsze w grupie amiodaronu. Częstość występowania podstawowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa, zdefiniowanego jako wystąpienie określonych zdarzeń niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego, wątroby, płuc, układu nerwowego, skóry, oczu i przewodu pokarmowego, bądź przedwczesne przerwanie stosowania badanego leku w wyniku dowolnego zdarzenia niepożądanego, zmniejszyła się o 20% w grupie dronedaronu w porównaniu do amiodaronu ($P = 0,129$). Redukcja ta spowodowana była występowaniem znacznie mniejszej w porównaniu do amiodaronu liczby zdarzeń ze strony gruczołu tarczowego i układu nerwowego, oraz zmniejszoną tendencją zdarzeń dotyczących skóry i oczu, a także mniejszą liczbą przedwczesnego przerwania leku. U pacjentów otrzymujących dronedaron obserwowano większą częstość zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, głównie biegunka (12,9% w porównaniu do 5,1%).

Pacjenci z objawami niewydolności serca w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie, lub pacjenci hospitalizowani z powodu niewydolności serca w ciągu ostatniego miesiąca

Badanie ANDROMEDA przeprowadzono w grupie 627 pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory serca, hospitalizowanych z powodu nowego epizodu lub nasilenia się niewydolności serca oraz przynajmniej jednym epizodem duszności przy minimalnym wysiłku, bądź w spoczynku (klasa III lub IV wg NYHA), lub napadową dusznością senną w ciągu miesiąca przed przyjęciem. W badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 27 do 96 lat, z czego 68% z nich było w wieku powyżej 65 lat. Badanie przerwano przedwcześnie ze względu na nierównomierny rozkład liczby zgonów w grupie otrzymującej dronedaron [$n = 25$ w porównaniu do 12 (placebo), $P = 0,027$] (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków

Badanie PALLAS - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo, oceniające kliniczną korzyść leczenia dronedaronem 400 mg podawanym dwa razy dziennie, dodanym do standardowego leczenia u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków i dodatkowymi czynnikami ryzyka (pacjenci z niewydolnością zastoinową serca ~ 69%, z chorobą wieńcową ~ 41%, po przebytych udarze mózgu lub przemijającym epizodem niedokrwiennym (TIA) ~ 27%; z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$ ~ 20,7 % oraz pacjenci w wieku ≥ 75 lat z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą ~ 18%). Badanie zostało przedwcześnie zakończone po zrandomizowaniu 3149 pacjentów (placebo=1577; dronedaron = 1572) z powodu istotnego wzrostu przypadków niewydolności serca (placebo=33; dronedaron=80; HR = 2,49 (1,66-3,74)]; udaru mózgu [placebo=8; dronedaron=17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [placebo=6; dronedaron=15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dronedaron dobrze wchłania się (co najmniej 70%) po podaniu doustnym po posiłku. Ze względu na metabolizm pierwszego przejścia bezwzględna dostępność biologiczna dronedaronu (podawanego z pokarmem) wynosi jednak 15%. Równoczesne przyjmowanie pokarmu zwiększa dostępność biologiczną dronedaronu średnio 2- do 4-krotnie. Po doustnym podaniu razem z posiłkiem, maksymalne stężenia w osoczu dronedaronu i głównego metabolitu krążącego we krwi (N-debutylo dronedaron) osiągane są w ciągu 3-6 godzin. Po wielokrotnym podaniu dawek 400 mg dwa razy na dobę, stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 4-8 dni leczenia, a średnia wartość współczynnika kumulacji dronedaronu waha się od 2,6 do 4,5. Średnia wielkość C_{max} dronedaronu w stanie stacjonarnym wynosi 84-147 ng/ml, a stężenie głównego metabolitu (N-debutylo dronedaron) zbliżony jest do związku wyjściowego. Profil farmakokinetyczny dronedaronu i N-debutylo dronedaronu odbiega w pewnym stopniu od proporcjonalnej zależności od dawki, tj. 2-krotny wzrost dawki prowadzi do zwiększenia około 2,5-do 3,0-krotnie wartości C_{max} i AUC.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wiązanie dronedaronu i N-debutylo dronedaronu z białkami osocza wynosi odpowiednio 99,7% i 98,5% i nie ma charakteru wysycalnego. Oba związki wiążą się głównie z albuminami. Po podaniu dożylnym, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) waha się od 1200 do 1400 l.

Biotransformacja

Dronedaron jest intensywnie metabolizowany, głównie przy udziale CYP 3A4 (patrz punkt 4.5). Główny szlak metaboliczny obejmuje N-debutylację z wytworzeniem głównego czynnego metabolitu krążącego we krwi, który następnie ulega utlenianiu i dezaminacji oksydatywnej z wytworzeniem nieczynnego metabolitu będącego pochodną kwasu propionowego. Pochodna ta podlega następnie procesowi utleniania i bezpośredniego utleniania. Monoaminooksydazy biorą częściowo udział w metabolizmie czynnego metabolitu dronedaronu (patrz punkt 4.5).

N-debutylo dronedaron wykazuje aktywność farmakodynamiczną, ale siła działania metabolitu jest 3-10-krotnie słabsza niż dronedaronu. Metabolit ten przyczynia się do aktywności farmakologicznej dronedaronu u ludzi.

Eliminacja

Około 6% dawki znakowanego dronedaronu podanej doustnie wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów (nie stwierdzono obecności niezmiennionej substancji czynnej w moczu), a 84% wydalane jest z kałem, głównie w postaci metabolitów. Klirens osoczowy dronedaronu po podaniu dożylnym waha się od 130 do 150 l/h. Okres półtrwania dronedaronu w końcowej fazie eliminacji wynosi około 25-30 godzin, a N-debutylo dronedaronu około 20-25 godzin. Dronedaron i N-debutylo dronedaron ulegają całkowitej eliminacji z osocza pacjentów w ciągu 2 tygodni od zakończenia podawania dawki 400 mg dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka dronedaronu u pacjentów z migotaniem przedsionków nie różni się od parametrów u osób zdrowych. Płeć, wiek i masa ciała wpływają na profil farmakokinetyczny dronedaronu. Każdy z wymienionych czynników wykazuje ograniczony wpływ na dronedaron.

Płeć

U pacjentów płci żeńskiej stężenie dronedaronu i N-debutylo dronedaronu są średnio 1,3 do 1,9-krotnie wyższe niż u mężczyzn.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dronedaronu, 73% stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, a wiek ponad 34% pacjentów wynosił ≥ 75 lat. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat, stężenie dronedaronu jest o 23% wyższy niż u pacjentów poniżej 65 roku życia.

Zaburzenia czynności wątroby

Stężenie niezwiązanego dronedaronu jest 2-krotnie wyższe u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średnia ekspozycja na metabolit N-debutylowany jest zmniejszona o 47% (patrz punkt 4.2).

Nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę dronedaronu (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań mających na celu ocenę wpływu upośledzonej czynności nerek na farmakokinetykę dronedaronu. Zaburzenia czynności nerek nie powinny powodować zmian parametrów farmakokinetycznych dronedaronu ponieważ nie stwierdzono obecności w moczu niezmienionej substancji czynnej, a jedynie około 6% dawki wydalane było w postaci metabolitów (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy i czterech badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania genotoksycznego dronedaronu.

W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości, najwyższa dawka doustna dronedaronu podawana przez okres 24 miesięcy wynosiła 70 mg/kg/dobę u szczurów i 300 mg/kg/dobę u myszy.

Stwierdzono wzrost częstości występowania nowotworów gruczołu piersiowego u samic myszy, mięsaków histiocytarnych u myszy i naczynek w sąsiedztwie węzłów chłonnych krezki u szczurów. Zmiany te dotyczyły jedynie najwyższej z badanych dawek, odpowiadającej narażeniu 5-10-krotnie wyższemu niż w przypadku dawki terapeutycznej u ludzi. U zwierząt i ludzi naczyniaki nie ulegają transformacji do nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki nabłonkowej, ani do złośliwych śródbłoniaków krwionośnych. Żadna z opisanych zmian nie ma istotnego znaczenia dla ludzi.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym w węzłach chłonnych krezki, głównie u szczurów, obserwowano niewielkiego stopnia odwracalne nagromadzenie fosfolipidów (gromadzenie się makrofagów o piankowej cytoplazmie). Przyjmuje się, że działanie to jest charakterystyczne dla tego gatunku zwierząt i nie ma znaczenia dla ludzi.

Dronedaron podawany w wysokich dawkach szczurom wywierał znaczące działanie na rozwój embrionalny i płodowy w postaci wzrostu liczby poronień poimplantacyjnych, zmniejszonej masy ciała płodów i łożysk, oraz wad rozwojowych w obrębie powłok, narządów trzewnych i układu szkieletowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza (E464)

Skrobia kukurydziana

Krospowidon (E1202)

Poloksamer 407

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)
Wosk Carnauba (E903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Nieprzezroczyste blistry z PVC/Aluminium w opakowaniach po 20, 50 i 60 tabletek powlekanych
- Nieprzezroczyste blistry perforowane z PVC/Aluminium podzielne na dawki pojedyncze w opakowaniach po 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/591/001 – pudełka tekturowe zawierające 20 tabletek powlekanych
EU/1/09/591/002 – pudełka tekturowe zawierające 50 tabletek powlekanych
EU/1/09/591/003 – pudełka tekturowe zawierające 60 tabletek powlekanych
EU/1/09/591/004 – pudełka tekturowe zawierające 100 x 1 tabletkę powlekaną

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 26 listopada 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.