

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dronedaron Pliva 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 400 mg dronedarona (u obliku dronedaronklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta također sadrži 109 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele, duguljaste tablete dimenzija 17,6 × 8,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dronedaron Pliva je indiciran za održavanje sinusnog ritma nakon uspješne kardioverzije u odraslih, klinički stabilnih bolesnika s paroksizmalnom ili perzistentnom fibrilacijom atrijske (FA). S obzirom na njegov sigurnosni profil (vidjeti dio 4.3 i 4.4), Dronedaron Pliva se smije propisati tek nakon što se razmotre alternativne mogućnosti liječenja.

Dronedaron Pliva se ne smije davati bolesnicima sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke ni bolesnicima koji boluju ili su bolovali od zatajenja srca.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se smije započeti i pratiti samo pod nadzorom specijaliste (vidjeti dio 4.4). Liječenje dronedaronom može se započeti u ambulantnim uvjetima.

Prije uvođenja dronedarona mora se prekinuti liječenje antiaritmikima skupine I ili III (poput flekainida, propafenona, kinidina, dizopiramida, dofetilida, sotalola, amiodarona).

Podaci o optimalnom vremenu za prelazak s amiodarona na dronedaron su ograničeni. Treba uzeti u obzir da amiodaron može imati dugotrajnu aktivnost nakon prestanka primjene zbog dugog poluvijeka. Ako se predviđa prelazak bolesnika, to se mora provesti pod nadzorom specijaliste (vidjeti dio 4.3 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza za odrasle je 400 mg dvaput na dan. Lijek treba uzimati na sljedeći način:

- jednu tabletu uz jutarnji obrok i
- jednu tabletu uz večernji obrok.

Dronedaron se ne smije uzimati zajedno sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, sljedeću dozu mora uzeti u planirano vrijeme, a doza se ne smije udvostručiti.

Posebne skupine

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene u starijih bolesnika koji nisu bolovali od drugih kardiovaskularnih bolesti bile su slične onima u mlađih bolesnika. U bolesnika u dobi od ≥ 75 godina s popratnim bolestima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1), nužno je redovito pratiti kliničke znakove zatajenja srca i EKG. Iako je u farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika utvrđena povećana izloženost u plazmi starijih žena, smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Zbog nedostatka podataka dronedaron je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Dronedaron je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U ostalih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost dronedarona u djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Preporučuje se progutati cijelu tabletu s vodom tijekom obroka. Tableta se ne može razdijeliti na jednake doze.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja, potpuni blok grane Hisova snopa, distalni blok, disfunkcija sinusnog čvora, poremećaj atrijskog provođenja ili sindrom bolesnog sinusnog čvora (osim u bolesnika s ugrađenim elektrostimulatorom)
- Bradikardija < 50 otkucaja u minuti
- Permanentna fibrilacija atrijska kada FA traje ≥ 6 mjeseci (ili je duljina trajanja nepoznata) uz odluku liječnika da se ne pokušava povratiti sinusni ritam
- Bolesnici u nestabilnom hemodinamičkom stanju
- Bolesnici sa trenutnim ili u anamnezi zabilježenim zatajenjem srca ili sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke
- Bolesnici s toksičnim oštećenjem jetre i pluća povezanim s prethodnom primjenom amiodarona
- Istodobna primjena s potentnim inhibitorima CYP3A4 citokroma P450, poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, telitromicina, klaritromicina, nefazodona i ritonavira (vidjeti dio 4.5)

- Lijekovi koji induciraju torsades de pointes, poput fenotiazina, cisaprida, bepridila, tricikličkih antidepresiva, terfenadina i nekih peroralnih makrolida (poput eritromicina), antiaritmika skupine I I III (vidjeti dio 4.5)
- QTc-interval ≥ 500 milisekundi prema Bazettovoj formuli
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Istodobna primjena s dabigatranom

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom primjene dronedarona preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika u obliku redovitih kontrola srčane, jetrene i plućne funkcije (vidjeti u nastavku). Ako se ponovno javi fibrilacija atriya, treba razmotriti prekid liječenja dronedaronom. Primjenu dronedarona treba prekinuti tijekom liječenja ako se u bolesnika razvije bilo koje stanje koje bi moglo dovesti do neke od kontraindikacija navedenih u dijelu 4.3. Potrebno je nadzirati istodobnu primjenu lijekova poput digoksina i antikoagulansa.

Bolesnici u kojih se tijekom liječenja razvije permanentna fibrilacija atriya

Kliničko ispitivanje u bolesnika s permanentnom fibrilacijom atriya (FA u trajanju od najmanje 6 mjeseci) i faktorima kardiovaskularnog rizika prijevremeno je prekinuto zbog prevelikog broja slučajeva smrti zbog kardiovaskularnih uzroka, moždanog udara i zatajenja srca u bolesnika koji su primali dronedaron (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se serijski provoditi EKG, najmanje svakih 6 mjeseci. Ako se u bolesnika liječenih dronedaronom razvije permanentna fibrilacija atriya, liječenje dronedaronom mora se prekinuti.

Bolesnici s u anamnezi zabilježenim ili trenutnim zatajenjem srca ili sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke

Dronedaron je kontraindiciran u bolesnika u nestabilnom hemodinamičkom stanju koji pate od zatajenja srca ili sistoličke disfunkcije lijeve klijetke ili imaju zatajenje srca ili sistoličku disfunkciju lijeve klijetke u anamnezi.

Bolesnike treba pažljivo pregledati kako bi se ustanovili mogući simptomi kongestivnog zatajenja srca. Tijekom liječenja dronedaronom spontano su prijavljeni slučajevi novonastalog ili pogoršanja postojećeg zatajenja srca. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako razviju ili primijete znakove ili simptome zatajenja srca, poput povećanja tjelesne težine, hipostatskog edema ili pojačane dispneje. Razvije li se zatajenje srca, liječenje dronedaronom mora se prekinuti.

U bolesnika treba pratiti eventualni razvoj sistoličke disfunkcije lijeve klijetke tijekom liječenja. Razvije li se sistolička disfunkcija lijeve klijetke, liječenje dronedaronom mora se prekinuti.

Bolesnici s bolešću koronarnih arterija

Potrebno je redovito pratiti kliničke znakove zatajenja srca i EKG u bolesnika s bolešću koronarnih arterija, kako bi se otkrili rani znakovi zatajenja srca. U ESC i ACC/AHA/HRS smjernicama dronedaron ima preporuku klase IA u bolesnika s paroksizmalnom/perzistentnom fibrilacijom atriya i bolešću koronarnih arterija.

Starije osobe

Potrebno je redovito pratiti kliničke znakove zatajenja srca i EKG u starijih bolesnika u dobi

od ≥ 75 godina s višestrukim komorbiditetima (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Oštećenje jetre

Hepatocelularno oštećenje jetre, uključujući po život opasno akutno zatajenje jetre, prijavljeno je u bolesnika liječenih dronedaronom nakon njegova stavljanja u promet. Testove jetrene funkcije treba provesti prije početka liječenja dronedaronom, tjedan dana nakon početka liječenja, mjesec dana nakon početka liječenja te zatim jednom mjesečno tijekom šest mjeseci, u 9. i 12. mjesecu liječenja te povremeno nakon toga. Ako su razine alanin aminotransferaze (ALT) povišene ≥ 3 puta iznad gornje granice normale (GGN), treba ih ponovno odrediti unutar 48 do 72 sata. Ako se potvrdi da su razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN, mora se prekinuti liječenje dronedaronom. Treba nastaviti provoditi odgovarajuće pretrage i pomno nadzirati bolesnika sve dok se vrijednosti ALT-a ne normaliziraju.

Bolesnici svome liječniku odmah moraju prijaviti svaki simptom mogućeg oštećenja jetre (poput novonastalih upornih bolova u abdomenu, anoreksije, mučnine, povraćanja, vrućice, malaksalosti, umora, žutice, tamne mokraće ili svrbeža).

Liječenje povišene razine kreatinina u plazmi

Kod primjene dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan u zdravih ispitanika i u bolesnika primijećeno je povišenje razine kreatinina u plazmi (srednje povišenje 10 $\mu\text{mol/l}$). U većine bolesnika to povišenje nastupa ubrzo nakon početka liječenja, a plato se postiže nakon 7 dana. Preporučuje se izmjeriti vrijednosti kreatinina u plazmi prije početka liječenja i 7 dana nakon uvođenja dronedarona. Ako se primijeti povećana kreatininemija, kreatinin u serumu treba ponovno izmjeriti nakon dodatnih 7 dana. Ako se ne uoči daljnje povećanje kreatininemije, izmjerenu vrijednost treba uzeti kao novu referentnu početnu vrijednost s obzirom da se takav razvoj događaja može očekivati kod primjene dronedarona. Ako razine kreatinina u serumu nastave rasti, treba razmotriti provođenje dodatnih pretraga i prekid liječenja.

Povećanje kreatininemije ne mora nužno dovesti do prekida liječenja ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II.

Znatnija povećanja vrijednosti kreatinina nakon početka liječenja dronedaronom prijavljena su nakon stavljanja lijeka u promet. U nekim je slučajevima prijavljeno i povišenje razine dušika iz ureje u krvi, vjerojatno zbog hipoperfuzije kao posljedice razvoja kongestivnog zatajenja srca (prerenalna azotemija). U takvim slučajevima liječenje dronedaronom treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4). Preporuča se periodično praćenje bubrežne funkcije te, prema potrebi, razmatranje daljnjih pretraga.

Neravnoteža elektrolita

Budući da antiaritmici mogu biti nedjelotvorni ili aritmogeni u bolesnika s hipokalijemijom, bilo kakav nedostatak kalija ili magnezija treba korigirati prije početka i tijekom liječenja dronedaronom.

Produljenje QT-intervala

Farmakološko djelovanje dronedarona može izazvati blago produljenje QTc-intervala prema Bazettovoj formuli (otprilike 10 ms) povezano s produljenim vremenom repolarizacije. Te su promjene povezane s terapijskim učinkom dronedarona i ne odražavaju toksičnost. Tijekom liječenja se preporučuju kontrolni pregledi, uključujući EKG (elektrokardiogram). Ako je QTc-interval prema Bazettovoj formuli ≥ 500 milisekundi, mora se prekinuti primjena dronedarona (vidjeti dio 4.3).

Kliničko iskustvo pokazalo je da dronedaron ima slab proaritmijski učinak, a u ispitivanju ATHENA doveo je do smanjenja broja smrti uzrokovanih aritmijom (vidjeti dio 5.1). Međutim, proaritmijski učinci mogu se javiti u specifičnim situacijama, npr. kod istodobne primjene lijekova koji potiču aritmiju i/ili poremećaja elektrolita (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu. Pojava dispneje ili neproduktivnog kašlja može biti povezana s toksičnim djelovanjem na pluća pa treba učiniti pažljivu kliničku procjenu bolesnika. Ako se potvrdi toksično djelovanje na pluća, liječenje se mora prekinuti.

Interakcije (vidjeti dio 4.5)

Digoksin

Primjena dronedarona u bolesnika koji primaju digoksin dovest će do povišenja koncentracija digoksina u plazmi te tako izazvati simptome i znakove povezane s toksičnošću digoksina. Preporučuje se klinički, EKG i laboratorijski nadzor, a doza digoksina mora se prepoloviti. Također je moguć sinergistički učinak na srčani ritam i atrioventikularnu provodljivost.

Beta-blokatori i antagonisti kalcija

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene beta-blokatora ili antagonista kalcija s depresorskim učincima na sinusni i atrioventrikularni čvor. Liječenje navedenim lijekovima treba započeti niskim dozama koje se smiju postupno povećavati tek nakon EKG procjene. U bolesnika koji u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom već uzimaju antagoniste kalcija ili beta-blokatore treba snimiti EKG i po potrebi prilagoditi dozu.

Antagonisti vitamina K

Bolesnici moraju primati odgovarajuću antikoagulantnu terapiju u skladu s kliničkim smjernicama za liječenje fibrilacije atrijske. Mora se pažljivo pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) nakon početka primjene dronedarona u bolesnika koji uzimaju antagoniste vitamina K, kako je to za njih propisano.

Potentni induktori CYP3A4

Ne preporučuje se primjena potentnih induktora CYP3A4 poput rifampicina, fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina ili Gospine trave.

Statini

Statine treba primjenjivati uz oprez. Treba razmotriti nižu početnu dozu i niže doze održavanja statina, a bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući klinički znakovi mišićne toksičnosti.

Sok od grejpa

Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja dronedaronom izbjegavaju napitke koji sadrže sok od grejpa.

Pomoćne tvari

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dronedaron se prvenstveno metabolizira pomoću CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga inhibitori i induktori CYP3A4 mogu ući u interakciju s dronedaronom.

Dronedaron je umjereno snažan inhibitor CYP3A4, slab inhibitor CYP2D6 i snažan inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Stoga, dronedaron može ući u interakciju s lijekovima koji su supstrati P-glikoproteina, CYP3A4 ili CYP2D6. Također se pokazalo da dronedaron i/ili njegovi metaboliti *in vitro* inhibiraju transportne proteine iz porodice organskog anionskog transportera (OAT), organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) i organskog kationskog transportera (OCT).

Dronedaron nema značajnog potencijala za inhibiciju CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ni CYP2B6.

Može se očekivati i potencijalna farmakodinamička interakcija s beta-blokatorima, antagonistima kalcija i digitalisom.

Lijekovi koji induciraju torsades de pointes

Zbog mogućeg rizika od proaritmijskog djelovanja kontraindicirani su lijekovi koji induciraju *torsades de pointes*, poput fenotiazina, cisaprida, bepridila, tricikličkih antidepresiva, nekih peroralnih makrolida (poput eritromicina), terfenadina te antiaritmika skupine I i III (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika koji već uzimaju beta-blokatore u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom, potrebno je napraviti EKG i ako je potrebno prilagoditi dozu beta-blokatora (vidjeti dio 4.4).

Dozu digoksina potrebno je prepoloviti, a preporuča se praćenje kliničkih, EKG i bioloških znakova (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na dronedaron

Potentni inhibitori CYP3A4

Ponovljene doze ketokonazola od 200 mg na dan dovele su do 17 puta veće izloženosti dronedaronu. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena ketokonazola kao i drugih snažnih inhibitora CYP3A4 poput itraconazola, vorikonazola, posakonazola, ritonavira, telitromicina, klaritromicina ili nefazodona (vidjeti dio 4.3).

Umjereni/slabi inhibitori CYP3A4

Eritromicin

Eritromicin, peroralni makrolid, može inducirati *torsades de pointes* pa je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3). Ponovljene doze eritromicina (500 mg triput na dan tijekom 10 dana) dovele su do 3,8 puta veće izloženosti dronedaronu u stanju dinamičke ravnoteže.

Antagonisti kalcija

Antagonisti kalcija diltiazem i verapamil su supstrati i/ili umjereni inhibitori CYP3A4. Osim toga, budući da utječu na usporavanje srčanog ritma, verapamil i diltiazem mogu s farmakodinamičkog stajališta ući u interakciju s dronedaronom.

Ponovljene doze diltiazema (240 mg dvaput na dan), verapamila (240 mg jednom na dan) i nifedipina (20 mg dvaput na dan) povećale su izloženost dronedaronu 1,7, 1,4 odnosno 1,2 puta. Dronedaron (400 mg dvaput na dan) također povećava izloženost antagonistima kalcija (1,4 puta veća izloženost verapamilu i 1,5 puta veća izloženost nisoldipinu). U kliničkim je ispitivanjima 13% bolesnika uzimalo antagoniste kalcija istodobno s dronedaronom. Nije bilo

povećanog rizika od hipotenzije, bradikardije i zatajenja srca.

Općenito, zbog farmakokinetičke interakcije i moguće farmakodinamičke interakcije, antagonist kalcija koji djeluju depresorski na sinusni i atrioventrikularni čvor, poput verapamila i diltiazema, treba davati uz oprez ako se primjenjuju s dronedaronom. Liječenje navedenim lijekovima treba započeti niskim dozama koje se smiju postupno povećavati tek nakon EKG procjene. U bolesnika koji u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom već uzimaju antagonist kalcija ili beta-blokatore treba snimiti EKG i po potrebi prilagoditi dozu antagonista kalcija (vidjeti dio 4.4).

Ostali umjereni/slabi inhibitori CYP3A4

Ostali umjereni inhibitori CYP3A4 također će vjerojatno povećati izloženost dronedaronu.

Induktori CYP3A4

Primjena rifampicina (u dozi od 600 mg jedanput dnevno) dovela je do smanjenja izloženosti dronedaronu za 80%, ali nije značajno utjecala na izloženost aktivnom metabolitu. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena rifampicina i drugih potentnih induktora CYP3A4, poput fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina ili Gospine trave, jer ti lijekovi smanjuju izloženost dronedaronu.

Inhibitori monoamino oksidaze

U jednom *in vitro* ispitivanju monoamino oksidaza je pridonijela metabolizmu aktivnog metabolita dronedarona. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Učinak dronedarona na druge lijekove

Interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4

Dabigatran

Kod istodobne primjene dabigatraneteksilata u dozi od 150 mg jednom na dan i dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan, AUC₀₋₂₄ dabigatrana povećao se za 100%, a njegov C_{max} za 70%. Nema kliničkih podataka o istodobnoj primjeni navedenih lijekova u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Njihova istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Statini

Dronedaron može povećati izloženost statinima koji su supstrati CYP3A4 i/ili supstrati P-gp-a. Primjena dronedarona (400 mg dvaput na dan) četverostruko je povećala izloženost simvastatinu, a dvostruko izloženost simvastatinskoj kiselini. Predviđa se da bi dronedaron također mogao povećati izloženost lovastatinu u istom rasponu kao i simvastatinskoj kiselini. Opažena je slaba interakcija između dronedarona i atorvastatina (koja je dovela do srednjeg povećanja izloženosti atorvastatinu od 1,7 puta). Primijećena je slaba interakcija između dronedarona i statina koje transportira OATP, poput rosuvastatina (što je dovelo do srednjeg povećanja izloženosti rosuvastatinu od 1,4 puta).

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza koji bi ukazivali na probleme sa sigurnošću primjene kod istodobne primjene dronedarona i statina koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4. Međutim, zabilježeni su spontano prijavljeni slučajevi rabdomiolize kada se dronedaron davao u kombinaciji sa statinima (osobito simvastatinom), te se stoga istodobna primjena statina mora odvijati uz oprez. Treba razmotriti nižu početnu dozu i niže doze održavanja statina u skladu s preporukama za doziranje pojedinog statina, a bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući klinički znakovi mišićne toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Antagonisti kalcija

Interakcija dronedarona i antagonista kalcija opisana je prethodno (vidjeti dio 4.4).

Imunosupresivi

Dronedaron bi mogao povećati koncentracije imunosupresiva (takrolimus, sirolimus, everolimus i ciklosporin) u plazmi. U slučaju istodobne primjene s dronedaronom preporučuje se praćenje njihovih koncentracija u plazmi i odgovarajuća prilagodba doze.

Oralni kontraceptivi

Nije opaženo smanjenje razine etinilestradiola ni levonorgestrela u zdravih ispitanika koji su dronedaron (800 mg dvaput na dan) primali istodobno s oralnim kontraceptivima.

Interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6

Beta-blokatori

Liječenje sotalolom mora se prekinuti prije početka uzimanja dronedarona (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Dronedaron može povećati izloženost beta-blokatorima koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6. Osim toga, beta-blokatori mogu stupiti i u farmakodinamičku interakciju s dronedaronom. Primjena dronedarona u dozi od 800 mg na dan povećala je izloženost metoprololu 1,6 puta, a propranololu 1,3 puta (što je puno manje od šesterostruke razlike primijećene između slabih i dobrih metabolizatora CYP2D6). U kliničkim je ispitivanjima bradikardija primijećena češće kada se dronedaron primjenjivao u kombinaciji s beta-blokatorima.

Zbog farmakokinetičke interakcije i moguće farmakodinamičke interakcije potreban je oprez kod istodobne primjene beta-blokatora i dronedarona. Liječenje beta-blokatorima treba započeti niskim dozama koje se smiju postupno povećavati tek nakon EKG procjene. U bolesnika koji u vrijeme započinjanja liječenja dronedaronom već uzimaju beta-blokatore treba snimiti EKG i po potrebi prilagoditi dozu beta-blokatora (vidjeti dio 4.4).

Antidepresivi

Budući da je dronedaron slab inhibitor CYP2D6 u ljudi, pretpostavlja se da će imati ograničenu interakciju s antidepresivima koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6.

Interakcija sa supstratima P-glikoproteina

Digoksin

Primjena dronedarona (400 mg dvaput na dan) povećala je izloženost digoksinu 2,5 puta uslijed inhibicije transportera P-gp-a. Nadalje, s farmakodinamičkog stajališta, digitalis može ući u interakciju s dronedaronom. Moguć je sinergistički učinak na srčani ritam i atrioventikularnu provodljivost. U kliničkim su ispitivanjima kod istodobne primjene dronedarona i digitalisa primijećene povišene koncentracije digitalisa i/ili gastrointestinalni poremećaji koji upućuju na toksičnost digitalisa.

Doza digoksina mora se smanjiti za približno 50%, moraju se pažljivo pratiti koncentracije digoksina u serumu, a preporučuje se i kliničko i EKG praćenje.

Interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 i P-glikoproteina

Rivaroksaban

Dronedaron će vjerojatno povećati izloženost rivaroksabanu (supstratu CYP3A4 i P-gp) i posljedično istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja. Ne preporuča se istodobna primjena rivaroksabana i dronedarona.

Apiksaban

Dronedaron može povećati izloženost apiksabanu (supstratu CYP3A4 i P-gp). Međutim, nije potrebna prilagodba doze za apiksaban kada se primjenjuje istodobno s lijekovima koji nisu jaki inhibitori oba enzima CYP3A4 i P-gp, kao što je dronedaron.

Edoksaban

U *in vivo* ispitivanjima, izloženost edoksabanu (supstratu CYP3A4 i P-gp) bila je povećana kod primjene s dronedaronom. Dozu edoksabana treba smanjiti u skladu s preporukama za doziranje edoksabana.

Interakcija s varfarinom i losartanom (supstratima CYP2C9)

Varfarin i drugi antagonisti vitamina K

Primjena dronedarona (600 mg dvaput na dan) povećala je koncentraciju S-varfarina 1,2 puta, nije utjecala na koncentraciju R-varfain, a međunarodni normalizirani omjer (INR) povećala je samo za 1,07.

Međutim, u bolesnika koji su uzimali oralne antikoagulanse prijavljeno je klinički značajno povećanje INR-a (≥ 5), obično u roku od tjedan dana nakon početka liječenja dronedaronom. Stoga se u bolesnika koji uzimaju antagoniste vitamina K mora pažljivo pratiti INR nakon početka liječenja dronedaronom.

Losartan i drugi antagonisti receptora angiotenzina II

Nije opažena interakcija između dronedarona i losartana, a ne očekuje se ni interakcija između dronedarona i drugih antagonista receptora angiotenzina II.

Interakcija s teofilinom (supstratom CYP1A2)

Dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan ne povećava izloženost teofilinu u stanju dinamičke ravnoteže.

Interakcija s metforminom (supstratom OCT1 i OCT2)

Nije opažena interakcija između dronedarona i metformina, supstrata OCT1 i OCT2.

Interakcija s omeprazolom (supstratom CYP2C19)

Dronedaron ne utječe na farmakokinetiku omeprazola, supstrata CYP2C19.

Interakcija s klopidogrelom

Dronedaron ne utječe na farmakokinetiku klopidogrela ni njegovog aktivnog metabolita.

Ostale informacije

Pantoprazol (40 mg jednom na dan), lijek koji povećava želučani pH, ali pritom ne utječe na enzime citokrom P450, nije značajno djelovao na farmakokinetiku dronedarona.

Sok od grejpa (inhibitor CYP3A4)

Ponovljene doze od 300 ml soka od grejpa triput na dan dovele su do trostrukog povećanja izloženosti dronedaronu. Bolesnike stoga treba upozoriti da tijekom liječenja dronedaronom izbjegavaju napitke koji sadrže sok od grejpa (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni dronedarona u trudnica ograničeni. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dronedaron se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dronedaron i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci na životinjama pokazuju da se dronedaron i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti odnosno ne započinjati liječenje dronedaronom.

Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu pokazala da dronedaron utječe na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dronedaron nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima mogu utjecati nuspojave poput umora.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena utjecaja intrinzičnih faktora poput spola i dobi na incidenciju svih nuspojava povezanih s liječenjem pokazala je interakciju vezanu uz spol (ženski) i to s obzirom na incidenciju svih nuspojava te ozbiljnih nuspojava.

U kliničkim je ispitivanjima do prijevremenog prekida liječenja zbog nuspojava došlo u 11,8% bolesnika liječenih dronedaronom te u 7,7% bolesnika koji su primali placebo. Najčešći razlog prekida liječenja dronedaronom bili su gastrointestinalni poremećaji (3,2% liječenih bolesnika naspram 1,8% ispitanika u skupini koja je primala placebo).

Najčešće nuspojave primijećene kod primjene dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan u 5 ispitivanja bile su proljev (9%), mučnina (5%) i povraćanje (2%), umor i astenija (7%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan u bolesnika s fibrilacijom atrijske ili undulacijske atrijske tahikardije temelji se na 5 placebo kontroliranih ispitivanja u kojima je randomizirano ukupno 6285 bolesnika (3282 bolesnika primala su dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan, a 2875 bolesnika primala su placebo). Prosječna izloženost u svim ispitivanjima iznosila je 13 mjeseci. U ispitivanju ATHENA maksimalno vrijeme praćenja bilo je 30 mjeseci. Neke nuspojave bile su identificirane tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su prikazane prema organskim sustavima.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Organski sustav	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 to <1/10)	Manje često (≥1/1,000 to <1/100)	Rijetko (≥1/10,000 to <1/1000)
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktičke reakcije, uključujući angioedem
Poremećaji živčanog sustava			Disgeuzija	Ageuzija
Srčani poremećaji	Kongestivno zatajenje srca (vidjeti ispod)	Bradikardija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)		
Krvožilni poremećaji				Vaskulitis, uključujući leukocitoklastični vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Intersticijska bolest pluća, uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu (vidjeti ispod)	
Poremećaji probavnog sustava		Proljevo Povraćanje Mučnina Bol u abdomenu Dispepsija		
Poremećaji jetre i žuči		Poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije		Hepatocelularno oštećenje jetre, uključujući po život opasno akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip (uključujući generalizirani, makularni, makulopapularni) pruritus	Eritem (uključujući eritem i eritematozni osip) Ekcem Reakcija fotoosjetljivosti Alergijski dermatitis Dermatitis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Astenija		
Pretrage	Povećanje kreatinina u krvi* Produljenje QTc-intervalu prema Bazettovoj formuli #			

* $\geq 10\%$ pet dana nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4)
> 450 msek u muškaraca; > 470 msek u žena (vidjeti dio 4.4)

Opis odabranih nuspojava

Kongestivno zatajenje srca

U 5 placebom kontroliranih ispitivanja stopa pojave kongestivnog zatajenja srca bila je slična u skupini koja je primala dronedaron i onoj koja je primala placebo (vrlo često, 11,2% naspram 10,9%). Tu stopu treba razmatrati u kontekstu već postojeće povećane incidencije kongestivnog zatajenja srca u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Slučajevi kongestivnog zatajenja srca prijavljeni su i nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost nepoznata) (vidjeti dio 4.4).

Intersticijske bolesti pluća uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu

U 5 placebom kontroliranih ispitivanja plućni su događaji nastupili u 0,6% bolesnika koji su primali dronedaron i u 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća, uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu (učestalost nepoznata). Određeni broj bolesnika prethodno je bio izložen amiodaronu (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, potrebno je pratiti bolesnikov srčani ritam i krvni tlak. Liječenje treba biti potporno i simptomatsko.

Nije poznato mogu li se dronedaron i/ili njegovi metaboliti odstraniti dijalizom (hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili hemofiltracijom).

Nema specifičnog protulijeka. U slučaju predoziranja treba uvesti potporno liječenje usmjereno prema ublažavanju simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na srce, antiaritmici skupine III, ATK oznaka: C01BD07.

Mehanizam djelovanja

U životinja, ovisno o upotrijebljenom modelu, dronedaron sprječava fibrilaciju atrijske ili ponovno uspostavlja normalan sinusni ritam. U nekoliko životinjskih modela također sprječava ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju ventrikula. Ti su učinci najvjerojatnije posljedica elektrofizioloških svojstava lijeka, koja pripadaju svim četirima skupinama po

Vaughan-Williamsovoj klasifikaciji. Dronedaron je višekanalni blokator koji inhibira protok kalija (uključujući IK(Ach), IKur, IKr, IKs) te tako produljuje srčani akcijski potencijal i refrakтерна razdoblja (skupina III). Također inhibira protok natrija (skupina Ib) i protok kalcija (skupina IV). Nekompetitivno antagonizira adrenergička djelovanja (skupina II).

Farmakodinamička svojstva

U životinjskim modelima dronedaron usporava srčani ritam. Produljuje trajanje Wenckebachova ciklusa te AH-, PQ- i QT-interval. Nema primjetan utjecaj na QTc-interval ili ga samo neznatno produljuje, a ne utječe ni na HV- ni QRS-interval. Produljuje efektivno refrakterno razdoblje atrijske, atrioventrikularnog čvora, a efektivno refrakterno razdoblje ventrikula bilo je blago produljeno uz minimalni stupanj obrnute frekvencijske ovisnosti.

Dronedaron snižava arterijski krvni tlak i kontraktilnost miokarda (dP/dt max) bez promjene ejskejske frakcije lijeve klijetke i smanjuje potrošnju kisika u miokardu.

Dronedaron ima vazodilatatorska svojstva u koronarnim arterijama (povezana s aktivacijom puta dušikova oksida) te u perifernim arterijama.

Dronedaron ima neizravno antiadrenergičko djelovanje i iskazuje djelomični antagonizam na adrenergičku stimulaciju. Smanjuje alfa-adrenergički odgovor krvnog tlaka na epinefrin te beta1 i beta2 odgovor na izoproterenol.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Smanjenje rizika hospitalizacije povezane s fibrilacijom atrijske

Djelotvornost dronedarona u smanjivanju rizika hospitalizacije povezane s fibrilacijom atrijske dokazana je u bolesnika s trenutnom ili u anamnezi prisutnom FA te dodatnim faktorima rizika u sklopu multicentričnog, međunarodnog, dvostruko slijepog i randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja ATHENA.

Bolesnici su morali imati barem jedan faktor rizika (uključujući dob, hipertenziju, dijabetes, pretrpljen cerebrovaskularni incident, promjer lijevog atrijske ≥ 50 mm ili ejskejsku frakciju lijeve klijetke (LVEF) $< 0,40$) uz dokumentiranu fibrilaciju atrijske (FA)/undulaciju atrijske (UA) i sinusni ritam u posljednjih 6 mjeseci. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su 4 tjedna prije randomizacije primali amiodaron. Bolesnici su mogli imati FA/UA ili biti u sinusnom ritmu nakon spontane konverzije ili nakon nekog terapijskog postupka.

Randomizirano je 4628 bolesnika koji su tijekom najviše 30 mjeseci (medijan praćenja: 22 mjeseca) primali dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan (2301 bolesnik) ili placebo (2327 bolesnika) kao dodatak standardnoj terapiji koja je uključivala beta-blokatore (71%), ACE inhibitore ili antagoniste receptora angiotenzina II (69%), digitalis (14%), antagoniste kalcija (14%), statine (39%), oralne antikoagulanse (60%), kroničnu terapiju antitromboticima (6%) i/ili diuretike (54%).

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je vrijeme do prve hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Dob bolesnika kretala se u rasponu od 23 do 97 godina, a njih 42% bilo je starije od 75 godina. Četrdeset i sedam posto (47%) bolesnika bilo je ženskog spola, a većina je bila bijele rase (89%).

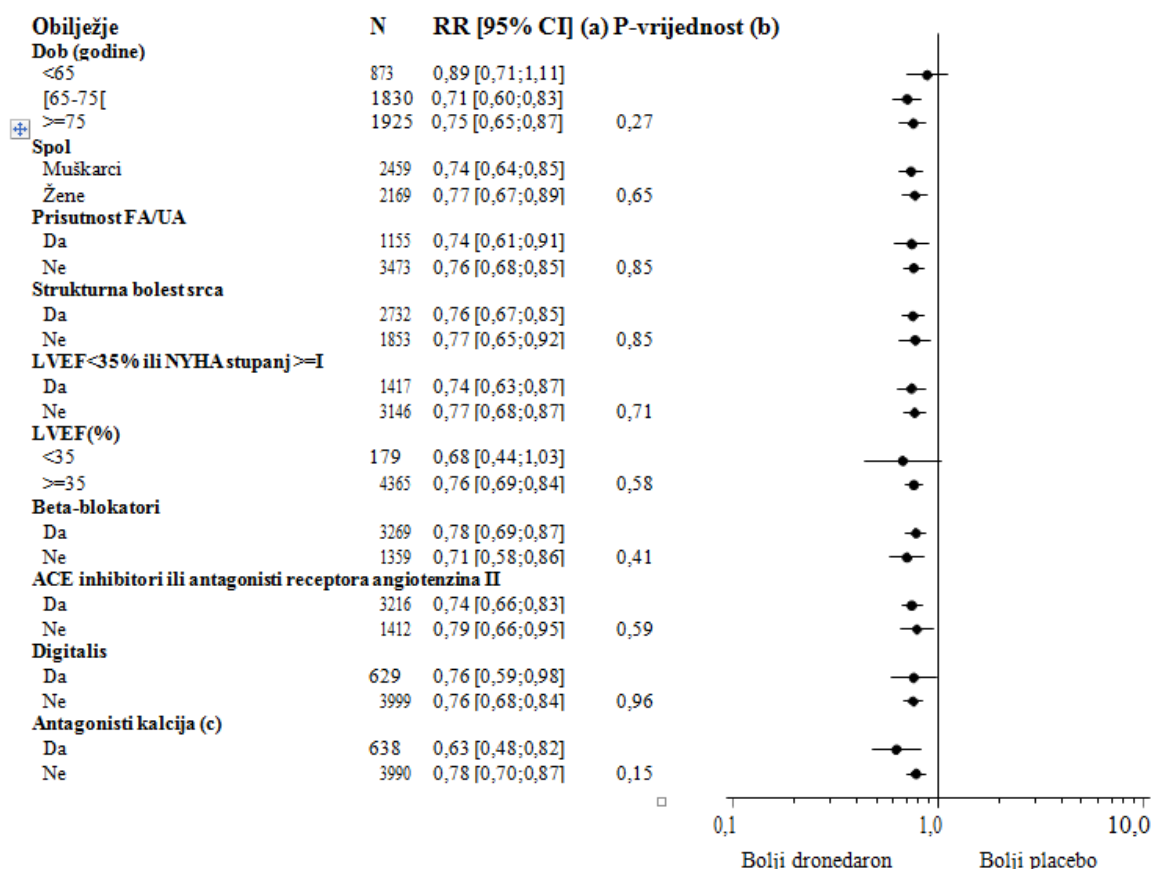
Većina je imala hipertenziju (86%) i strukturnu bolest srca (60%) (uključujući bolest koronarnih arterija: 30%; kongestivno zatajenje srca: 30%; ejskejsku frakciju lijeve klijetke $< 45\%$: 12%).

Dvadeset i pet posto (25%) bolesnika imalo je fibrilaciju atrijske na početku ispitivanja.

Dronedaron je smanjio incidenciju hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga odnosno smrti zbog bilo kojeg uzroka za 24,2% u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$).

Smanjenje incidencije hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga ili smrti zbog bilo kojeg uzroka bilo je konzistentno u svim podskupinama, neovisno o početnim obilježjima ili lijekovima (ACE inhibitori ili antagonisti receptora angiotenzina II, beta-blokatori, digitalis, statini, antagonisti kalcija, diuretici) (vidjeti sliku 1).

Slika 1 - Procjene relativnog rizika (dronedaron 400 mg dvaput na dan u usporedbi s placebom) - prva hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga ili smrt zbog bilo kojeg uzroka.



a Određeno na temelju Coxova regresijskog modela

b P-vrijednost interakcije između početnih obilježja i liječenja na temelju Coxova regresijskog modela

c Antagonisti kalcija koji utječu na usporavanje srčanog ritma ograničeni na diltiazem, verapamil i bepridil

Slični rezultati dobiveni su i za incidenciju hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga, sa smanjenjem rizika od 25,5% ($p < 0,0001$).

Tijekom ispitivanja je broj smrti zbog bilo kojeg uzroka bio sličan u skupini koja je primala dronedaron (116/2301) i onoj koja je primala placebo (139/2327).

Održavanje sinusnog ritma

U ispitivanjima EURIDIS i ADONIS u ambulantnim je uvjetima ukupno 1237 bolesnika s prethodnom epizodom fibrilacije ili undulacije atrijsa bilo randomizirano u skupinu koja je

primala dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan (n = 828) ili placebo (n = 409) kao dodatak standardnoj terapiji (uključujući oralne antikoagulanse, beta-blokatore, ACE inhibitore ili antagoniste receptora angiotenzina II, kroničnu terapiju antitromboticima, diuretike, statine, digitalis i antagoniste kalcija). Bolesnici su u posljednja tri mjeseca imali barem jednu EKG-om potvrđenu epizodu FA/UA i bili su u sinusnom ritmu najmanje jedan sat, a praćeni su 12 mjeseci. U bolesnika koji su uzimali amiodaron trebalo je napraviti EKG otprilike 4 sata nakon prve primjene kako bi se potvrdila dobra podnošljivost. Prije prve primjene dronedarona primjenu drugih antiaritmika trebalo je prekinuti tijekom razdoblja koje odgovara razdoblju od najmanje 5 poluvjekova lijeka u plazmi.

Dob bolesnika kretala se u rasponu od 20 do 88 godina, a većina ih je bila bijele rase (97%) i muškog spola (69%). Najčešće popratne bolesti bile su hipertenzija (56,8%) i strukturna bolest srca (41,5%), uključujući koronarnu srčanu bolest (21,8%).

Objedinjeni podaci iz ispitivanja EURIDIS i ADONIS, kao i iz pojedinačnih ispitivanja, pokazuju da dronedaron dosljedno odgađa vrijeme do prvoga recidiva FA/UA (primarna mjera ishoda). U usporedbi s placebo, dronedaron je tijekom 12-mjesečnog ispitivanja smanjio rizik od prvog recidiva FA/UA za 25% (p = 0,00007). U skupini koja je primala dronedaron medijan vremena od randomizacije do prvog recidiva FA/UA iznosio je 116 dana, tj. bio je 2,2 puta dulji nego u skupini koja je primala placebo (53 dana).

Ispitivanje DIONYSOS uspoređivalo je djelotvornost i sigurnost dronedarona (400 mg dvaput na dan) i amiodarona (600 mg na dan tijekom 28 dana, a zatim 200 mg na dan) tijekom 6 mjeseci. Randomizirano je ukupno 504 bolesnika s dokumentiranom fibrilacijom atrijske, od kojih je njih 249 primalo dronedaron, a 255 amiodaron. Dob bolesnika se kretala u rasponu od 28 do 90 godina, 49% ih je bilo starije od 65 godina. Incidencija primarne mjere ishoda definirane kao prvi recidiv FA ili prijevremeni prekid primjene ispitivanog lijeka zbog nepodnošenja ili nedostatka djelotvornosti u 12. je mjesecu iznosila 75% u skupini koja je primala dronedaron i 59% u skupini koja je primala amiodaron (omjer rizika=1,59; log-rang p- vrijednost < 0,0001). Recidiv FA iznosio je 63,5% naspram 42%. Recidiv FA (uključujući izostanak konverzije) bio je češći u skupini koja je primala dronedaron, dok je prijevremeni prekid primjene ispitivanoga lijeka zbog nepodnošenja bio češći u skupini koja je primala amiodaron. Incidencija glavne mjere ishoda ispitivanja povezane sa sigurnošću primjene, koja je definirana kao pojava specifičnih događaja na štitnjači, jetri, plućima, živcima, koži, očima ili u probavnom sustavu ili kao prijevremeni prekid primjene ispitivanoga lijeka nakon bilo koje nuspojave, bila je smanjena za 20% u skupini koja je primala dronedaron u usporedbi sa skupinom koja je primala amiodaron (p = 0,129). Na to je smanjenje najviše utjecao značajno manji broj događaja povezanih sa štitnjačom i neuroloških nuspojava te tendencija manjeg broja kožnih i očnih nuspojava kao i manje prijevremenih prekida primjene lijeka u usporedbi sa skupinom koja je primala amiodaron.

U skupini koja je primala dronedaron primijećen je veći broj gastrointestinalnih nuspojava, uglavnom proljeva (12,9% naspram 5,1%).

Bolesnici sa simptomima zatajenja srca u mirovanju ili pri minimalnom naprezanju u prethodnom mjesecu ili bolesnici koji su tijekom prethodnog mjeseca hospitalizirani zbog zatajenja srca.

U kliničkom ispitivanju ANDROMEDA sudjelovalo je 627 bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke koji su hospitalizirani zbog novonastalog ili pogoršanja postojećeg zatajenja srca i koji su imali barem jednu epizodu nedostatka zraka kod minimalnog napora ili u mirovanju (NYHA stupanj III ili IV) ili paroksizmalne noćne dispneje unutar mjesec dana prije hospitalizacije. Dob bolesnika se kretala u rasponu od 27 do 96 godina, 68% ih je bilo starije

od 65 godina. Ispitivanje je prekinuto prijevremeno zbog opažene neravnoteže broja smrtnih slučajeva u skupini koja je primala dronedaron [n = 25 naspram 12 (placebo), p = 0,027] (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Bolesnici s permanentnom fibrilacijom atrijske:

Ispitivanje PALLAS bilo je randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje koje je istraživalo kliničku dobit dronedarona u dozi od 400 mg dvaput na dan kao dodatak standardnoj terapiji u bolesnika s permanentnom fibrilacijom atrijske i dodatnim faktorima rizika (kongestivnim zatajenjem srca u ~ 69%, koronarnom bolešću srca u ~ 41%, pretrpljenim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom u ~ 27%, ejskijskom frakcijom lijeve klijetke $\leq 40\%$ u ~ 20,7% te dobi od ≥ 75 godina uz hipertenziju i dijabetes u ~ 18% bolesnika). Nakon što je randomizirano 3149 bolesnika (placebo=1577; dronedaron=1572), ispitivanje je prijevremeno prekinuto zbog značajnog povećanja broja slučajeva zatajenja srca (placebo=33; dronedaron=80; HR=2,49 (1,66-3,74)), moždanog udara [placebo=8; dronedaron=17; HR=2,14 (0,92-4,96)] i smrti zbog kardiovaskularnog razloga [placebo=6; dronedaron=15; HR=2,53 (0,98-6,53)] (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Dronedaron se dobro apsorbira nakon peroralne primjene poslije obroka (najmanje 70%). Međutim, zbog predsistemskog metabolizma prvog prolaza, ukupna bioraspoloživost dronedarona (primijenjena uz hranu) iznosi 15%. Istodoban unos hrane povećava bioraspoloživost dronedarona približno 2 do 4 puta. Nakon peroralne primjene uz obrok vršne koncentracije dronedarona i glavnog aktivnog cirkulirajućeg metabolita (N-debutil metabolit) u plazmi postižu se za 3 do 6 sati. Nakon ponovljene primjene doze od 400 mg dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 4 do 8 dana liječenja, a srednji omjer kumulacije za dronedaron kreće se u rasponu od 2,6 do 4,5. Srednji C_{max} dronedarona u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 84-147 ng/ml, a izloženost glavnom N-debutil metabolitu podjednaka je izloženosti osnovnom spoju. Farmakokinetika dronedarona i njegova N-debutil metabolita umjereno odstupa od proporcionalnosti dozi: dvostruko veća doza povećava C_{max} i AUC približno 2,5 do 3 puta.

Distribucija

In vitro vezanje dronedarona i njegova N-debutil metabolita za proteine plazme iznosi 99,7%, odnosno 98,5% i nije zasićeno. Oba spoja prvenstveno se vežu za albumin. Nakon intravenske primjene volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) kreće se u rasponu od 1200 do 1400 l.

Biotransformacija

Dronedaron se u velikoj mjeri metabolizira, prvenstveno posredstvom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Glavni metabolički put uključuje N-debutilaciju, pri kojoj se stvara glavni cirkulirajući aktivni metabolit. Nakon toga slijedi oksidacija i oksidativna deaminacija kojom nastaje neaktivni metabolit propionska kiselina, a zatim nastupaju oksidacija i izravna oksidacija. Monoaminooksidaze djelomično pridonose metabolizmu aktivnog metabolita dronedarona (vidjeti dio 4.5).

N-debutil metabolit iskazuje farmakodinamičko djelovanje, ali je 3 do 10 puta manje potentan od dronedarona. Navedeni metabolit pridonosi farmakološkom djelovanju dronedarona u ljudi.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene približno 6% deklarirane doze izlučuje se mokraćom uglavnom u obliku metabolita (mokraćom se ne izlučuje spoj u neizmijenjenu obliku), a 84% doze izlučuje se fecesom uglavnom u obliku metabolita. Nakon intravenske primjene klirens dronedarona iz plazme kreće se u rasponu od 130 do 150 l/h. Terminalno poluvrijeme eliminacije dronedarona iznosi približno 25-30 sati, a N-debutil metabolita približno 20-25 sati. U bolesnika se dronedaron i njegov metabolit u potpunosti eliminiraju iz plazme unutar 2 tjedna po završetku liječenja dozom od 400 mg dvaput na dan.

Posebne populacije bolesnika

Farmakokinetika dronedarona u bolesnika s fibrilacijom atriya dosljedna je onoj u zdravih ispitanika. Spol, dob i tjelesna težina su faktori koji utječu na farmakokinetiku dronedarona. Svaki od navedenih faktora ima ograničeni utjecaj na dronedaron.

Spol

U žena je izloženost dronedaronu i njegovu N-debutil metabolitu u prosjeku 1,3 do 1,9 puta veća nego u muškaraca.

Starije osobe

Od svih ispitanika u kliničkim ispitivanjima dronedarona njih 73% imalo je 65 ili više godina, a njih 34% imalo je 75 ili više godina. U bolesnika u dobi od 65 ili više godina izloženost dronedaronu bila je 23% veća nego u bolesnika mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije izloženost nevezanom dronedaronu je dvostruko viša. Srednja vrijednost izloženosti N-desbutil metabolitu manja je za 47% (vidjeti dio 4.2).

Nije ispitan učinak teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dronedarona (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku dronedarona nije ispitan u posebnom ispitivanju. Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije izmijeniti farmakokinetiku dronedarona jer se mokraćom ne izlučuje spoj u neizmijenjenu obliku, a svega 6% doze izlučuje se mokraćom u obliku metabolita (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema rezultatima jednog mikronukleusnog testa na miševima *in vivo* i četiri istraživanja *in vitro*, dronedaron nema genotoksičnih učinaka.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti peroralnih doza najveća doza dronedarona primjenjivana tijekom 24 mjeseca bila je 70 mg/kg na dan u štakora i 300 mg/kg na dan u miševa.

Primijećena je povećana incidencija tumora mliječne žlijezde u ženki miševa, histiocitnih

sarkoma u miševa i hemangioma mezenterijskog limfnog čvora u štakora, i to samo pri najvećim ispitivanim dozama (što odgovara izloženosti 5 do 10 puta većoj od one koja se postiže primjenom terapijske doze u ljudi).

Hemangiomi nisu prekancerozne promjene i ne pretvaraju se u zloćudne hemangiosarkome ni u životinja ni u ljudi. Nijedno od navedenih opažanja ne smatra se značajnim za ljude.

U ispitivanjima kronične toksičnosti primijećena je blaga i reverzibilna fosfolipidoza (akumulacija pjenastih makrofaga) u mezenterijskim limfnim čvorovima, uglavnom u štakora. Taj se učinak smatra specifičnim za tu vrstu i nije značajan za ljude.

Visoke doze dronedarona imale su značajne učinke na embriofetalni razvoj u štakora, poput povećanog broja slučajeva gubitka ploda nakon implantacije, smanjenja težine ploda i posteljice te vanjskih malformacija kao i malformacija unutarnjih organa i kostura.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromeloza,
kukuruzni škrob, prethodno geliran,
krospovidon,
laktoza hidrat,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464),
makrogol (E1521),
titanijev dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni PVC-aluminij ili neprozirni PVC/PE/PVDC-aluminij blisteri.

Dronedaron Pliva je dostupan u veličinama pakiranja od 20, 50, 60 i 100 filmom obloženih tableta u blisterima i 100 x 1 filmom obloženoj tableti u perforiranim blisterima dijeljivim na

jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-559001091

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04. veljače 2019./ 15. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. rujna 2023.