

Dronedaron

Informasjon til foreskrivende lege

Dette dokumentet er en obligatorisk del av markedsføringstillatelsen til dronedaron og har blitt pålagt som et ekstra risikominimerende tiltak for å redusere risikoen for alvorlige bivirkninger og øke balansen mellom nytte og risiko. Formålet med dette dokumentet er derfor å sikre at helsepersonell som er foreskrivere og brukere av dronedaron, og også pasienter, forstår og tar hensyn til de spesifikke sikkerhetskravene.

Sikkerhet:

- Behandling med dronedaron skal igangsettes og overvåkes av en spesialist.
- Dronedaron bør kun foreskrives etter at alternative behandlingsalternativer er vurdert.
- Behandling med dronedaron kan initieres ved poliklinisk behandling.

Anbefalinger:

- Om valg av egnede pasienter før behandlingsstart.
- Om overvåking av pasienter under behandling.
- Ved seponering av behandlingen, om nødvendig.
- Om å gi råd til pasienter om sikker bruk av dronedaron.

Bruk denne informasjonsbrosjyren sammen med gjeldende produktinformasjonstekster i preparatomtalen eller pakkingsvedlegget.

Denne informasjonen er tilgjengelig på Aristo Pharma Nordic på følgende nettside:
www.aristo-pharma.dk/norway

Valg av pasienter før oppstart av dronedaronbehandling

- **Kontraindikasjoner** må/bør utelukkes ved hjelp av EKG (testing av hjertefrekvens, QTc - Bazetts formel), bestemmelse av serumkreatinin, leverfunksjonstest og lungefunksjonstest.
- **Må ikke brukes ved hjertesvikt eller systolisk dysfunksjon i venstre ventrikel:** Dronedaron er kontraindisert hvis det finnes nåværende eller en historikk med **hjertesvikt, systolisk dysfunksjon i venstre ventrikel eller sirkulasjonsustabilitet**, eller hvis **prerenal azotaemi** er til stede.
- **Skal ikke brukes ved permanent atrieflimmer (PAF)** med mer enn 6 måneders varighet eller ukjent varighet, og forsøk på å gjenopprette sinusrytmen ikke lenger vurderes.
- **Unngå interaksjoner:** Samtidig bruk av dronedaron og dabigatran, potent cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmere og legemidler som kan forårsake torsade de pointes, samt klasse I eller klasse III antiarytmiske midler, er kontraindisert.
- **Ekskludering på grunn av lever-, lunge- og nyresykdom:** Ingen dronedaronbehandling for pasienter med
 - Alvorlig nedsatt leverfunksjon
 - Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min)
 - En historikk med hepatotoksisitet og lungetoksisitetsreaksjoner på amiodaron.

Overvåking av pasienter under behandling

- **Hjerte-kar-system: Et EKG anbefales minst hver sjette måned** samt nøye undersøkelse av pasientene for symptomer på hjertesvikt eller systolisk dysfunksjon i venstre ventrikel. Behandlingen bør avsluttes hvis pasienten utvikler permanent PAF, bradykardi < 50 bpm, QTc - Bazetts formel ≥ 500 msec, hjertesvikt eller systolisk dysfunksjon i venstre ventrikel .
- **Leverfunksjonstester:**

Tidspunkt	Resultat	Målinger kreves
Før behandlingsstart	ALT (GPT) innenfor normalområdet	Start behandling
	ALT (GPT) forhøyet	Ekskluder nedsatt leverfunksjon
Etter 1 uke Etter 1 måned Månedlig i 6 måneder Etter 9 måneder Etter 12 måneder Med regelmessige intervaller	ALT (GPT) innenfor normalområdet	Behandlingen kan fortsette
	ALT (GPT) $\geq 3 \times$ øvre normalgrense	Gjenta testing innen 48-72 timer ↓ Økning bekreftet ↓ Umiddelbar seponering av behandling, gjentatte blodprøver til verdien går tilbake til det normale



- **Nyrefunksjon:**

Det ble observert en økning i plasmakreatinin (gjennomsnittlig økning på 10 µmol/L) hos friske frivillige og hos pasienter etter administrering av dronedaron. Hos de fleste pasienter oppstår denne økningen like etter behandlingsstart og er på sitt høyeste etter 7 dager. Økning i plasmakreatinin indikerer ikke nødvendigvis en forverring av nyrefunksjonen. Det anbefales å overvåke nyrefunksjonen regelmessig.

Bestemmelse av serumkreatinin:

Tidspunkt	Resultat	Målinger kreves
Før behandlingsstart	Bestemmelse av grunnverdi	
Etter 7 dager	Serumkreatinin ikke forhøyet	Behandlingen kan fortsette
	Økning som forventet	Gjentakelse etter ytterligere 7 dager →
→ Etter ytterligere 7 dager	Ingen ytterligere økning	Ny grunnverdi, behandlingen kan fortsette
	Ytterligere økning	Ytterligere tester (BUN), seponering av behandlingen om nødvendig

Dronedaron bør seponeres hvis BUN er forhøyet.

- **Lungefunksjon:** Ved **dyspné** og ikke-**produktiv hoste**, må pasienten gjennomgå en nøye klinisk undersøkelse for å utelukke lungetoksisitet. Hvis det avdekkes lunketoksisitet, må behandlingen seponeres.

- **Interaksjoner mellom legemidler**

- **Digoksin**

Dronedaron øker digoksinkonsentrasjonen i plasma hos pasienter som tar digoksin. Overvåking i form av klinisk undersøkelse, EKG og laborietester anbefales, og **digoksindosen bør halveres**. En synergistisk effekt på hjerterytmen og atrioventrikulær konduktivitet er mulig.

- **Vitamin K-antagonister**

Generelt kan betydelige økninger i INR forekomme hos pasienter som tar orale antikoagulantia innen en uke etter starten av dronedaronbehandlingen. Derfor må **INR overvåkes nøye** hos pasienter som tar vitamin K-antagonister.

- **Immunsuppressive midler (sirolimus og takrolimus)**

Plasmakonsentrasjonen av **immunsuppressiva** som ciklosporin, sirolimus, everolimus og takrolimus bør overvåkes under dronedaronbehandling og dosene justeres om nødvendig, fordi dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonen av immunsuppressiva.

- **Statiner** må brukes med forsiktighet, og pasientene må overvåkes for kliniske tegn på myotoksisitet.
- **Betablokkere, kalsiumantagonister med bradykardiske egenskaper:** Pasienter som allerede tar kalsiumantagonister eller betablokkere i begynnelsen av dronedaronbehandlingen må undersøkes med EKG, og dosen skal justeres etter behov. Sotalol må seponeres før bruk av dronedaron.

Gi pasienter råd om bruk

Informer pasientene dine om viktigheten av at det utføres visse undersøkelser og blodprøver.

Be pasientene dine kontakte deg ved

- Vedvarende **smerter i øvre del av magen, anoreksi, kvalme, oppkast, feber, ubehag, tretthet, gulsott, mørk urin eller kløe.**
- Ikke-**produktiv hoste eller dyspné.**
- **Økende pustebesvær, vektøkning, perifert ødem.**
- **Hjertebank eller uregelmessig hjerterytme**

For å unngå interaksjoner, bør pasienten

- Informere andre behandlende leger om dronedaronbehandlingen.
- Avstå fra å ta produkter som inneholder johannesurt
- Unngå inntak av grapefruktjuice.

Rapportering av bivirkninger

Det er viktig å rapportere mistenkte bivirkninger etter at et legemiddel har blitt godkjent. Det muliggjør fortsatt overvåking av nytte-/risikobalansen til legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som er finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.