

Dronedarone STADA

Vejledning til ordinerende læge

Denne vejledning er en obligatorisk del af dronedarone-godkendelsen og er en ekstra foranstaltning for at reducere risikoen for alvorlige bivirkninger og øge benefit/risk-forholdet for dronedaron. Formålet med denne vejledning er derfor at sikre, at patienter og sundhedspersonale, der ordinerer og anvender dronedaron, forstår og tager hensyn til de specifikke sikkerhedskrav.

Sikkerhed:

- Behandlingen med dronedaron bør kun initieres og monitoreres under supervision af en specialist.
- Dronedaron bør kun ordineres, når alternative behandlingsmuligheder er overvejet.
- Behandling med dronedaron kan påbegyndes hos ambulante patienter

Anbefalinger:

- Kontroller patienternes egnethed, inden behandlingen påbegyndes.
- Overvåg patienterne under behandling.
- Seponér behandling med Dronedarone STADA om nødvendigt.
- Rådgiv patienter om sikker brug af Dronedarone STADA.

Denne vejledning supplerer produktresuméet og indlægssedlen og indeholder ikke alle oplysninger til ordinerende læge. Anvend derfor denne vejledning sammen med produktresuméet.

Valg af patienter inden initiering af behandling med dronedaron

- **Kontraindikationer** bør udelukkes ved EKG, serumkreatinin, samt lever og lungefunktionstest.
- **Behandling må ikke påbegyndes ved hjerteinsufficiens eller systolisk dysfunktion af venstre ventrikel:** Dronedaron er kontraindiceret i patienter med eksisterende eller tidligere episoder af **hjerteinsufficiens eller systolisk dysfunktion af venstre ventrikel, ustabil hæmodynamisk tilstand eller præ-renal azotemi.**
- **Behandling bør ikke påbegyndes ved persisterende atrieflimren** som har varet 6 måneder eller længere (eller af ukendt varighed) og hvor forsøg på at genoprette sinusrytme ikke længere skønnes relevant.
- **Undgå interaktioner:** Co-administration af dronedaron med dabigatran, potente CYP3A4-inhibitorer (såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telithromycin, clarithromycin, nefazodon og ritonavir), lægemidler, der inducerer torsades de pointes (såsom phenothiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliske antidepressiva, visse orale makrolider (såsom erythromycin), terfenadin), samt antiarytmika af klasse I og III er kontraindiceret.
- **Udelukkelse af lever-, lunge- og nyresygdomme:**
Behandling med dronedaron må ikke påbegyndes hos patienter med
 - alvorlig nedsat leverfunktion
 - alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
 - lever- og lungetoksicitet relateret til tidligere anvendelse af amiodaron

Monitorering af patienter under behandling

- **Hjertekar:** Det anbefales af tage **ekg løbende, mindst hver 6. måned** og at patienter nøje evalueres for symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens eller systolisk dysfunktion af venstre ventrikel. Behandlingen skal seponeres hvis patienter udvikler permanent atrieflimren, bradykardi (< 50 slag pr. minut), hvis QTc Bazett intervallet er ≥ 500 msek, hjerteinsufficiens eller systolisk dysfunktion af venstre ventrikel.

- **Leverfunktionstest:**

Tid	Resultat	Handling
Inden behandlingen initieres	ALAT-niveau i normalområdet	Behandlingen kan initieres
	Forhøjet ALAT-niveau	Udeluk nedsat leverfunktion
Efter 1 uge, efter 1 måned, derefter hver måned i 6 måneder, efter 9. måned og 12. måned og derefter periodisk	ALAT-niveau i normalområdet	Behandlingen kan fortsættes
	ALAT-niveauet er $\geq 3 \times$ den øvre grænse af referenceintervallet (ULN)	ALAT-niveauet måles på ny inden for 48 til 72 timer ↓ Hvis det bekræftes, at ALAT- niveauet er $\geq 3 \times$ ULN ↓ Behandlingen med dronedaron seponeres. Der skal udføres relevante undersøgelser og tæt observation af patienten, indtil ALAT er normaliseret.

- **Nyrefunktion:**

En stigning i plasmakreatinin (gennemsnitlig stigning 10 $\mu\text{mol/L}$) er blevet observeret ved anvendelse af dronedaron 400 mg to gange daglig hos raske personer og hos patienter. Denne stigning forekommer hos de fleste patienter tidligt efter opstart af behandlingen og når et plateau efter 7 dage. En stigning i plasmakreatinin indikerer ikke nødvendigvis nedsat nyrefunktion. Det anbefales at monitorere nyrefunktionen regelmæssigt.

Bestemmelse af plasmakreatinin:

Tid	Resultat	Handling
Inden behandlingen initieres	Bestemmelse af baseline (reference)	
Efter 7 dage	Plasmakreatinin ikke forhøjet	Behandlingen kan fortsætte
	Forventet stigning	Gentag efter yderligere 7 dage →
→ efter yderligere 7 dage	Ingen yderligere stigning	Ny baseline (reference), behandlingen kan fortsættes
	Fortsat stigning	Yderligere undersøgelser bør overvejes og behandling seponeres

Ved forhøjet blod urea nitrogen skal behandlingen med dronedaron seponeres.

- **Lungefunktion:** For at udelukke lungetoksicitet bør patienten nøje klinisk evalueres for **dyspnø** eller **uproduktiv hoste**. Hvis lungetoksicitet bekræftes, bør behandlingen seponeres.

- **Lægemiddelinteraktioner**

- **Digoxin**

- Administration af dronedaron til patienter, der får digoxin, vil medføre en forhøjet digoxinplasmakonzentration og dermed fremskynde symptomer og tegn associeret med digoxintoksicitet. Klinisk og biologisk monitorering samt ekg-monitorering anbefales, og **digoxindosis bør halveres**. En synergistisk indvirkning på hjertefrekvensen og den atrioventrikulære overledning er også mulig.

- **Vitamin K-antagonister**

- Klinisk signifikante INR-stigninger (≥ 5), som regel inden for 1 uge efter opstart af dronedaron, blev imidlertid rapporteret hos patienter, som tog orale antikoagulantia. **Derfor skal INR monitoreres tæt** efter opstart af dronedaron hos patienter, som tager vitamin K-antagonister i henhold til ordination.

- **Immunosuppressiva (sirolimus og tacrolimus)**

- Dronedaron kan øge plasmakonzentrationen af **immunosuppressiva** såsom tacrolimus, sirolimus, everolimus og ciclosporin. Ved administration sammen med dronedaron anbefales monitorering af disse stoffers plasmakonzentration og passende dosisjustering.

- **Statiner** bør anvendes med forsigtighed og patienter bør monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksicitet.

- **Betablokkere, calciumantagonister som sænker hjerterytmen**

- Hos patienter der allerede er i behandling med betablokkere ved påbegyndelse af behandling med dronedaron, bør der udføres ekg, og dosis af betablokkeren bør justeres om nødvendigt. Sotalol skal seponeres før opstart af dronedaron.

- **Potente CYP3A4-induktorer**

- Rifampicin (600 mg en gang daglig) nedsatte plasmakonzentrationen af dronedaron med 80 % uden nogen særlig ændring i plasmakonzentrationen af den aktive metabolit. Derfor frarådes samtidig administration af rifampicin og andre potente CYP3A4-induktorer såsom phenobarbital, carbamazepin, phenytoin eller perikon, da de vil nedsætte plasmakonzentrationen af dronedaron.

- **Grapefrugtjuice (CYP3A4-inhibitor)**

- Gentagne doser grapefrugtjuice på 300 ml tre gange daglig resulterede i en 3-dobbelt stigning i dronedaronplasmakonzentrationen. Derfor bør patienter rådes til at undgå at drikke grapefrugtjuice under behandling med dronedaron

Patientrådgivning

Informer dine patienter om vigtigheden af at udføre visse test og blodprøver.

Informer dine patienter om at kontakte dig hvis de udvikler:

- **vedvarende, nyopståede abdominalsmerter, anoreksi, kvalme, opkastning, feber, utilpashed, træthed, gulsot, mørkfarvning af urin eller kløe**
- **dyspnø eller uproduktiv hoste**
- **vægtøgning, behandlingsrelateret ødem eller forværret dyspnø.**
- **palpitationer eller uregelmæssig hjerterytme**

For at undgå interaktioner bør patienter informeres om

- at informere eventuelle andre læger om at de er i behandling med dronedaron
- *ikke* at anvende produkter, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*)
- at undgå at drikke grapefrugtjuice.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk