

Dronedaron Aristo[®] 400 mg Filmtabletten

Information für verordnende Ärzte

Dieser Leitfaden ist verpflichtender Teil der Zulassung von Dronedaron und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dronedaron zu erhöhen. Mit diesem Leitfaden soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Dronedaron verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Sicherheit:

- Die Behandlung mit Dronedaron sollte unter Aufsicht eines Spezialisten begonnen und überwacht werden.
- Dronedaron sollte ausschließlich verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden.
- Die Behandlung mit Dronedaron kann ambulant begonnen werden.

Empfehlungen:

- zur Auswahl geeigneter Patienten vor Therapiebeginn
- zur Überwachung der Patienten während der Therapie sowie
- zum Therapieabbruch, falls erforderlich
- zur Beratung der Patienten für die sichere Anwendung von Dronedaron

Verwenden Sie diese Informationsbroschüre gemeinsam mit den jeweils aktuellen Produktinformationstexten in der zugelassenen Fachinformation bzw. Gebrauchsinformation.

Diese Information ist erhältlich bei: Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, Deutschland oder unter folgender URL: <https://www.aristo-pharma.at/service/arzneimittelsicherheit> verfügbar.

Auswahl der Patienten vor Beginn der Dronedaron-Therapie

- **Kontraindikationen** müssen/sollten mittels EKG (Überprüfung Herzfrequenz, QTc-Bazett-Intervall), Serumkreatininbestimmung, Leberfunktionstest und Lungenfunktionstest ausgeschlossen werden.
- **Keine Anwendung bei Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVSD):** Dronedaron ist kontraindiziert bei in der Vergangenheit aufgetretener oder aktuell bestehender **Herzinsuffizienz, LVSD, hämodynamisch instabilem Zustand** oder bei **prärenal Azotämie**.
- **Keine Anwendung bei permanentem Vorhofflimmern (VHF)** mit einer Dauer von über 6 Monaten oder mit unbekannter Dauer, wenn Versuche zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen werden.
- **Vermeidung von Wechselwirkungen:** Die gleichzeitige Anwendung von Dronedaron mit Dabigatran, starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren und Arzneimitteln, die Torsade de pointes verursachen können, sowie Klasse I oder Klasse III Antiarrhythmika, ist kontraindiziert.
- **Ausschluss von Leber-, Lungen- und Nierenerkrankungen:** Keine Dronedaron-Therapie bei Patienten mit
 - schweren Leberfunktionsstörungen
 - stark eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ mg/min}$)
 - leber- und lungentoxischen Reaktionen auf Amiodaron in der Anamnese.

Überwachung der Patienten während der Therapie

- **Herz-Kreislaufsystem:** Es wird empfohlen, **mindestens alle 6 Monate ein EKG** durchzuführen sowie die Patienten sorgfältig auf Symptome einer Herzinsuffizienz oder LVSD (linksventrikuläre systolische Dysfunktion) zu untersuchen. Die Therapie sollte beendet werden, falls der Patient ein permanentes VHF, Bradykardie < 50 Schläge pro Minute, QTcBazett Intervall ≥ 500 Millisekunden, eine Herzinsuffizienz oder eine LVSD entwickelt.

• **Leberfunktionstests:**

Zeitpunkt	Ergebnis	Erforderliche Maßnahme
Vor Therapiebeginn	ALT (GPT) im Normbereich	Behandlung beginnen
	ALT (GPT) erhöht	Leberfunktionsstörung ausschließen
Nach 1 Woche Nach 1 Monat Monatlich für 6 Monate In Monat 9 In Monat 12 In periodischen Abständen	ALT (GPT) im Normbereich	Behandlung kann fortgeführt werden
	ALT (GPT) $\geq 3 \times$ oberer Normbereich	Wiederholung der Untersuchung innerhalb von 48 - 72 Stunden ↓ Erhöhung bestätigt ↓ Sofortige Beendigung der Behandlung , Wiederholung der Blutuntersuchungen bis zur Normalisierung der Werte

• **Nierenfunktion:**

Eine Zunahme des Plasmakreatininwertes (durchschnittliche Zunahme von 10 $\mu\text{mol/l}$) nach Dronedaron-Gabe wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten beobachtet. Bei den meisten Patienten tritt diese Zunahme bald nach Behandlungsbeginn auf und erreicht ein Plateau nach 7 Tagen. Dabei zeigt die Zunahme des Plasmakreatininwertes nicht zwingend eine Verschlechterung der Nierenfunktion an. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen.

Serumkreatininbestimmung:

Zeitpunkt	Ergebnis	Erforderliche Maßnahme
Vor Therapiebeginn	Bestimmung des Ausgangswertes	
Nach 7 Tagen	Serumkreatinin nicht erhöht	Behandlung kann fortgeführt werden
	Erwartungsgemäße Erhöhung	Wiederholung nach weiteren 7 Tagen →
→ Nach weiteren 7 Tagen	Keine weitere Erhöhung	Neuer Ausgangswert, Behandlung kann fortgeführt werden
	Weitere Erhöhung	Zusätzliche Untersuchungen (Harnstoff-Stickstoff-Wert), ggf. Therapieabbruch

Bei Erhöhung des Harnstoff-Stickstoff-Wertes sollte Dronedaron abgesetzt werden.

- **Lungenfunktion:** Um eine Lungentoxizität auszuschließen, ist beim Auftreten von **Atemnot** oder nicht **produktivem Husten** der Patient sorgfältig klinisch zu untersuchen. Bestätigt sich eine Lungentoxizität, sollte die Behandlung beendet werden.

- **Arzneimittelwechselwirkungen**
 - **Digoxin**

Dronedaron bewirkt eine Erhöhung der Digoxin-Konzentration im Plasma von Patienten, die Digoxin erhalten. Eine klinische, EKG- und laborchemische Überwachung wird empfohlen und die **Digoxin-Dosis sollte halbiert werden**. Ein synergistischer Effekt auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung ist möglich.

 - **Vitamin-K-Antagonisten**

Im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach Beginn der Dronedaronbehandlung können bei Patienten, die orale Antikoagulantien nehmen, signifikante INR Anstiege auftreten. Daher muss die **INR** bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, **engmaschig überwacht** werden.

 - **Immunsuppressiva (Sirolimus und Tacrolimus)**

Die Plasmakonzentrationen von **Immunsuppressiva** wie zum Beispiel Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus und Tacrolimus sollten unter der Dronedaron-Behandlung überwacht werden und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen, da Dronedaron die Plasmakonzentrationen von Immunsuppressiva erhöhen kann.

 - **Statine** sollten nur mit Vorsicht eingesetzt werden und die Patienten auf klinische Anzeichen einer muskulären Toxizität überwacht werden.

 - **Betablocker, Calciumantagonisten mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften:** Bei Patienten, die zu Beginn der Dronedaron-Therapie bereits Calciumantagonisten oder Betablocker einnehmen, sollte ein EKG durchgeführt und die Dosis bei Bedarf angepasst werden. Sotalol muss vor der Anwendung von Dronedaron abgesetzt werden.

Beratung der Patienten hinsichtlich der Anwendung

Informieren Sie Ihre Patienten über die Wichtigkeit der Durchführung bestimmter Untersuchungen und Bluttests.

Weisen Sie Ihren Patienten an, sich mit Ihnen in Verbindung zu setzen bei

- anhaltenden **Oberbauchbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunklem Urin** oder **Juckreiz**
- nicht **produktivem Husten oder Atemnot**
- **zunehmender Kurzatmigkeit, Gewichtszunahme, peripheren Ödemen**

- **Palpitationen** oder **unregelmäßigem Herzschlag**

Zur Vermeidung von Interaktionen sollte der Patient

- andere behandelnde Ärzte informieren, dass er mit Dronedaron behandelt wird
- Keine Johanniskraut-haltigen Produkte einnehmen
- auf Grapefruitsaft verzichten.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Abt. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5 | 1200 Wien
Österreich
<http://www.basg.gv.at>

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8-10, 13435 Berlin, Deutschland