



Frankfurt, 21. Januar 2011

**Informationen über schwere Leberschädigungen, die mit der Anwendung von MULTAQ (Dronedaron) in Verbindung gebracht werden****Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor!****Sehr geehrte Frau Apothekerin, sehr geehrter Herr Apotheker!****Sanofi-Aventis möchte Sie hiermit über neue Erkenntnisse zu Nebenwirkungen von MULTAQ (Dronedaron) und notwendige Kontrolluntersuchungen informieren.****Zusammenfassung**

- Es sind Fälle von Leberschädigung bei Patienten, die mit Dronedaron behandelt wurden, berichtet worden. In zwei Fällen wurde aufgrund eines akuten Leberversagens eine Lebertransplantation erforderlich. Einige dieser Fälle traten kurz nach Behandlungsbeginn auf.
- Bei Patienten, die mit Dronedaron behandelt werden, sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden, und zwar:
  - vor Behandlungsbeginn
  - und anschließend monatlich für einen Zeitraum von sechs Monaten
  - sowie im Monat 9 und 12 der Behandlung, danach in periodischen Abständen.
- Patienten, die zurzeit mit Dronedaron behandelt werden, sollten innerhalb des nächsten Monats kontaktiert werden, um Leberfunktionstests durchzuführen. Weitere Kontrollen sollten entsprechend der oben aufgeführten Empfehlungen in Abhängigkeit vom Behandlungsbeginn durchgeführt werden.
- Wenn die Alanin-Aminotransferase, früher bezeichnet als Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT bzw. GPT)-Wert auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes ansteigt, sollte der Wert innerhalb von 48 bis 72 Stunden noch einmal kontrolliert werden. Wenn sich der ALT (GPT)-Wert bestätigt (mehr als das 3fache des oberen Normalwertes), sollte Dronedaron abgesetzt werden.

- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine mögliche Leberschädigung hindeuten, sofort den Arzt zu kontaktieren.

Diese Information ist mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt worden.

### **Weitere Informationen zu diesen Sicherheitsaspekten**

Dronedaron ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern (VHF) (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken.

Seit der Zulassung von Dronedaron im Jahr 2009 gab es Spontanberichte über von der Norm abweichende Leberfunktionswerte und hepatozelluläre Leberschädigungen bei Patienten, die mit Dronedaron behandelt wurden. Darunter waren zwei Fälle von akutem Leberversagen, die einer Lebertransplantation bedurften. Die Lebertransplantation wurde in diesen beiden Fällen 4,5 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn notwendig. Die Patienten wiesen zu Beginn der Behandlung normale Leberwerte auf. In einem Verdachtsfall war die Leberschädigung nach dem Absetzen von Dronedaron nicht reversibel. Obwohl beide Patienten gleichzeitig andere Arzneimittel anwendeten, konnte ein kausaler Zusammenhang mit Dronedaron nicht ausgeschlossen werden.

- Der Abschnitt 4.4 der Fachinformation “Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird an diese neuen Empfehlungen angepasst werden:
  - Es sollten Leberfunktionstests vor dem Beginn der Behandlung mit Dronedaron durchgeführt und anschließend monatlich für einen Zeitraum von sechs Monaten, im Monat 9 und 12 der Behandlung und danach in periodischen Abständen wiederholt werden.
  - Wenn der ALT (GPT)-Wert auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes ansteigt, sollte der Wert innerhalb von 48 bis 72 Stunden noch einmal kontrolliert werden. Wenn sich der ALT (GPT)-Wert bestätigt (mehr als das 3fache des oberen Normalwertes), sollte Dronedaron abgesetzt werden. Es sollten geeignete weitere Untersuchungen und eine regelmäßige Überwachung der Patienten bis zur Normalisierung des ALT (GPT)-Wertes durchgeführt werden.
  - Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Symptomen, die auf eine mögliche Leberschädigung hinweisen (wie z. B. das Auftreten anhaltender Oberbauchbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Ermüdung, Gelbsucht, dunkler Urin oder Juckreiz), sofort den Arzt zu kontaktieren.
- In den Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation werden die die Leber betreffenden Nebenwirkungen, wie z. B. von der Norm abweichende Leberfunktionswerte (Häufigkeit:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ , entspricht der Angabe „häufig“) und hepatozelluläre Leberschädigungen, einschließlich lebensbedrohlichem akutem Leberversagen (Häufigkeit:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ , entspricht der Angabe „selten“) aufgenommen werden.

Bei Patienten, die zurzeit mit Dronedaron behandelt werden, sollten innerhalb des nächsten Monats Leberfunktionstests veranlasst werden und anschließend entsprechend der Empfehlungen in der Fachinformation unter Berücksichtigung des Beginns der Behandlung mit Dronedaron wiederholt werden.

Wir weisen nochmals darauf hin, dass die Anwendung von Dronedaron bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert ist.

Die Fach- und Gebrauchsinformation werden derzeit entsprechend aktualisiert und verteilt werden, sobald sie durch die EMA und das BfArM geprüft und genehmigt wurden.

Die Materialien zur Risikoinformation werden nach Überarbeitung ebenfalls verteilt.

### **Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Bitte melden Sie Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die in Verbindung mit der Anwendung von MULTAQ stehen, an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt Georg Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Telefax: 0228/ 207-5207, oder elektronisch über das Internet:

BfArM > Pharmakovigilanz > Formulare, oder an den pharmazeutischen Unternehmer (siehe unten) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Telefax: (0180) 222 20 11.

### **Kontaktinformation**

Wenn Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main.

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: (0180) 222 20 10\*

Telefax: (0180) 222 20 11\*

E-Mail: [medinfo.de@sanofi-aventis.com](mailto:medinfo.de@sanofi-aventis.com)

\*0,06 €/Anruf dt. Festnetz; Mobilfunkpreise max. 0,42 €/min.

Mit freundlichen Grüßen,

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



Dr. Heinz Riederer



ppa. Prof. Dr. med. W. Dieter Paar