



15. Juli 2013

Einschränkung der therapeutischen Zielgruppe und Begrenzung der Behandlungsdauer für Flupirtin-haltige Arzneimittel¹ nach Bewertung des Lebertoxizitätsrisikos

Sehr geehrte Damen und Herren

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten wir Sie über das Ergebnis einer neuen Nutzen-Risiko-Bewertung Flupirtin-haltiger Arzneimittel informieren. Die Bewertung nahm der Pharmakovigilanz-Ausschuss für Risikobewertung (PRAC) der EMA vor, nachdem Bedenken zur Hepatotoxizität in Verbindung mit diesen Arzneimitteln und zur Wirksamkeit aufgrund unzureichender Nachweise bei chronischen Schmerzen aufgetreten waren.

Zusammenfassung

- Eine Beurteilung der Spontanberichte zu Lebererkrankungen unter der Anwendung von Flupirtin, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberenzyme bis zu Leberversagen reichten, hat zu einer Aktualisierung der Fachinformation für Flupirtin-haltige Arzneimittel geführt.
- Flupirtin ist nun für die Behandlung von akuten Schmerzen bei Erwachsenen indiziert und darf nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit anderen Analgetika (z.B. nicht-steroidale Antirheumatika, schwache Opioide) kontraindiziert ist.
- Flupirtin-Lösung zur Injektion (i.m.) ist als Einzeldosis zur Anwendung bei Erwachsenen mit postoperativen Schmerzen indiziert. Ist eine längere Dauer der

¹ Betroffene Arzneimittel siehe Seite 4

Anwendung erforderlich, stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung. Die Anwendung darf nur erfolgen, wenn eine Behandlung mit anderen Analgetika (z.B. nicht-steroidale Antirheumatika, schwache Opiode) kontraindiziert ist.

- Die Dauer der Behandlung für orale Darreichungsformen und Zäpfchen darf zwei Wochen nicht überschreiten.
- Die Kontraindikationen umfassen nun auch Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen oder Alkoholmissbrauch, sowie die gleichzeitige Anwendung von Flupirtin mit anderen Medikamenten mit bekannter, klinisch relevanter Hepatotoxizität.
- Leberwertmessungen müssen in wöchentlichen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden. Falls abnorme Leberwerte oder klinische Symptome einer Lebererkrankung auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.
- Die Therapie von Flupirtin-Patienten sollte beim nächsten Arzttermin gemäß diesen Empfehlungen überprüft werden.

Diese Information wird im Einvernehmen mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte versendet.

Weitere Informationen zur Sicherheitsbedenken und Empfehlungen

Die aktuelle Bewertung des PRAC wurde aufgrund einer wachsenden Zahl von Berichten über Leberprobleme nach Anwendung von Flupirtin veranlasst, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberenzyme bis zu Leberversagen reichten. Eine Recherche der Nebenwirkungsdatenbank der Europäischen Union ermittelte insgesamt 800 Einzelfallberichte, bei denen Flupirtin als verdächtigtes oder interagierendes Arzneimittel gemeldet wurde. Von diesen wurden 332 gemeldete Fallberichte der Systemorganklasse (SOC) „Lebererkrankungen“ zugeordnet. Außer 4 Fallberichten wurden alle aus Deutschland berichtet. Aus der Gesamtzahl aller Fallberichte endeten 24 tödlich, für 17 von diesen wurden wiederum lebertoxische Reaktionen berichtet.

Flupirtin ist seit den 1980er Jahren zugelassen und wurde zunächst als Alternative zu Opioiden und nichtsteroidalen Analgetika eingeführt. Anschließend wurden mehrere andere Wirkweisen wie z.B. Muskelentspannung identifiziert.

Die Patientenexposition gegenüber Flupirtin stieg stetig an, und eine anwachsende Anzahl von Berichten über eine wahrscheinlich idiosynkratisch verursachte Lebertoxizität im Zusammenhang mit der Einnahme von Flupirtin wurde beobachtet. Die Reaktionen reichten von asymptomatischen Leberenzymwerterhöhung bis hin zu tödlichem Leberversagen oder Lebertransplantationen. Drei neuere klinische Studien berichten über erhöhte Transaminasenwerte bei Patienten unter Flupirtin, und weitere Einzelfallberichte wurden in der Literatur beschrieben.

Aus der Bewertung folgt, dass aufgrund der Hepatotoxizität als wichtigstem Sicherheitsrisiko und des unzureichenden Nachweises einer Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen, die Indikation von Flupirtin auf die Behandlung von akuten Schmerzen und die Therapiedauer auf 2 Wochen zu begrenzen sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Flupirtin wird in der überarbeiteten empfohlenen therapeutischen Indikation als günstig eingeschätzt, falls die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gegenanzeigen beachtet werden.

Diese Änderungen werden in den Produktinformationen von Flupirtin-haltigen Arzneimitteln enthalten sein.

Die Zulassungsinhaber werden darüber hinaus Schulungsunterlagen für Patienten und verschreibende Ärzte bereitstellen, um die Aufmerksamkeit für hepatotoxische Reaktionen und deren Symptomatik in Verbindung mit der Einnahme von Flupirtin zu erhöhen.

Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen

Angehörige der Heilberufe sollten vermutete Nebenwirkungen bei der Verwendung von Flupirtin gemäß den Vorgaben in Deutschland berichten:

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten gemeldet werden an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nummer: 0228-207-5207

oder elektronisch über das Internet an: www.bfarm.de > Pharmakovigilanz > Formulare
oder an die einzelnen Zulassungsinhaber.

Informationen zum weiteren Fortgang:

Die Empfehlung des PRAC wurde vom CMD(h) (Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren) übernommen und wird nun der Europäischen Kommission vorgelegt, welche die für die EU rechtlich bindende Entscheidung beschließt. Die Mitgliedsstaaten müssen diesem Beschluss innerhalb von 30 Tagen nach der Kommissionsentscheidung nachkommen. Die Aktualisierung der Produktinformationen erfolgt daher nach der Kommissionsentscheidung.

Ansprechpartner in den Unternehmen

Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die zuständige Abteilung für Medizinische Information der einzelnen Zulassungsinhaber.

Mit freundlichen Grüßen,

Die Hersteller und Vertreiber von Flupirtin-haltigen Arzneimittel in Deutschland:

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH, Rigrstr. 2, 12277 Berlin
(Trancopal Dolo, Trancopal Dolo Suppositorien, Trancolong),

Hormosan Pharma GmbH, Wilhelmshöher Str. 106, 60389 Frankfurt
(Flupirtinmaleat-Hormosan 100 mg Hartkapseln),

MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg
(Flupigil 100 mg Hartkapseln),

TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.teva.de
(Katadolon inject, Katadolon Kinderzäpfchen, Katadolon Zäpfchen, Katadolon S long, Katadolon Kapseln),

Winthrop Arzneimittel GmbH, 65927 Frankfurt am Main
(Flupirtinmaleat Winthrop 100 mg Hartkapseln, Flupirtinmaleat Winthrop 400 mg Retardtabletten).