

# ZULASSUNG VON FLUPIRTIN-HALTIGEN ARZNEIMITTELN



Bereits seit Juli 2013 ist der Einsatz von Flupirtin auf die kurzfristige Behandlung akuter Schmerzen über maximal zwei Wochen beschränkt. Auslöser für die Einschränkung der Zulassung waren teils schwerwiegende oder letale hepatotoxische Nebenwirkungen, die dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet wurden. Am 15. Juli 2013 wurden alle heilberuflichen Fachkreise in einem Rote-Hand-Brief über die Risiken informiert.

**N**eben der maximalen Behandlungsdauer von zwei Wochen wurde der Einsatz von Flupirtin (Katadolon®, Trancopal Dolo®, Trancolong®, Flupigil®, Flupirtinmaleat Hormosan®, Flupirtinmaleat Winthrop®) auf die Fälle beschränkt, in denen andere Analgetika, wie nicht-steroidale Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) oder schwach wirksame Opiode, kontraindiziert sind. Die Anwendung muss dabei unter wöchentlicher Kontrolle der Leberwerte erfolgen und ist bei Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneistoffen, die hepatische Nebenwirkungen verursachen können, wie insbesondere COX-2-Hemmer oder NSAID, ist der Schweregrad hepatobiliärer Reaktionen signifikant erhöht. Der kombinierte Einsatz mit Flupirtin ist daher zu vermeiden.

## Pharmakologie

Flupirtin bewirkt mittels Öffnung membranständiger G-Protein-geschalteter K<sup>+</sup>-Kanäle einen gesteigerten K<sup>+</sup>-Ausstrom aus den Neu-

ronen. Durch das stabilisierte Ruhe-membranpotential wird die Erregbarkeit von Nervenzellen herabgesetzt und durch die verminderte Weiterleitung nozizeptiver Impulse die zentrale analgetische Wirkung von Flupirtin erzielt.

Die von der Weltgesundheitsorganisation definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) beträgt 400 mg bei oraler und 525 mg bei rektaler Anwendung. Entsprechend der Fachinformation soll die maximale Tagesdosis 600 mg bei Tabletten

**Die Dauer der Anwendung von Flupirtin bei Schmerzpatienten darf zwei Wochen nicht überschreiten.**



In Deutschland wird Flupirtin als 100-mg-Kapsel mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und retardierte 400-mg-Tablette vertrieben. Zusätzlich stehen Erwachsenen suppositorien mit 150 mg Flupirtin zur Verfügung. Injektionslösungen zur intramuskulären Anwendung sind seit 1. August 2014 in Deutschland außer Vertrieb.

beziehungsweise 900 mg bei Suppositorien nicht überschreiten.

## Hintergrund

In den letzten Jahren nahmen die Verordnungszahlen Flupirtin-haltiger Präparate besonders in Deutschland stark zu und stiegen von 7,9 Millionen DDD in 2001 auf 28,1

Millionen DDD in 2011. Unter dem breiteren Einsatz stellte das BfArM eine zunehmende Anzahl hepatotoxischer Reaktionen fest. Diese reichten von einem asymptomatischen Anstieg der Leberenzymwerte bis zu Hepatitis oder Leberversagen, das zum Teil Lebertransplantationen erforderlich machte oder sogar tödlich verlief. Auf Basis der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und der teils mangelhaften Studiendaten zur Wirksamkeit von Flupirtin leitete das BfArM bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ein Dringlichkeitsverfahren zur Nutzen-Risiko-Bewertung von Flupirtin ein. Das zuständige Gremium für Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) überprüfte sämtliche Daten aus Studien, Spontanberichten und der veröffentlichten Literatur und bestätigte das erhöhte Risiko für eine Hepatotoxizität unter Flupirtin.

Für die Therapie chronischer Schmerzen mit Flupirtin fehlen nach wie vor überzeugende Studiendaten. Angesichts der nur sehr begrenzten Wirksamkeit und der hepatotoxischen Nebenwirkungen entschied das PRAC, dass der Nutzen von

Flupirtin in der Behandlung chronischer Schmerzen die Risiken nicht mehr überwiegt.

Bei akuten (nozizeptiven) Schmerzen ist die Wirksamkeit von Flupirtin nach Einschätzung des PRAC entsprechend der Studiendaten mindestens vergleichbar mit anderen Analgetika. Da in den ersten zwei Behandlungswochen bisher keine Fälle hepatotoxischer Nebenwirkungen beobachtet wurden, kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis hier positiv sein, allerdings nur dann, wenn Gegenanzeigen wie bestehende Lebererkrankungen oder die gleichzeitige Anwendung hepatotoxischer Arzneimittel berücksichtigt werden. Die Anwendung darf dabei nur bei vorliegenden Kontraindikationen gegen andere Analgetika (zum Beispiel NSAID oder schwache Opioide), sowie unter wöchentlicher Kontrolle der Leberfunktion erfolgen und ist auf eine Höchstdauer von zwei Wochen begrenzt.

**Auswertung zur Patientensicherheit**

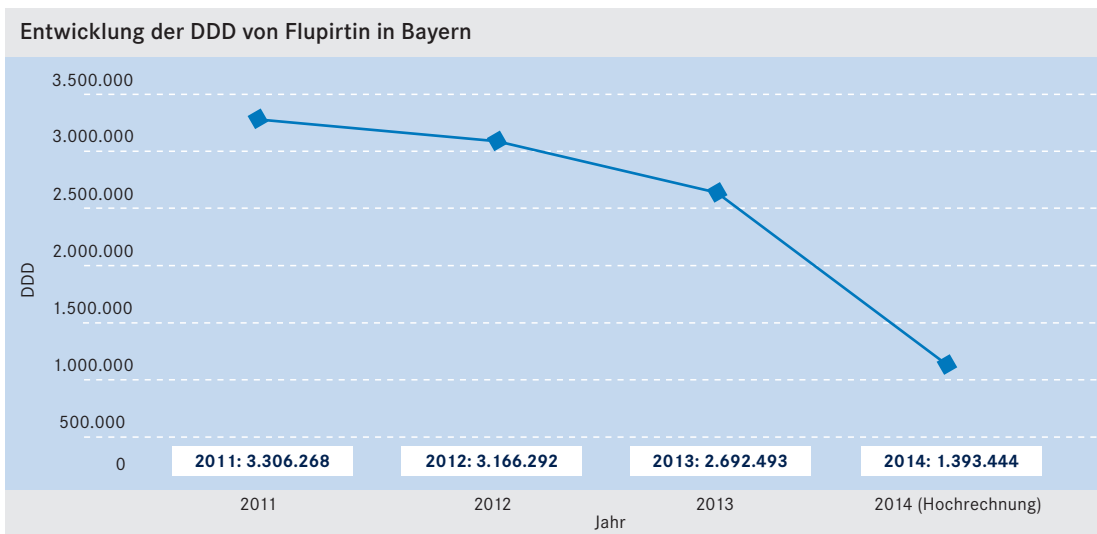
Auf Basis der oben stehenden Information haben wir alle Verordnungsdaten der bayerischen Vertragsärzte analysiert und ausgewer-

tet, wie viele Patienten im zweiten Quartal 2014 über welchen Zeitraum mit Flupirtin behandelt wurden. Trotz der bekannten Warnhinweise erhielten von insgesamt zirka 16.000 Flupirtin-Patienten in Bayern mehr als 20 Prozent Flupirtinhaltige Präparate zur Behandlung über mehr als 14 Tage. Anders ausgedrückt bedeutet das, dass jeder fünfte Flupirtin-Patient dieses außerhalb seiner Zulassung erhält.

In der Summe zeigt sich allerdings ein kontinuierlicher Rückgang der verordneten DDD, insbesondere nach der Zulassungsbegrenzung und Veröffentlichung der Warnhinweise im Rote-Hand-Brief zu Flupirtin. Hochgerechnet für das Jahr 2014 ergibt sich im Vergleich zum Vorjahr ein deutlicher Abfall um bis zu 50 Prozent der verordneten Menge.

Wir möchten Sie darin bestärken, in Ihrem Bemühen nicht nachzulassen, die Dauer der Anwendung von Flupirtin bei einem einzelnen Schmerzpatienten nicht über 14 Tage hinaus zu verlängern und so die Qualität in der Anwendung zu steigern.

*Katharina Kreitmeyr (KVB)*



Die Abbildung zeigt einen kontinuierlichen Rückgang der verordneten DDD von Flupirtin. Hochgerechnet für das Jahr 2014 ergibt sich im Vergleich zum Vorjahr eine deutliche Verringerung um bis zu 50 Prozent der verordneten Menge.

Abbildung 1

Quelle: KVB