



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. August 2010
EMA/808179/2009 rev
EMA/H/A-107/1256

Fragen und Antworten zur Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Sibutramin enthalten

Ergebnis eines Verfahrens gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sibutramin abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Sibutramin gegenüber seinen Risiken nicht überwiegt und alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, die Sibutramin enthalten, in ganz Europa ausgesetzt werden sollten.

Was ist Sibutramin?

Sibutramin ist ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Er wirkt, indem er verhindert, dass die Neurotransmitter 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) und Noradrenalin wieder in Nervenzellen im Gehirn aufgenommen werden. Neurotransmitter sind biochemische Botenstoffe, die es den Nervenzellen ermöglichen, miteinander zu kommunizieren. Indem es die Wiederaufnahme dieser Botenstoffe blockiert, erhöht Sibutramin die Menge dieser Neurotransmitter im Gehirn.

Sibutramin-haltige Arzneimittel werden bei der Behandlung von Adipositas eingesetzt. Die erhöhten Konzentrationen von Neurotransmittern im Gehirn fördern das Sättigungsgefühl nach Mahlzeiten und helfen dadurch den Patienten, ihre Nahrungsaufnahme zu verringern. Diese Arzneimittel werden angewendet in Verbindung mit einer Diät und mehr körperlicher Bewegung bei adipösen (stark übergewichtigen) Patienten mit einem Körpermasseindex (BMI) von 30 kg/m² oder mehr und übergewichtigen Patienten (mit einem BMI von 27 kg/m² oder mehr), bei denen weitere adipositasbedingte Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes oder Dyslipidämie (anormale Spiegel von Fett im Blut) bestehen.

Sibutramin-haltige Arzneimittel sind seit 1999 in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Sie sind in Form von Kapseln mit 10 mg oder 15 mg Sibutramin unter dem Handelsnamen Reductil und anderen Markennamen¹ sowie als Generika erhältlich.

¹ Afibon, Ectiva, Lindaxa, Meissa, Meridia, Minimacin, Minimectil, Obesan, Sibutral, Sibutril, Siluton, Sitrane, Redoxade, Zelixa und Zelium.



Warum wurde Sibutramin überprüft?

Sibutramin wurde erstmals 1999 und 2002 von der Agentur überprüft, nachdem Bedenken wegen seiner Sicherheit, besonders aufgrund von kardiovaskulären Nebenwirkungen (Blutdruckanstieg und erhöhte Herzfrequenz), aufgekommen waren. Zu diesem Zeitpunkt gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Sibutramin bei der Behandlung von adipösen und übergewichtigen Patienten gegenüber seinen Risiken überwog. Der Ausschuss forderte jedoch auch den Hersteller von Reductil, Abbott Laboratories, auf, eine Studie mit Sibutramin bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu beginnen, um insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels zu untersuchen. Der Ausschuss forderte das Unternehmen außerdem auf, alle sechs Monate aktuelle Informationen über den Fortgang der Studie vorzulegen.

Deshalb begann das Unternehmen 2002 die SCOUT-Studie (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), um die Auswirkungen der Gewichtsreduktion mit Sibutramin auf kardiovaskuläre Probleme bei einer großen Gruppe von übergewichtigen und adipösen Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen. Die Studie verglich Sibutramin mit einem Placebo (einem Scheinmedikament) und untersuchte nicht nur, wie stark die Patienten ihr Gewicht reduzierten, sondern auch das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzstillstand. Insgesamt wurden rund 9 800 Patienten sechs Jahre lang nachbeobachtet.

Obwohl die vollständigen Daten der SCOUT-Studie noch nicht analysiert wurden, informierte das Data Safety Monitoring Board (ein Gremium von unabhängigen Sachverständigen, das benannt wurde, um die Zwischenergebnisse der klinischen Studie regelmäßig zu überprüfen) im Oktober 2009 die Agentur über vorläufige Daten, die zeigten, dass Sibutramin mit mehr kardiovaskulären Problemen verbunden ist als das Placebo.

Auf der Grundlage dieser Daten leitete die deutsche Arzneimittelzulassungsbehörde (BfArM) im November 2009 eine Überprüfung gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Die Behörde beantragte eine Bewertung der Auswirkungen der neuen Daten auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Sibutramin und ein Gutachten des CHMP zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, die Sibutramin enthalten, EU-weit aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Welche Daten hat der CHMP geprüft?

Der CHMP überprüfte die Antworten des Unternehmens auf eine Liste von Fragen zur SCOUT-Studie. Außerdem prüfte der Ausschuss weitere Studien zur Wirksamkeit von Sibutramin zur Gewichtsreduktion.

Der Ausschuss konsultierte auch eine Gruppe von Sachverständigen für die Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass die SCOUT-Studie ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall) bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, die Sibutramin einnahmen, zeigte.

Die meisten Patienten in der SCOUT-Studie würden normalerweise nicht mit Sibutramin behandelt werden, da das Arzneimittel bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert ist. Dennoch vertrat der Ausschuss die Ansicht, dass auch bei Patienten, denen Sibutramin

verschrieben werden kann, unter Umständen ein erhöhtes Risiko besteht, da für adipöse und übergewichtige Patienten wahrscheinlich die Gefahr einer kardiovaskulären Erkrankung besteht.

Abschließend stellte der Ausschuss unter Berücksichtigung aller Studien mit Sibutramin bei der Behandlung von Adipositas fest, dass die mit Sibutramin erreichte Gewichtsreduktion verglichen mit Placebo gering ist, da die Patienten durchschnittlich nur zwei bis vier Kilogramm mehr als mit Placebo abnahmen. Der Ausschuss stellte außerdem fest, dass unklar ist, ob diese Gewichtsreduktion aufrechterhalten werden kann, wenn die Behandlung mit Sibutramin abgesetzt wird.

Auf der Grundlage der Beurteilung der gegenwärtig verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Sibutramin-haltigen Arzneimitteln gegenüber ihren Risiken nicht überwiegt, und empfahl daher, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Sibutramin-haltige Arzneimittel EU-weit auszusetzen. Die Aussetzung bleibt bestehen, bis das Unternehmen Daten vorlegen kann, die es ermöglichen, eine Patientengruppe zu identifizieren, bei der der Nutzen von Sibutramin die Risiken eindeutig überwiegt.

Welche Empfehlungen werden für Verordner und Patienten gegeben?

- Ärzte sollten Patienten mit Adipositas und Übergewicht keine Sibutramin-haltigen Arzneimittel mehr verschreiben. Außerdem sollten sie die Behandlung von Patienten, die bereits mit dem Arzneimittel behandelt werden, überprüfen.
- Apotheker sollten Sibutramin-haltige Arzneimittel nicht mehr abgeben.
- Patienten, die ein Arzneimittel, das Sibutramin enthält, zur Gewichtsreduktion einnehmen, sollten bei nächster passender Gelegenheit einen Termin bei Ihrem Arzt vereinbaren, um andere Möglichkeiten zum Abnehmen in Erwägung zu ziehen. Patienten, die ihre Behandlung vor ihrem Arzttermin absetzen möchten, können dies jederzeit tun.
- Patienten, die Fragen haben, sollten sich an Ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 6. August 2010.