

Entlassung aus der Verschreibungspflicht
für die fixe Kombination zur oralen Anwendung aus
Ibuprofen/Pseudoephedrin in der maximalen Tagesdosierung
1200 mg Ibuprofen und 180 mg Pseudoephedrin
gemäß § 48 und § 53 AMG

Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht
26. Juni 2012

Gegenstand des Antrages

Anwendungsgebiet:

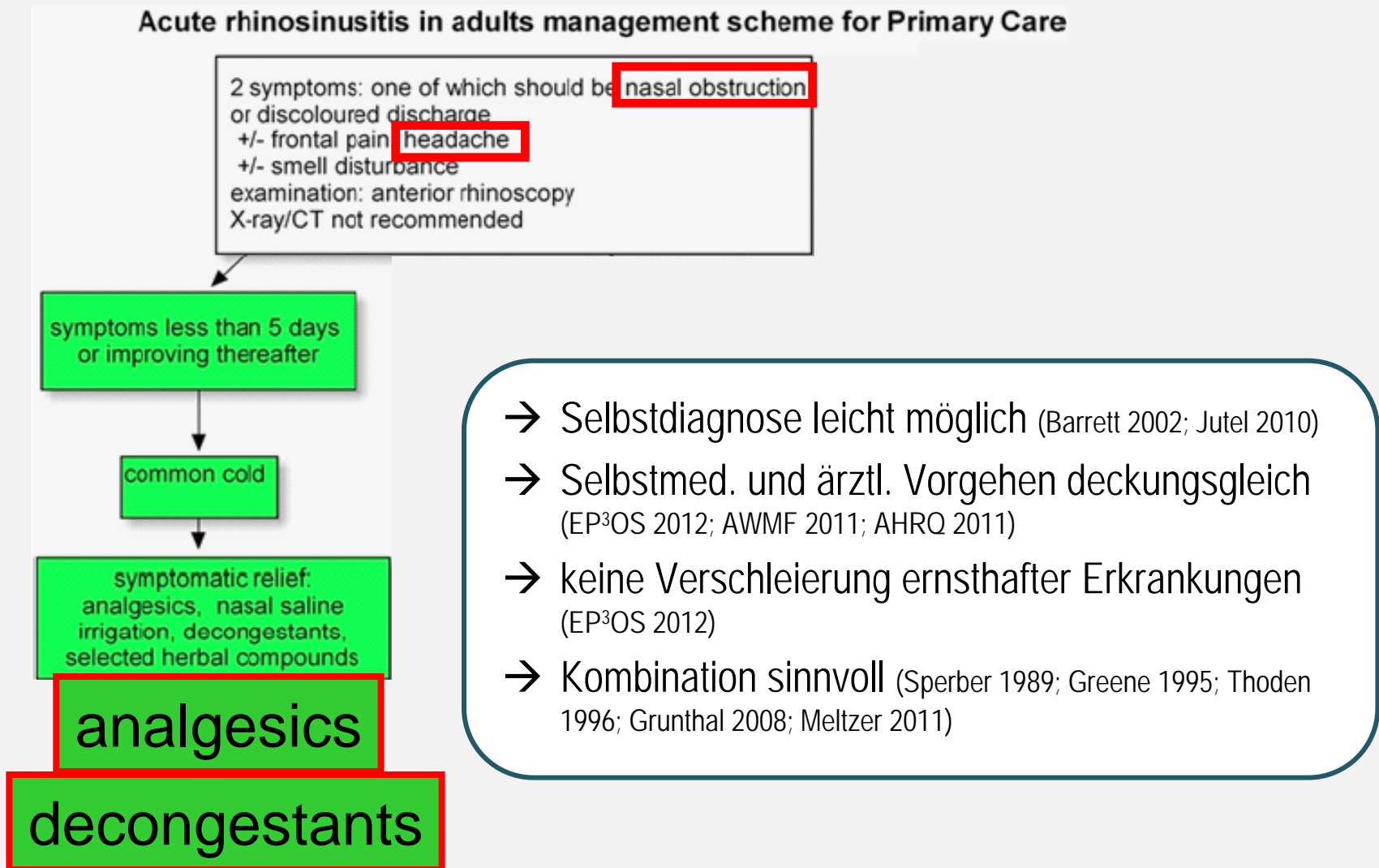
Symptomatische Behandlung der nasalen und sinusalen Kongestion (**akute Rhinosinusitis**) mit **Kopfschmerzen, Fieber** und anderen **erkältungsbedingten Schmerzen** für die Anwendung bei Jugendlichen (im Alter von 15-17 Jahren) und Erwachsenen

Anwendungsdauer: max. 5 Tage

Dosierungsschema: 1 bis 2 Tabletten, max. Tagesdosis 6 Tabletten

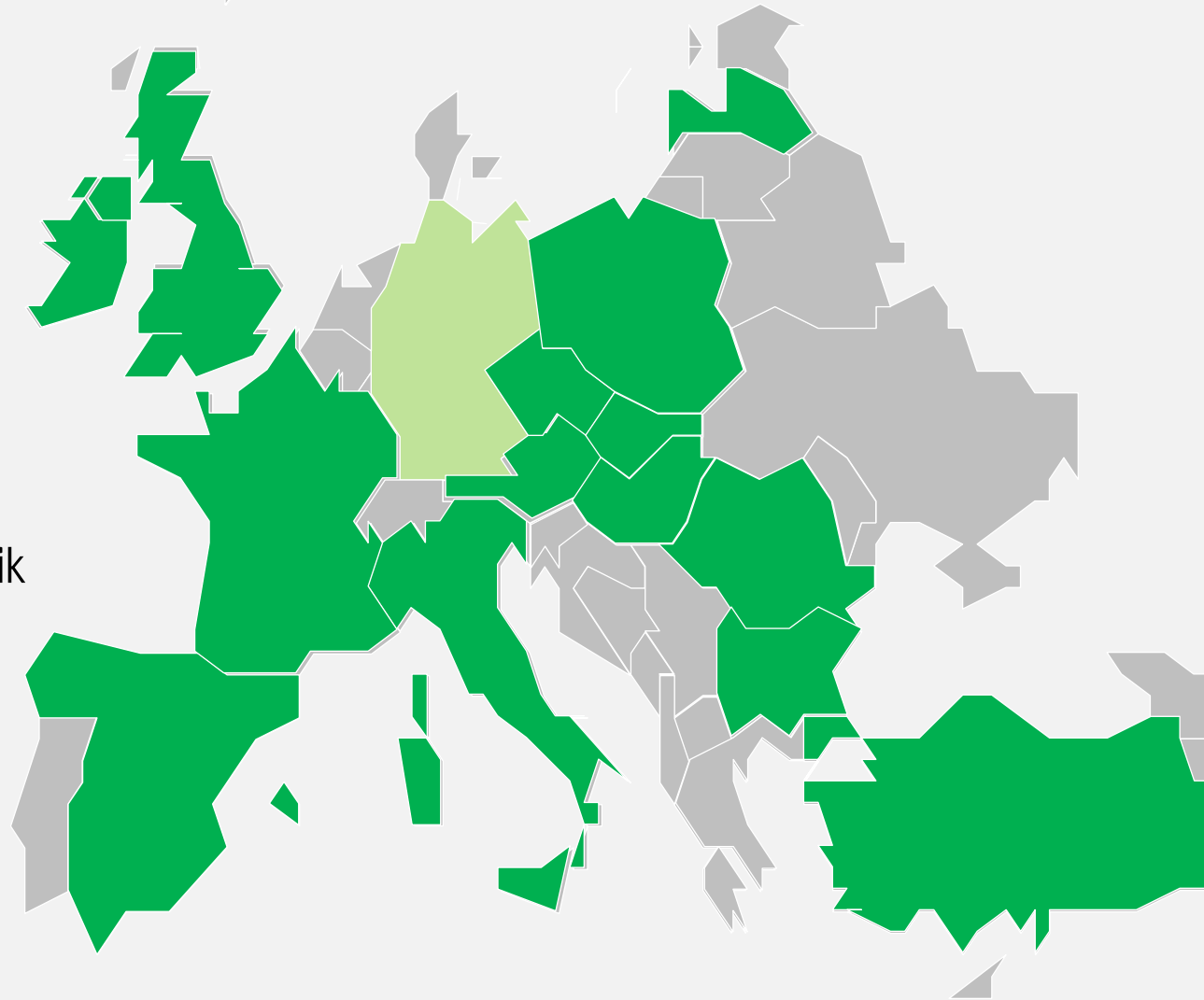
Packungsgröße: max. 20 Tabletten

Vorgehen bei akuter Rhinosinusitis nach europäischer Leitlinie (EP³OS)



OTC-Status der Kombination Ibuprofen/Pseudoephedrin in Europa und angrenzenden Staaten

- Österreich
- Großbritannien
- Frankreich
- Italien
- Spanien
- Ungarn
- Polen
- Tschechische Republik
- Slowakei
- Slowenien
- Rumänien
- Lettland
- Bulgarien
- Irland
- Türkei



OTC-Staaten

Erfahrungen in der Selbstmedikation mit der Kombination Ibuprofen/Pseudoephedrin in Europa

Europa

Abverkaufszahlen³ 2009-2011: > 500 Millionen Einzeldosen

WHO-Datenbank-Abfrage und Periodic Safety Update Reports (PSURs) bestätigen **positive Nutzen-Risiko-Relation**

- große therapeutische Relevanz
- großer Erfahrungsschatz in der Selbstmedikation

Erfahrungen in der Selbstmedikation mit der Kombination Ibuprofen/Pseudoephedrin

Deutschland

Kombinationsprodukt Ibu/PSE: Spalt® dual seit 14.12.2005 zugelassen

Vergleichbares Produkt ASS/PSE: Aspirin® complex seit August 2002 zugelassen

Abverkaufszahlen 2003-2011: **> 450 Millionen Einzeldosen**

- umfangreiche Erfahrungen im OTC Bereich
- verantwortungsvoller Umgang (Gessner 2010)

Ibuprofen

- Potentes NSAID, COX-Hemmer (Vane 1971; Abramson 1989; Vane 1994; Tegeder 2001)
- Signifikante Schmerzreduktion
- Signifikante Fiebersenkung

→ gutes Sicherheitsprofil → OTC-Substanz: max. 1200 mg Tagesdosis

→ Leitlinien-Empfehlung bei "discomfort" und "pain" (z. B. EP³OS 2012)

Pseudoephedrin

- **Potentes orales Dekongestivum** (Bye 1980; Sperber 1989; Greene 1995; Thoden 1996; Jawad 1998; Taverner 1999; Eccles 2005; Latte 2007; Cochrane Review Taverner 2007)
- **orale und topische Dekongestiva: gleichwertig** (Cochrane Review Taverner 2007, AHRQ 2011, EP³OS 2012)
- **Empfehlung für die Selbstmedikation: oral Pseudoephedrin, nasal z.B. Oxymetazolin** (AHRQ 2011, Home Self-Care; EP³OS 2012, Primary Care)

- **keine „Rhinitis medicamentosa“ und kein Rebound** (Arroll 2010, Graf 1999, Fokkens 2007)
- **Abschwellung topisch unzugänglicher Schleimhäute der Nasennebenhöhlen** (Beutler, 1992)

→ gutes Sicherheitsprofil → OTC-Substanz bis max. 720mg/Packung

→ großer Erfahrungsschatz im Bereich der Selbstmedikation

Zusammenfassung aus Expertengutachten

Prof. Eccles, Common Cold Center Cardiff University

Principle Investigator >100 Rhinosinusitis-Studien

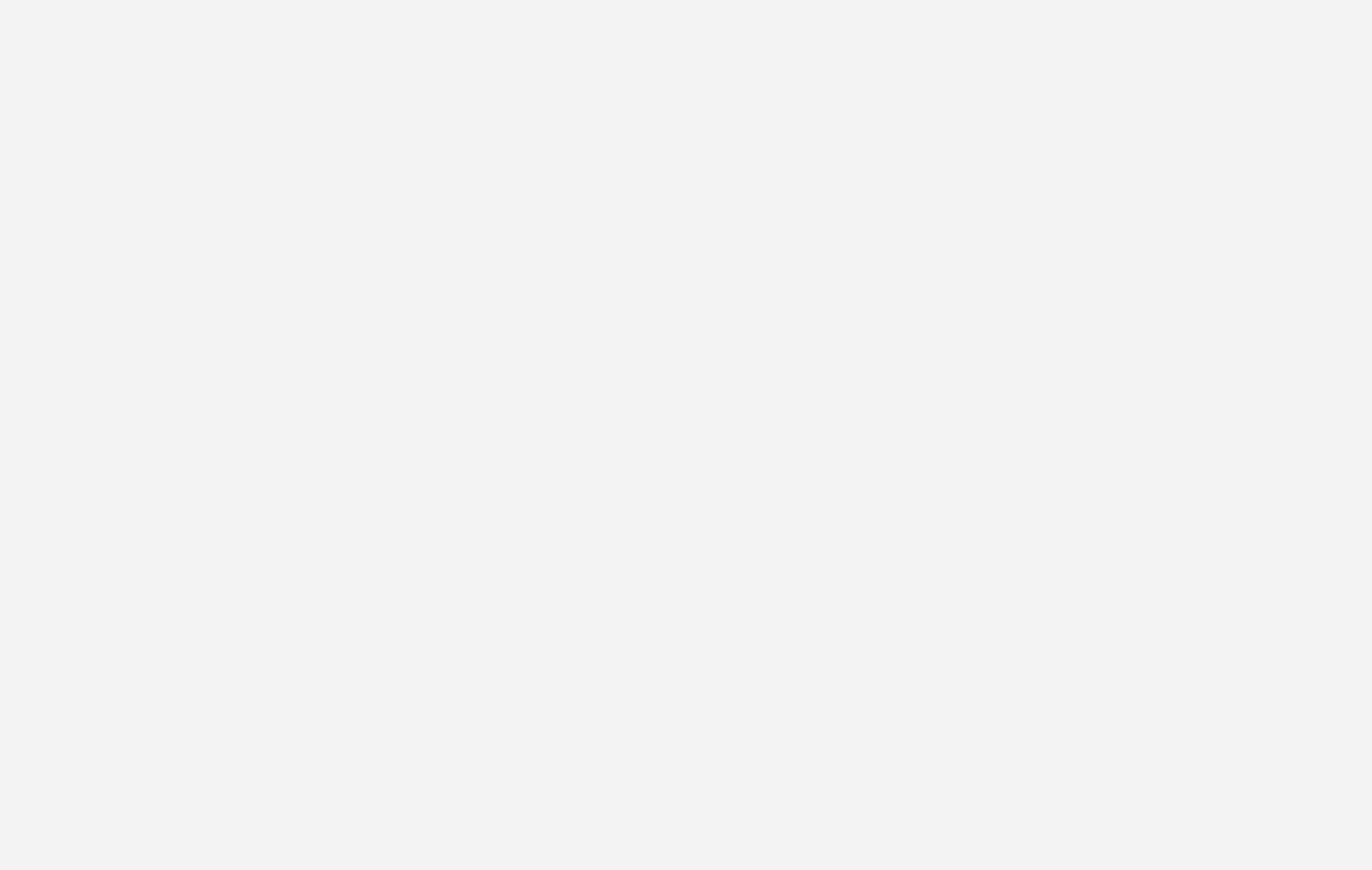
- Eigendiagnose ist ärztlicher Vorgehensweise gleichwertig
- Ibuprofen und Pseudoephedrin – sicher und effektiv zur Behandlungen der Symptome
- Kombination birgt keine größere Gefahr als Monopräparate

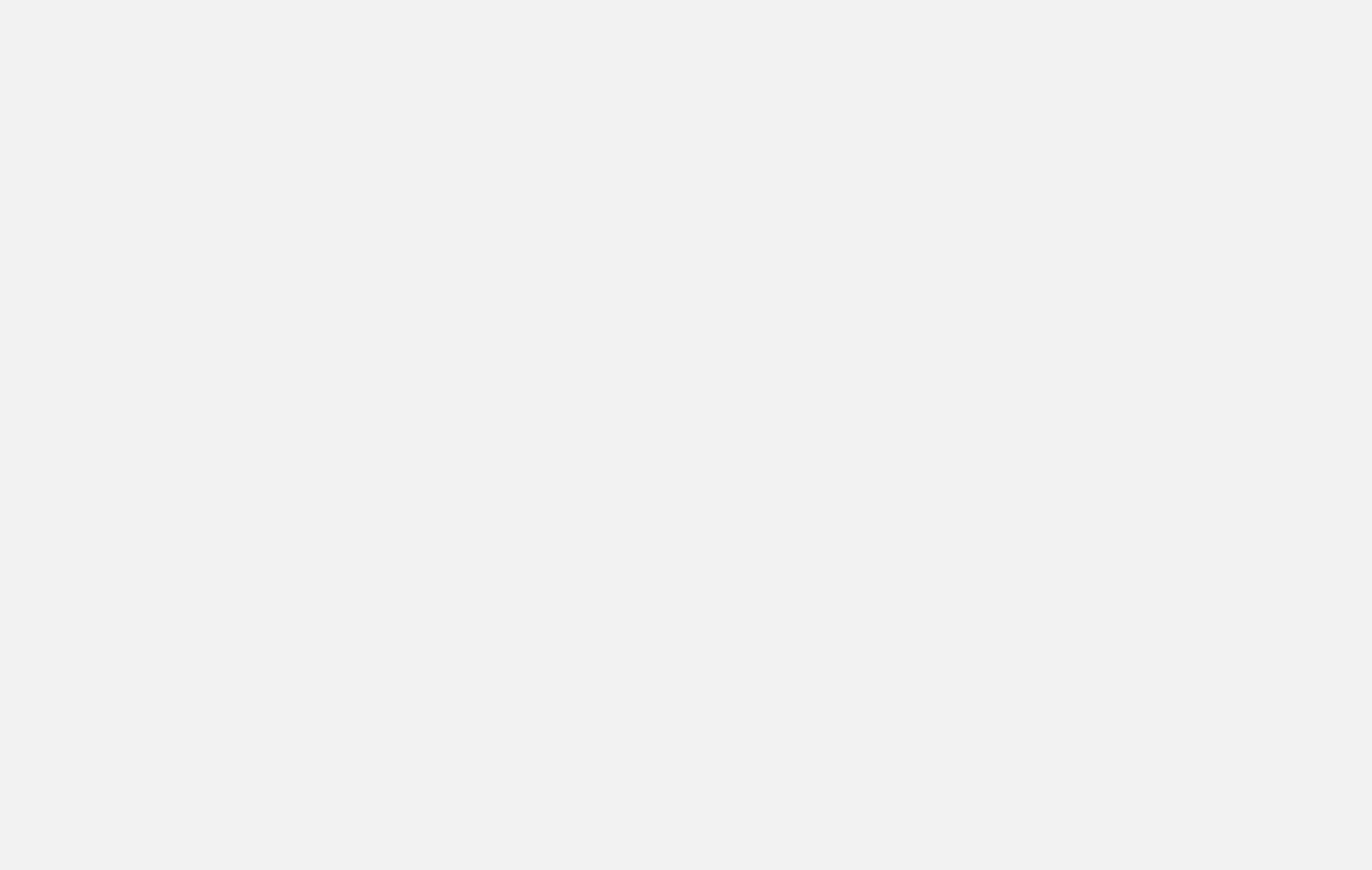
Prof. Bachert, HNO-Universitätsklinik Gent

Autor EP³OS und AWMF-Leitlinie

- Empfehlung: Analgetikum, Dekongestivum, Kochsalzspülung
- Topische und systemische Dekongestiva gleichwertig
- Vorteile der systemischen Gabe: kein Rebound, Abschwellung topisch unzugänglicher Schleimhäute

Back-Up





Akute Rhinitis: Hyperplasie der Nasenmuscheln

Nasenseptumdeviation: ca. 30% der Gesamtbevölkerung

Klinische Studien mit der Kombination Ibuprofen / Pseudoephedrin

- **Sperber 1989; Greene 1995; Thoden 1996**
 - 812 Patienten erhielten Pseudoephedrin mono oder in Kombination
 - 502 Patienten erhielten die Kombination Ibuprofen / Pseudoephedrin
 - 249 Patienten erhielten Placebo
- signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo
- keine Hinweise darauf, dass sich das Sicherheitsprofil der Einzelsubstanzen von dem des Kombinationsprodukts unterscheidet

Keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Pseudoephedrin

Ibuprofen (Ibu)

Parameters	Untransformed data (SD)	
	200 mg Ibu / 30 mg PSE	200 mg Ibu
AUC _(0-t) (mcg. h/mL)	58.037 (11.0408)	60.544 (8.6760)
AUC _(0-∞) (mcg. h/mL)	60.762 (10.9719)	63.711 (9.2920)
C _{max} (mcg/mL)	17.679 (4.9248)	18.595 (4.0696)
t _{max} (h)*	1.423 (1.0532)	1.277 (0.7118)

	90% CI of Treatment Comparisons transformed data
AUC _(0-∞) Ratio	95.37 (91.57 – 97.85)
C _{max} Ratio	95.07 (81.03 – 108.10)

Pseudoephedrine (PSE)

Parameters	Untransformed data (SD)	
	200 mg Ibu / 30 mg PSE	30 mg PSE
AUC _(0-t) (ng. h/mL)	909.099 (242.6263)	891.113 (307.0542)
AUC _(0-∞) (ng. h/mL)	937.493 (243.0388)	916.655 (313.0922)
C _{max} (ng/mL)	99.306 (21.2827)	100.602 (21.2337)
t _{max} (h)*	1.951 (0.6183)	1.893 (0.8837)

	90% CI of Treatment Comparisons transformed data
AUC _(0-∞) Ratio	102.27 (97.94 – 111.28)
C _{max} Ratio	98.71 (92.41 – 106.87)

Keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Pseudoephedrin

- unterschiedlicher Wirkmechanismus
 - fehlende kompetitive Stoffwechselwege
 - keine additiven, synergistischen oder potenzierenden Effekte
- unveränderte Sicherheitsspanne der einzelnen Wirkstoffe der fixen Kombination

Inverkehrbringen der Kombination in europäischen OTC-Ländern

Land	Datum des Inverkehrbringens
Großbritannien	31.07.1994
Frankreich	31.08.1992
Italien	30.09.1999
Irland	30.09.1994
Polen	30.09.1998
Tschechische Republik	31.12.1996
Rumänien	31.08.2005
Slowakei	31.07.1997
Bulgarien	29.02.2004
Ungarn	30.04.2004

OTC-Erfahrung in Deutschland

AWB mit der Kombination ASS / Pseudoephedrin

- Einnahmemuster zeigt einen verantwortungsvollen Umgang:
- 97% der Patienten nehmen 1 -2 Einzeldosen (44% → 1 und 53% → 2)
- 89% der Patienten therapieren 3 Tage (Ø 2,5 Tage)
- Ø 7,4 Einzeldosen während des Krankheitsverlaufes (3X2 Einzeldosen /d möglich)

Unrentabilität der PSE-Isolation aus Arzneimitteln

PSE Isolierung aus Arzneimitteln ist unattraktiv!

	Aspirin Complex	Rhinopront Kombi	Reactine Duo	PSE Internet-Angebote
Größte Packung	20 Beutel	20 Tabletten	20 Retardtabl.	Bulk Ware ab 100 g
Preis	14.22 €	5.90 €	15.85 €	400 € pro kg
PSE-Gehalt / Packung	600 mg	1200 mg	3360 mg	---
Kosten pro Gramm PSE	23.70 €	4.92 €	4.72 €	0.40 €

Referenzen

- Abourashed EA, El-Alfy AT, Khan IA, Walker L. Ephedra in perspective – a current review. *Phytother Res* 2003; 17:703-12.
- Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32 (1):1-9.
- AHRQ 2011. Agency of Healthcare Research and Quality
- Aroll B. Common cold. *Clinical Evidence* 2011; 03:1510.
- AWMF 2011. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Stand: 03/2011.
- Barrett B, Locken K, Maberry R, et al. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS): a new research instrument assessing the common cold. *J Fam Pract.* 2002; 51:265.
- Beutler M. Schnupfenbehandlung. *Pharma-kritik.* 1992; 14 (20).
- Bye CE, Cooper J, Empey DW, Fowle AS, Hughes DT, Letley E et al. Effects of pseudoephedrine and triprolidine, alone and in combination, on symptoms of the common cold. *Br Med J* 1980 Jul 19; 281 (6234): 189-90.
- DEGAM 2008. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Stand: 02/2008.
- Eccles R, Jawad MS, Jawad SS, Angello JT, Druce HM. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. *AM J Rhinol* 2005 Jan-Feb; 19(1):25-31.
- EP³OS 2007. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; 45;(20):1-136.
- EP³OS 2012. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1):1-12.

Referenzen

- Gessner U, Petersen-Braun M. AWB Aspirin Complex. Bewährt gegen Halsweh, Schnupfen und erkältungsbedingte Schmerzen. Pharm Ztg 2005;150(38):35 – 40.
- Gessner U, Petersen-Braun, M. Kombination aus ASS und Pseudoephedrin positiv. Deutsche Apotheker Zeitung. 150. Jahrgang. 29. April 2010; 17:119-122.
- Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 Oct;125(10):1128-32.
- Greene JJ, Thoden WR, Schachtel B P. Efficacy of ibuprofen with pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion. Journal of Clinical Pharmacology 1995; 35: 929.
- Grunthal S, Gessner U. Symptomatische Therapie von Erkältungskrankheiten mit Kombinationspräparaten. Pharm Ztg. 2008; 153 (4): 230-237.
- Jawad SSM, Eccles R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. Rhinology. 1998; 26:73-76.
- Jutel A. Self-Diagnosis: A discursive Systematic Review of the Medical Literature. Journal of Participatory Medicine. 2010; 2:e8.
- Latte J, Taverner D. Clinical trial of 3 days of treatment with oral pseudoephedrine for the common cold in the southern hemisphere. Am J Rhinol 2007 Jul-Aug; 21 (4): 452-5.
- Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. Mayo Clin Proc. 2011 May; 86 (5): 427-43. Epub 2011 Apr 13. Review.

Referenzen

- Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG. Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull N Y Acad Med* 1989 Jan; 65 (1): 145-60.
- Taverner D, Danz C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999 Feb; 24 (1): 47-51.
- Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1):CD001953.
- Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J* 2001; 15:2057-72.
- Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP. Efficacy of ibuprofen with pseudoephedrine in upper respiratory tract infection: a double-blind, multiple-dose, actual-use trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1996 Feb 1; 59: 132. Meeting Info: Annual Meeting of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology (52nd: March 1996: New Orleans, USA).
- UKPAR Orbifen 2007. MHRA. UK Public Assessment Report. Orbifen Cold & Flu Oral Suspension. PL 17862/0004. Erteilung der Zulassung August 2007.
- Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994 Jan 20; 367 (6460): 215-6.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231 (25):232-5.