

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die fixe Kombination (FDC) aus 500 mg Paracetamol und 200 mg Ibuprofen gemäß § 48 und § 53 AMG

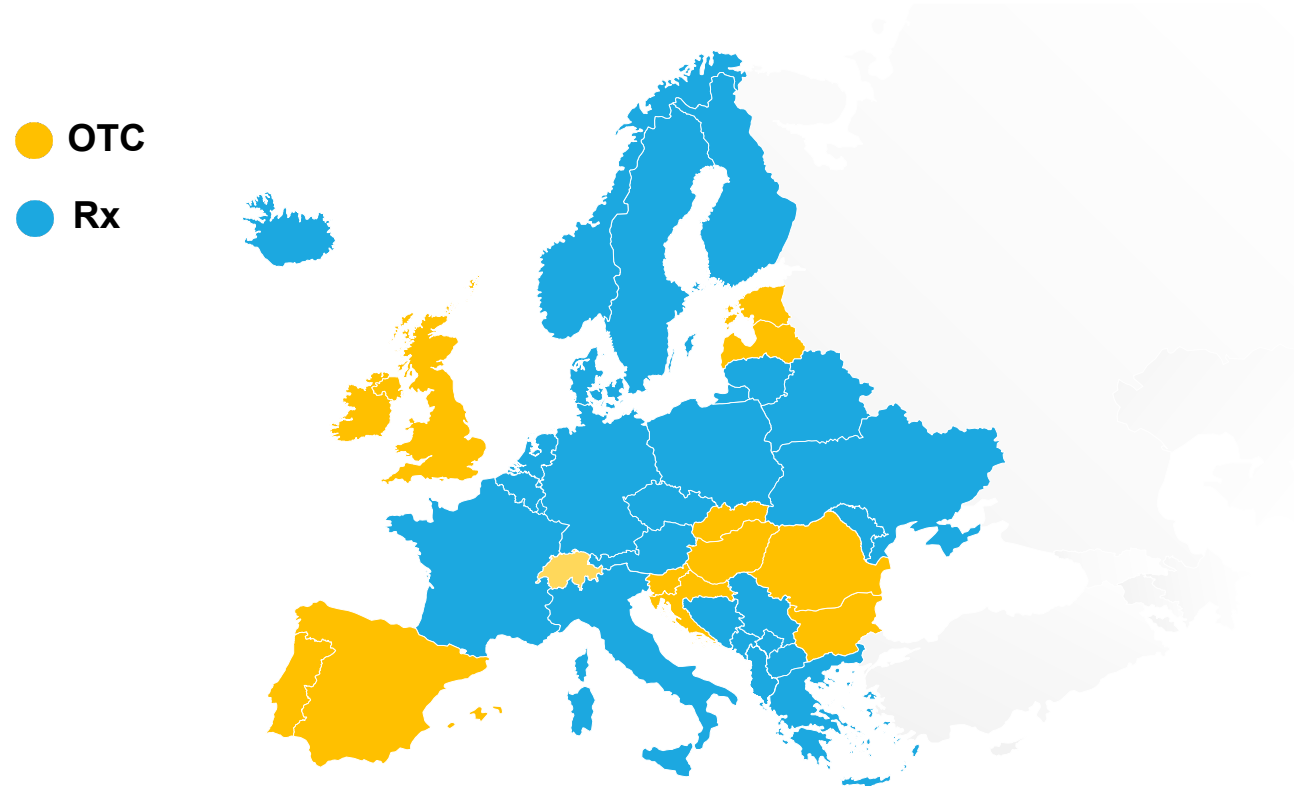
Sachverständigenausschuss 13.07.2021

Fixe Kombination (FDC) aus Paracetamol/Ibuprofen 500mg/200mg

- Indiziert zur oralen symptomatischen Kurzzeitbehandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen bei Erwachsenen ab 18 Jahren.¹
- Dosierung: 1 - 2 Tabletten alle sechs Stunden bis zu 6 Tabletten in 24 Stunden (maximale Tagesdosis: 3000 mg Paracetamol/1200 mg Ibuprofen).¹
- Die Wirkstoffe sind wohlbekannt, gut verträglich und langjährig etabliert.
- lange bestehende klinische Anwendung der Einzelwirkstoffe (Therapieerfahrung seit über 50 Jahren ^{2,3}) als auch der freien und fixen Kombination.

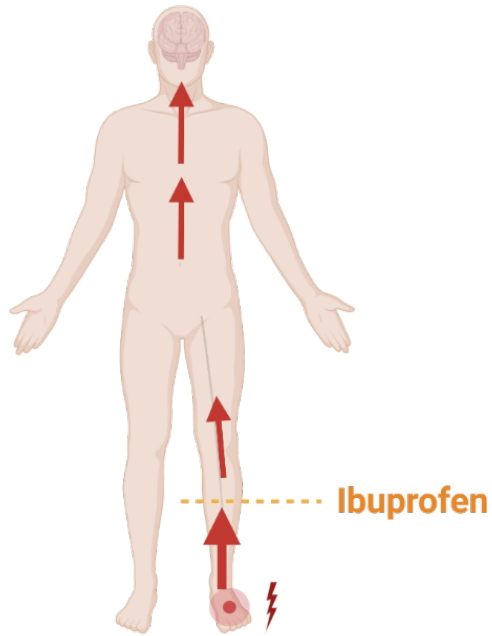
Fixe Kombination (FDC) aus Paracetamol/Ibuprofen 500mg/200mg

In 13 europäischen Ländern* hat die Kombination mit Einschränkungen (z.B. begrenzte Packungsgröße in Spanien) bereits OTC-Status.

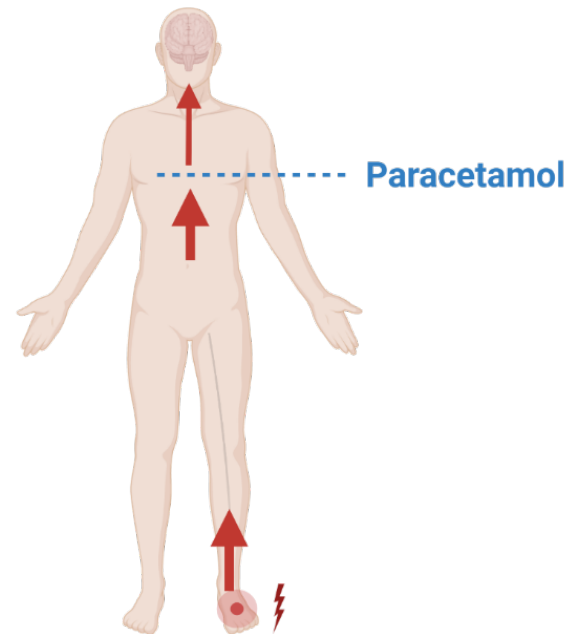


Vorteile der Fixen Kombination (FDC) aus Paracetamol/Ibuprofen

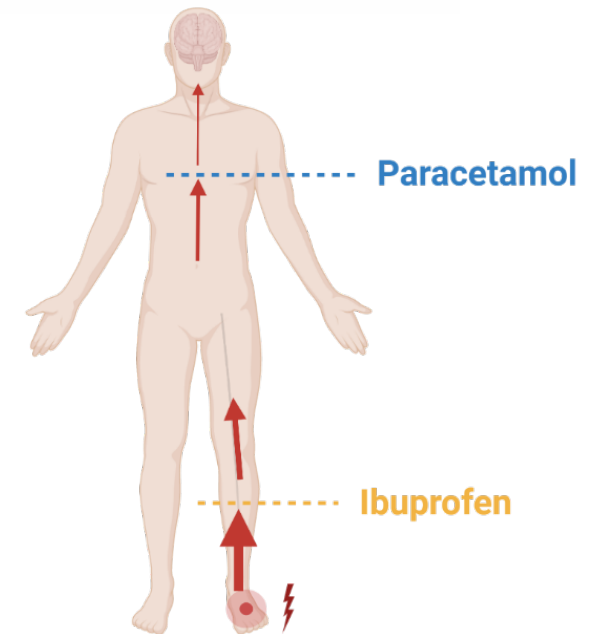
Periphere Ebene



Zentrale Ebene



Überadditiver Effekt
der Kombination





Vorteile der Fixen Kombination (FDC) aus Paracetamol/Ibuprofen

Wirkung



Anwendung



Sicherheit

Unbedenklichkeit und Vorteile der Fixen Kombination (FDC)

Wirkung

- Wirkstoffe **wohlbekannt**, gut verträglich und langjährig etabliert
- Indikation „Schmerz“ seit Jahren **wichtigste OTC-Indikation**
- Therapieerfahrung der Einzelwirkstoffe > **50 Jahre** ^{2,3}
- **Ergänzender Wirkmechanismus**: früher Wirkungseintritt durch Paracetamol und verlängerte Wirkung durch Ibuprofen ⁴
- Im zugelassenen Anwendungsgebiet ist die **Kombination den Monokomponenten überlegen** ⁵
- **vergleichbare Schmerzlinderung** wie **niedrig dosierte Opiode** ⁶

2. Brufen zugelassen in UK seit 1969, Rainsford. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety Inflammopharmacology volume 17, pages 275–342 (2009)

3. Panadol zugelassen in UK seit 1955; GlaxoSmithKline | Panadol 50 Years

4. Tanner et al.. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. BMC Clin Pharmacol. 2010; 10: 10..; Fachinformation ben-u-ron 500 mg; Fachinformation Aktren

5. Merry et al. 2010; Aitken et al. 2019; Derry et al. 2013; Daniels et al. 2019; De Vries et al. 2010; Miranda et al. 2005; Bailey et al. 2013; Daniels et al. 2019; Mehlisch et al. 2010 a+b; Morre at l. 2011

6. Weinheimer et al. 2019; Chang et al. 2019

Unbedenklichkeit und Vorteile der Fixen Kombination (FDC)

Anwendung

- **Erheblicher Nutzen** einer Verfügbarkeit eines OTC-Produkts mit einem **angemessenen**
- **Sicherheitsprofil** ⁷ für die breite Masse der Patienten hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit
 - durch die Selbstmedikation Beitrag zum **signifikanten Entlastungseffekt der GKV**
- **Einfache Handhabung** der fixen Kombination für den Patienten.
- **Vermeidung von Dosierungsfehlern** wie sie bei Einnahme einer freien Kombination vorkommen können.

Unbedenklichkeit und Vorteile der Fixen Kombination (FDC)

Sicherheit

- **Kurzzeitbehandlung bis max. 3 Tage** ¹
- Dosierung: 1 - 2 Tabletten alle sechs Stunden bis zu 6 Tabletten in 24 Stunden (maximale
- Tagesdosis: 3000 mg Paracetamol/1200 mg Ibuprofen) ¹
- Indiziert für Erwachsene **ab 18 Jahren** ¹
- **Sicherheitsprofil** vergleichbar mit dem der **Einzelsubstanzen** ⁷

Unbedenklichkeit und Vorteile der Fixen Kombination (FDC)

Sicherheit

- **Daten zur Unbedenklichkeit** decken eine Dosis von 500 mg - 1.000 mg Paracetamol in
- Kombination mit 200 mg - 400 mg Ibuprofen ab ⁸
- **kein erhöhtes Missbrauchsrisiko** ⁹
- **Überdosierungsrisiko gering** (akute Intoxikation – IBU: ab 400 mg/kgKG ¹⁰; Paracetamol: ab 150 mg/kgKG ¹¹)

8. OTC-Gutachten, [REDACTED]

9. Leitfaden für die ärztliche Praxis „Medikamente - schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit“ (Bundesärztekammer)

10. Hunter et al. 2011; McElwee et al. 1990; Hall et al. 1986;

11. DAZ 28/2016; DAZ 44/2008

Zusammenfassung

- Die Entnahme aus der Verschreibungspflicht ist in Übereinstimmung mit den Kriterien der OTC Switch-Guideline aus folgenden Gründen gerechtfertigt:
 - Die Sicherheit der FDC ist auf Basis sowohl der langjährigen Anwendung der Einzelsubstanzen als auch der freien und fixen Kombination gut belegt.
 - Die Wirkstoffe sind langjährig bekannt und besitzen ein sehr gutes Sicherheitsprofil.
 - Die FDC ist bereits in 13 europäischen Ländern als nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel erhältlich. Aus diesen Ländern liegen keine Berichte zu Risiken für Patienten vor.

Änderung der AMVV

Der Antragsteller schließt sich dem Vorschlag des BfArM zur Anpassung der Anlage 1 der AMVV an:

Ibuprofen:

– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1200 mg) in Kombination mit Paracetamol (in maximaler Einzeldosis von 500 mg und maximaler Tagesdosis von 3000 mg) und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g Ibuprofen und bis zu 10 g Paracetamol je Packung für die kurzzeitige symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen –

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Literaturverzeichnis

- SmPC Paracetamol/Ibuprofen-ratiopharm 500 mg/200 mg Filmtabletten
- Rainsford. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety *Inflammopharmacology* volume 17, pages 275–342 (2009)
- Tanner et.al.. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol.* 2010; 10: 10..; Fachinformation ben-u-ron 500 mg; Fachinformation Aktren.
- Merry, A. F., et al. "Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial." *British journal of anaesthesia* 104.1 80-88. (2010);
- Aitken P. et al. An integrated safety analysis of combined acetaminophen and ibuprofen (Maxigesic ® /Combogesic®) in adults. *J Pain Res.*;12:621-634. (2019);
- Derry C. et al. "Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6 (2013);
- Daniels S. et al. "A randomised, five-parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain." *PAIN®* 152.3 632-642. (2011);
- De Vries F., et al., 2010. Concomitant use of Ibuprofen and Paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *Br. J.Clin-Pharmacol.* Sep; 70 (3):429-438;
- Bailey E. et al. "Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (2013).
- Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain.* 2006 Mar;121(1-2):22-8.
- Mehlich D. et al. A single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study. *Clin Ther.* 32(6):1033-49.(2010);
- Mehlich D. Comparison of the analgesic efficacy of concurrent ibuprofen and paracetamol with ibuprofen or paracetamol alone in the management of moderate to severe acute postoperative dental pain in adolescents and adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, two-center, modified factorial study. *Clin Ther.* 32(5):882-95. (2010);
- Moore A. et al. "Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9 (2011).
- Weinheimer K. et al. A Prospective, Randomized, Double-Blinded Controlled Trial Comparing Ibuprofen and Acetaminophen Versus Hydrocodone and Acetaminophen for Soft Tissue Hand Procedures. *J. Hand. Surg. Am.* ;44(5):387-393 (2019);
- Chang K. et al. Effect of a Single Dose of Oral Opioid and Nonopioid Analgesics on Acute Extremity Pain in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.*;318(17):1661–166
- Haag, G. et al. Prophylaxe und Therapie des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. *Schmerz* 1999;13:52–5; *DAZ* 2015, Nr. 33, S. 32
- Leitfaden für die ärztliche Praxis „Medikamente - schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit" (Bundesärztekammer)
- Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. 2011; Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, et al. Ibuprofen overdose: 126 cases. 1986; McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE. A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: complications are rare and routine serum levels not warranted. 1990;
- *DAZ* 2016, Nr. 28, S. 36;
- *DAZ* 2008, Nr. 44, S. 46,