



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

# Zubereitungen aus Ibuprofen und Paracetamol

Sachverständigen-Ausschuss für  
Verschreibungspflicht  
13. Juli 2021



# Antrag

- **Antrag auf Entlassung** aus der Verschreibungspflicht für Paracetamol-Ibuprofen-haltige Kombinationsarzneimittel zur oralen Anwendung zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen
- [REDACTED]

# Wirkstoffe und deren pharmakologische Wirkung I



- Paracetamol: Derivat des para-Aminophenols mit antipyretischer und analgetischer Wirkung, aber fast ohne entzündungshemmende Wirkung
  - durch geringere Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX-1 und COX-2) geringeres Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, keine blutgerinnungshemmende Wirkung
  - max. Plasmaspiegel bei oraler Einnahme nach 30 bis 60 min, Wirkdauer ca. 4 bis 6 h
- Ibuprofen: Propionsäurederivat, das zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) gehört und antipyretisch, analgetisch und antiphlogistisch wirkt
  - hemmt nicht-selektiv die Cyclooxygenasen 1 und 2 und vermindert die Prostaglandinsynthese
  - Hemmung der ADP- und kollageninduzierten Plättchenaggregation und damit der Blutgerinnung
  - maximale Plasmaspiegel 1-2 h nach oraler Aufnahme

# Wirkstoffe und deren pharmakologische Wirkung II

- Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen:
  - unterschiedliche Angriffspunkte und Wirkmechanismen der Wirkstoffe – ausgeprägtere Analgesie im Vergleich zu den Monotherapien möglich
  - fehlende antiphlogistische Wirkung von Paracetamol wird durch Ibuprofen kompensiert

# Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

**3 oral einzunehmende Kombinationsarzneimittel mit Paracetamol und Ibuprofen** derzeit verschreibungspflichtig in Deutschland zugelassen:

-   
Paracetamol/Ibuprofen-ratiopharm 500 mg / 200 mg Filmtabletten; wird bislang nicht vermarktet
- zwei weitere AM mit 500 mg Paracetamol / 150 mg Ibuprofen pro Filmtablette
- **Indikation der 3 AM:** kurzzeitige symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen
- **Anwendungsdauer:** maximal 3 Tage
- **Altersbegrenzung:** bei Erwachsenen ab 18 Jahren
- **Exposition in Deutschland (Antragstellerangaben):** seit Dezember 2019 insgesamt  Tabletten 500 mg Paracetamol / 150 mg Ibuprofen

# Positionsformulierungen für die Einzelsubstanzen in der AMVV (Auszug)

- **Paracetamol** (oral)

– ausgenommen Humanarzneimittel zur

- a) oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung

- **Ibuprofen** (oral, Analgesie)

– ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –

– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Coffein (in maximaler Einzeldosis von 100 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 300 mg), zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen –

# Weitere regulatorische Aspekte

## **Verschreibungsfrei erhältliche Kombinationsarzneimittel in Deutschland:**

- Paracetamol mit Acetylsalicylsäure und/oder Coffein (Indikation Analgesie)
- Ibuprofen mit Coffein (Indikation Analgesie)
- Ibuprofen mit Pseudoephedrinhydrochlorid (Indikation Rhinosinusitis)

Verschreibungsfrei erhältliche Paracetamol-/Ibuprofen-Kombinationsarzneimittel in **europäischen Ländern**: Bulgarien, Kroatien, Estland, Ungarn, Irland, Lettland, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Spanien und Großbritannien

**Absatzzahlen** (Antragstellerangaben) von verschreibungsfrei und verschreibungspflichtigen Paracetamol/Ibuprofen-Kombinationsarzneimitteln in Deutschland, Bulgarien, Finnland, Irland, Italien, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, Großbritannien und Ukraine: ca. 270 Mill. Tabletten im Zeitraum des 4. Quartals 2008 bis zum 3. Quartal 2020

# Nebenwirkungen und Risiken I

## **Nebenwirkungen von Ibuprofen als Monoarzneimittel (FI Aktren):**

- am häufigsten den Verdauungstrakt betreffend (Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, peptische Ulzera, Blutungen)
- Antragsteller weist neben der gastrointestinalen Toxizität auf kardio- und zerebrovaskuläre Toxizität (arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall), Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (Analgetika-induzierter Kopfschmerz) hin



# Nebenwirkungen und Risiken II

## **Nebenwirkungen von Paracetamol als Monoarzneimittel (FI ben-u-ron® 500 mg Tabletten):**

- Leber- und Gallenerkrankungen: Selten: Anstieg der Lebertransaminasen
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose
- Erkrankungen des Immunsystems: Sehr selten: bei prädisponierten Personen zum Bronchospasmus (Analgetika-Asthma)
- Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock

## **Nebenwirkungen des Kombinations-AMs ergeben sich aus den NW-Spektren der Einzelsubstanzen**

# Nebenwirkungen und Risiken III – Daten der EudraVigilance Datenbank

- **Recherche des Antragstellers:**
  - 38 Verdachtsmeldungen zu Nebenwirkungen unter Ibuprofen-/Paracetamol-Einnahme aus dem Europäischen Wirtschaftsraum
  - vorwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen und Nebenwirkungen in Verbindung mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- **BfArM-Recherche (Stand 23. März 2021):**
  - 6 Nebenwirkungsmeldungen unter Ibuprofen-/Paracetamol-Einnahme aus Deutschland
    - davon 4 nicht schwerwiegende Fälle zu abdominalen Beschwerden, Kopfschmerz, Erbrechen und Arzneimittelunwirksamkeit und 2 Fälle zu Suizidversuch und Medikationsfehler

# Diskussion I

## **Vom Antragsteller initial vorgeschlagene Positionsformulierung:**

„Paracetamol und Ibuprofen-haltige Kombinationsarzneimittel

- ausgenommen zur oralen Anwendung für die symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen bei Erwachsenen in einer Gesamtwirkstoffmenge von insgesamt bis zu 4 g Ibuprofen und 10 g Paracetamol pro Packung und in einer Konzentration bis zu 400 mg Ibuprofen je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg Ibuprofen und 3 000 mg Paracetamol bei einer maximalen Anwendungsdauer von 3 Tagen.“

## **Diesem Vorschlag kann aus Sicht des BfArM nicht zugestimmt werden:**

- weil nicht 400 mg Ibuprofen, sondern nur 200 mg und 150 mg Ibuprofen pro abgeteilter Form eines Kombinationsarzneimittel in Deutschland durch bestehende Zulassungen abgedeckt sind
- weil keine separate Positionsformulierung für die Kombination in die AMVV aufgenommen, sondern die vorhandene Position zu Ibuprofen ergänzt werden soll
- weil die Nennung der Altersbegrenzung nicht erforderlich scheint, da die entsprechenden Kombinationsarzneimittel ausschließlich ab 18 Jahren zugelassen

# Diskussion II

Das BfArM schlägt folgende Ergänzung der Positionsformulierung zu Ibuprofen in der Liste 1 der AMVV vor (Antragsteller stimmt dieser zu):

**„Ibuprofen:**

**– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1 200 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 –“**

Daraus ergibt sich:

- Freistellung von maximal 10 g Paracetamol pro Packung wie bereits in der AMVV festgelegt
- Begrenzung auf 20 Tabletten pro Packung bei einer Paracetamol-Einzeldosis von 500 mg (Packungsmenge 10 g) und Ibuprofen-Einzeldosis von 200 mg (Packungsmenge 4 g)

# Diskussion III

- **in klinischen Studien wurde eine (geringfügig) schnellere Analgesie und eine effektivere Schmerzlinderung der Kombination im Vergleich zur Anwendung der Monosubstanzen (400 mg Ibuprofen, 500 bzw. 1000 mg Paracetamol) gesehen (Fachinformation Paracetamol/Ibuprofen-ratiopharm 500 mg/200 mg Filmtabletten)**
- **bei Anwendung von Paracetamol-Ibuprofen-Kombinationsarzneimitteln scheinen die Risiken die der bereits in gleicher Indikation verschreibungsfrei erhältlichen Kombination aus 250 mg Acetylsalicylsäure, 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein nicht zu übertreffen**
- **die in der EudraVigilance-Datenbank dokumentierten Nebenwirkungen sind in der Regel nicht schwerwiegend und reversibel**
- **die Indikation ist im Bereich der Selbstmedikation etabliert**

# Fazit

- Die symptomatische Behandlung von **leichten bis mäßig starken Schmerzen** im Rahmen der **Selbstmedikation** ist in Deutschland für die **Monosubstanzen Paracetamol und Ibuprofen seit langem etabliert**
- **Kombinationsarzneimittel mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein** sowie mit **Ibuprofen und Coffein** sind in dieser Indikation **verschreibungsfrei** erhältlich
- Es liegen **keine Erkenntnisse** darüber vor, dass die **Kombination aus den Wirkstoffen Paracetamol und Ibuprofen weitere Nebenwirkungen bedingen würde**, die über die bereits bekannten Nebenwirkungsspektren der Einzelsubstanzen hinausgehen

# Vorgeschlagene Positionsformulierung

## **Ibuprofen**

- ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1 200 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 -

## **Paracetamol**

- ausgenommen Humanarzneimittel zur

...

c) oralen Anwendung in Kombinationen mit Ibuprofen