



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Zubereitung aus Ibuprofen und Coffein

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
27. Juni 2017

Antrag

Kombination aus Ibuprofen und Coffein – Entlassung aus der Verschreibungspflicht und Ergänzung der Position zu Ibuprofen wie folgt:

„Ibuprofen

- ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1.200 mg) in Zubereitungen, denen als wirksamer Bestandteil dieser Stoff zusammen mit Coffein (in maximaler Einzeldosis von 100 mg und einer maximalen Tagesdosis von 300 mg) zugesetzt ist, zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen -“

Historie

- Antrag war bereits 2016 gestellt und auf der 77. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses am 17. Januar 2017 beraten worden
- Antrag wurde mehrheitlich abgelehnt – Hauptgründe:
 - keine ausreichenden Erfahrungen mit der Kombination
 - Sicherheitsprofil unter Marktbedingungen nicht einschätzbar
- um diese Bedenken auszuräumen wurden mit dem jetzigen Antrag Daten zum OTC-Einsatz der Kombination aus anderen Ländern vorgelegt

Wirkstoffe und pharmakologische Wirkungen

- Ibuprofen
 - Propionsäurederivat, nicht-steroidales Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR, auch NSAID)
 - führt durch einen Eingriff in die Prostaglandinsynthese zu einer Entzündungshemmung

- Coffein
 - Xanthinderivat, wirkt vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren
 - leicht stimulierende Wirkung, vermindert Ermüdungserscheinungen
 - als adjuvantes Analgetikum eingesetzt

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsgrenzung in Deutschland I

- Ibuprofen
 - Therapie von Schmerzen, Entzündungen und Fieber
 - Monosubstanz zur oralen Anwendung in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form/einer Tagesdosis bis zu 1200 mg zur Anwendung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber von der Verschreibungspflicht ausgenommen
 - weitere Freistellungen bestehen für orale flüssige Zubereitungen, rektale Zubereitungen, Kombinationen mit Pseudoephedrin, Zubereitungen in der Indikation Migräne sowie Präparate zur äußeren Anwendung in einer Konzentration bis zu 5 %
 - Präparate mit höherer Wirkstoffkonzentration, weiteren Indikationen (z. B. rheumatoider Arthritis) oder Wirkstoffstoffkombinationen unterliegen der Verschreibungspflicht

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsgrenzung in Deutschland II

- Coffein – Monosubstanz
 - zur Behandlung von Ermüdungserscheinungen – verschreibungsfrei
 - zur Therapie der primären Apnoe bei Frühgeborenen – verschreibungspflichtig
- Coffein – Kombinationspräparate
 - traditionell angewendete Arzneimittel zur „Besserung des Allgemeinbefindens“ – verschreibungsfrei
 - Kombinationen mit den analgetischen Wirkstoffen Paracetamol und Acetylsalicylsäure (teilweise in Kombination mit weiteren Wirkstoffen z. B. Paracetamol/Codein/Coffein) – Präparate sind von der Verschreibungspflicht ausgenommen, sofern der analgetische Wirkstoff 0,5 g in der Einzeldosis und 10 g je Packung nicht überschreitet

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsgrenzungen in Deutschland III

- Kombination Ibuprofen und Coffein
 - kurzzeitige Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen
 - derzeit nur ein Arzneimittel zugelassen
 - Zulassung im Rahmen eines dezentralen europäischen Verfahrens (DCP), Abschluss der nationalen Phase im Dezember 2016
 - derzeit verschreibungspflichtig, da die Kombination weder unter die für die Position Ibuprofen noch für die Position Coffein benannten Ausnahmetatbestände fällt

Nebenwirkungen und Risiken I

- Ibuprofen
 - gastrointestinale Störungen (z. B. Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Ulzera)
 - zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Schlaflosigkeit
 - Überempfindlichkeitsreaktionen
- Coffein
 - Schlaflosigkeit und innere Unruhe, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden, bei höherer Dosierung Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Tremor
 - Coffein besitzt ein schwaches Gewöhnungs- und Abhängigkeitspotential
- die Nebenwirkungen der Kombination ergeben sich prinzipiell aus den Nebenwirkungsspektren der Einzelsubstanzen

Nebenwirkungen und Risiken II

- Diskussion in der Vergangenheit:
 - Kombinationen von Schmerzmitteln mit psychotropen Substanzen wie Coffein steigern möglicherweise die Gesamteinnahme und damit die Nephrotoxizität
 - coffeinhaltige Kombinationsschmerzmittel können bei längerfristiger Einnahme Analgetika-Kopfschmerzen auslösen oder unterhalten
- gelegentliche Anwendung bei akuten Schmerzzuständen wurde dagegen als sicher eingestuft
- Ausschuss kam Ende der 80er Jahre zu der Auffassung, dass nicht belegt sei, dass Coffein in einer Kombination mit Analgetika ein spezifisches Risiko habe
 - bestimmte Analgetika-Coffein-Kombinationen wurden von der Verschreibungspflicht ausgenommen
 - Selbstverpflichtung der Industrie: Einstellung von Großpackungen

Daten aus anderen Ländern I

- **Europa:**

- Kombi ist nicht erhältlich

- **Japan:**

- verschiedene Kombi-Präparate seit den 1990er Jahren verfügbar

- 2009 – 2014 bezogen auf acht repräsentative Präparate circa 5,2 Milliarden Tabletten rezeptfrei abgegeben, darauf bezogen 111 UAW-Meldungen

- ABER: angeführte Präparate sind Arzneimittel, die

- pro abgeteilter Einheit maximal 150 mg Ibuprofen und maximal 80 mg Coffein und
- neben Ibuprofen weitere Kombinationspartner (z. B. Apronal, Paracetamol, Bromisoval) enthalten

Daten aus anderen Ländern II

▪ Südamerika:

- Argentinien, Kolumbien, Ecuador, Mexiko, Uruguay, Peru und Venezuela: Kombi stehe z. T. seit mehr als 10 Jahren zur Verfügung
- Ibuprofen/Coffein von bis zu 400/130 mg
- Abgabemengen nach Packungen für rezeptfreie Präparate:

Ibuprofen + Coffein	2011	2012	2013	2014	2015
Kolumbien	420.797	452.008	602.591	661.689	733.962
Mexiko	46.450	7.800	39	0	0
Peru	5.917	11.286	9.780	9.998	1.817
Gesamt	473.164	471.094	612.410	671.687	735.779

- keine weiterführende Daten oder Erläuterungen zur rezeptfreien Anwendung der Kombi in den betreffenden Ländern
- Antragsteller vermarktet in Kolumbien das rezeptfreie Präparat Calmidol, sicherheitsrelevante oder sonstige bedenkliche Daten zur rezeptfreien Anwendung lägen nicht vor

Diskussion I

- Kombinationsarzneimittel mit Coffein und den analgetischen Wirkstoffen Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind seit Jahrzehnten in Deutschland verschreibungsfrei verfügbar
- die Kombination Ibuprofen/Coffein wurde erstmalig Ende 2016 zugelassen
 - Erkenntnisse aus Deutschland unter Marktbedingungen liegen nicht vor
 - die Einzelsubstanzen sind jedoch seit Langem verschreibungsfrei erhältlich, zudem ist Coffein ein weit verbreitetes Genussmittel – ein paralleler Konsum der Substanzen in der Vergangenheit ist wahrscheinlich
- Freistellungsantrag für die Kombination bezieht sich auf
 - Ibuprofendosen, die in Monosubstanzen bereits verschreibungsfrei sind
 - Coffein in Dosen, die denen entsprechen, die in bereits verschreibungsfrei erhältlichen Analgetika-Coffein-Kombinationspräparaten mit Paracetamol und Acetylsalicylsäure enthalten sind

Diskussion II

- spezifische Risiken der fixen Kombination sind nach jetzigem Kenntnisstand nicht vorhanden und auch nicht zu erwarten
- der Antragsteller hat unter Berücksichtigung der Einwände des Sachverständigen-Ausschusses auf der 77. Sitzung Daten zum OTC-Einsatz der Kombi aus Ländern außerhalb Europas (Japan, südamerikanische Länder) vorgelegt
- Daten sind wenig geeignet, das Sicherheitsprofil unter Marktbedingungen adäquat zu belegen:
 - Japan: Daten beziehen sich auf Präparate, die deutlich weniger Ibuprofen (maximal 150 mg) und zudem weitere Kombinationspartner enthalten
 - Südamerika: abgesehen von Abgabebezahlen keine weiteren Angaben

Fazit I

- die Kombination Ibuprofen/Coffein weist keine weitergehenden Risiken im Vergleich zu den von der Verschreibungspflicht bereits ausgenommenen Analgetika-Coffein-Kombinationen bzw. im Vergleich zu den Monopräparaten auf
- vom Antragsteller vorgelegte Daten zum OTC-Einsatz der Kombi aus Ländern außerhalb Europas sind nach Art und Umfang allerdings wenig geeignet, dies zusätzlich zu belegen
- dem Antrag auf Freistellung der fixen Kombination aus Ibuprofen und Coffein kann aus Sicht des BfArM entsprochen werden
- BfArM empfiehlt – abweichend vom Antragsteller – einen Wortlaut, der sich an der Formulierung für die bereits bestehende Position zu der Kombination Ibuprofen/Pseudoephedrin orientiert

Fazit II

BfArM-Vorschlag – Vergleich zum Vorschlag des Antragstellers: neu aufzunehmende Passagen sind unterstrichen, zu streichende Passagen durchgestrichen:

„Ibuprofen

- ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1200 mg) in ~~Zubereitungen, denen als wirksamer Bestandteil dieser Stoff zusammen~~ in Kombination mit Coffein (in maximaler Einzeldosis von 100 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 300 mg) ~~zugesetzt ist~~, zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen -“