



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Dexibuprofen

Sachverständigen-Ausschuss für
Verschreibungspflicht
13. Juli 2021



Antrag

Antrag auf Freistellung von der Verschreibungspflicht von Dexibuprofen (= (S)-(+)-Enantiomer von Ibuprofen):

Einführung „einer der bereits bestehenden AMVV-Position zu Ibuprofen für orale Darreichungsformen analog formulierten Position Dexibuprofen“, d. h.

- in **oralen** Darreichungsformen
- in Einzeldosen bis **200 mg** und
- einer maximalen Tagesdosis bis **600 mg**

Begründung:

- Racemisches Ibuprofen seit 1989 in Deutschland verschreibungsfrei
- Annahme eines identischen Nutzen-Risiko-Profiles von Dexibuprofen und Ibuprofen
- Annahme einer im Vergleich zum Racemat vergleichbaren Wirksamkeit bei geringerer Dosierung

Wirkstoff

Dexibuprofen ist das (S)-(+)-Enantiomer von Ibuprofen (Verhältnis der Enantiomere im Racemat: ca. 1:1) und bestimmt dessen Wirkung als nicht-selektives nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID).

Verschiedene Publikationen postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit von Dexibuprofen im Vergleich zu racemischem Ibuprofen bei der Behandlung von Schmerzzuständen unterschiedlicher Genese sowie Fieber bei Kindern. Die Angaben zur dafür notwendigen Dosierung variieren.

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung

Ibuprofen

- In Deutschland insgesamt 775 Zulassungen
- Bereits seit Jahrzehnten im OTC-Bereich etabliert mit insg. 10 Anträgen zur Freistellung seit 2000
- Mit Stand 23. April 2021 483 Zulassungen als Mono-Arzneimittel in fester Zubereitung zur oralen Anwendung mit Ibuprofen 400 mg

Dexibuprofen

- Seit Zulassung 2001 der Verschreibungspflicht unterstellt (bislang nicht im SVA behandelt)
- Mit Stand April 2021 in Deutschland 7 Monoarzneimittel (2 davon mit erloschener Zulassung) mit 200 – 400 mg Dexibuprofen
 - Derzeit nur 1 zugelassenes Arzneimittel vom Antrag betroffen [REDACTED]
 - Exposition (nach Angabe Antragsteller) für orale Darreichungsformen mit 200 mg Dexibuprofen: Ca. 3.500 Patiententage in 2020

Indikation und Dosierung entsprechend Zulassung

- **Indikation:**
 - Symptomatische **Behandlung von Schmerz und Entzündungen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen:**
600 – 900 mg/Tag, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen.
Dosiserhöhung bis 1.200 mg/Tag möglich (ärztl. Anweisung)
 - Symptomatische **Behandlung akuter Schmerzen bei primärer Dysmenorrhö:**
600 – 900 mg/Tag, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen.
 - Symptomatische **Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen:**
600 mg/Tag. Dosiserhöhung bis 1.200 mg/Tag möglich (ärztl. Anweisung)
 - **Max. Anwendungsdauer:** Keine Angabe (Ibuprofen: kurzzeitig [4 Tage])
- **Dosierung:**
 - **Max. Einzeldosis:** 400 mg
 - **Max. Tagesdosis:** 1.200 mg

Indikation und Dosierung entsprechend Antrag – I

Indikation:

- Symptomatische **Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen und Fieber**
- **Indikation** entsprechend **Entwurf Fachinformation für den OTC-Bereich:**
 - Symptomatische **Behandlung akuter Schmerzen bei primärer Dysmenorrhö**
 - Symptomatische **Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen**

Keine Angabe zur Dosierungsempfehlung für einzelne Indikationsgebiete

- **Max. Anwendungsdauer:** Kurzzeitige Behandlung

Indikation und Dosierung entsprechend Antrag – II

Dosierung:

- **Max. Einzeldosis:** 200 mg
- **Max. Tagesdosis:** 600 mg

Begründung des Antragstellers für die geplante Dosisreduktion:

„Die vorgesehene Reduktion der empfohlenen Einzel- und Tagesdosis um die Hälfte ist ohne Einbußen der Wirksamkeit möglich. In verschiedenen Studien zur vergleichbaren Wirksamkeit des (S)-(+)-Enantiomers und des Racemats wurde eine gleichrangige bis potentere Analgesie durch Dexibuprofen beobachtet. Dies bietet eine Alternative der Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen mit gleichzeitig geringerer Belastung des Körpers durch Einnahme einer geringeren Dosis.“

Nebenwirkungen und Risiken – I

- Antragsteller geht von vergleichbarem Risikoprofil von Racemat und (S)-(+)-Enantiomer aus

Fachinformation Dexibuprofen:

Gegenanzeigen und Nebenwirkungen entsprechen Ibuprofen

- Häufigste Nebenwirkungen:
Somnolenz, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention (v.a. bei Hypertonie oder Nierenfunktionsstörung)
- Insbesondere für ältere Patienten:
Erhöhtes Risiko für peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen
- Selten Lebererkrankungen (Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Gelbsucht)
sehr selten Nierenerkrankungen (interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom oder Niereninsuffizienz)

Nebenwirkungen und Risiken – II

EudraVigilance (16.04.2021) – Ibuprofen: 5.904 Verdachtsfälle aus Deutschland mit 18.746 Events

- Häufigste Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (33,5 %), Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (26,2 %), Erkrankungen des Nervensystems (23,7 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (21,7 %)
- Häufigste Nebenwirkungen auf pt-Ebene: Suizidversuch (4,2 %), absichtliche Überdosierung (2,8 %), Nausea (2,4 %), Vomitus (2,1 %) (Anteil gastrointestinaler Blutungen bei 0,7 %)

EudraVigilance (16.04.2021) – Dexibuprofen: 46 Verdachtsfälle aus Deutschland mit 104 Events

- Häufigste Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (60,9 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 17,4 %)
- Häufigste Nebenwirkungen auf pt-Ebene: Dyspnoe (n = 5; 4,8 %); 4 Fälle davon in Zusammenhang mit den klassischen Symptomen einer allergischen Reaktion, gastrointestinale Blutungen (n = 5; 4,8 %) Nausea (n = 4; 3,85 %)

Nebenwirkungen und Risiken – III

Wissenschaftliche Literatur:

- Allgemein:
Nur wenige Studien; verschiedene postulieren Vergleichbarkeit von Dexibuprofen und racemischem Ibuprofen
- PIM („Potentiell inadäquate Medikation“)-Listen ältere Patienten:
 - Beers-Liste:
Langfristige Anwendung von NSAID einschl. Ibuprofen zur Behandlung von Schmerzen nicht empfohlen; keine Angabe zu Dexibuprofen
 - FORTA („Fit-for-the-aged“)-Liste:
Langfristige Anwendung von NSAID mit Risikostufe „D“ bewertet (d. h. Anwendung ist zu vermeiden)
Keine weitere Wirkstoffdifferenzierung

Diskussion

- In Deutschland gibt es kaum Anwendungserfahrungen für Dexibuprofen 200 mg
- Begrenzte Daten aus dem EU-Ausland: 231 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung in EudraVigilance (Stand: 30.06.2021) aus Ländern mit OTC-Zulassung zumindest der 200-mg-Stärke (Angabe entsprechend Stellungnahme des Zulassungsinhabers: Österreich, Ungarn, Polen, Tschechien, Slowakei, Italien, Polen)
 - Grundsätzlich vergleichbares Sicherheitsprofil von Ibuprofen und Dexibuprofen
- Indikation „leichte bis mäßig starke Schmerzen“ für OTC-Bereich erfahrungsgemäß geeignet
- In Deutschland ist nur ein Arzneimittel mit Dexibuprofen 200 mg zugelassen
 - Zulassungsbedingungen dieses Arzneimittels = Mindestkriterien für potentielle Freistellung
 - Keine Freistellung der Indikation „Fieber“ für den OTC-Bereich möglich
 - Max. Tagesdosis (600 mg) entsprechend Antrag ist untere Grenze Behandlung von Regelschmerzen u. degenerativer Gelenkerkrankungen (600 mg – 900 mg)
 - keine explizite Nennung in Positionsformulierung
 - Für Freistellung Angabe zur Anwendungsdauer notwendig (ggf. wie Ibuprofen, d. h. 4 Tage)

Fazit

Der Freigabe von Dexibuprofen für den OTC-Bereich kann aus Sicht des BfArM grundsätzlich zugestimmt werden:

- Die in Deutschland erhältlichen Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln beinhalten das Racemat beider Enantiomere im Verhältnis 1:1.
- Das Sicherheitsprofil, einschl. Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen, von Dexibuprofen und dem verschreibungsfrei erhältlichen Ibuprofen sind vergleichbar.

Dem Antrag, der keine konkrete Positionsformulierung, sondern lediglich Eckpunkte enthält, kann dennoch nicht vollständig zugestimmt werden:

- Die Indikation Fieber sowie die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Dosierung zu Schmerzen bei Dysmenorrhoe und Schmerzen des Bewegungsapparates sind nicht Teil der Zulassungsbedingungen bzw. nicht vollständig über diese sichergestellt.
- Die Anwendungsdauer sollte, da in der Produktinformation nicht spezifiziert, über die AMVV-Position festgelegt werden.
- Der Wortlaut der Position sollte sich an dem für Ibuprofen orientieren.

Vorschlag Positionsformulierung BfArM

Dexibuprofen

- ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in maximaler Einzeldosis von 200 mg und einer maximalen Tagesdosis von 600 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und einer Anwendungsdauer bis zu 4 Tagen