

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Ibuprofen, Gruppe 1B, in Stufe 1

Vom 16. September 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	5
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	20
3.	Auswertung der Stellungnahmen	20
3.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	20
3.2	Würdigung der Stellungnahmen	20
3.3	Fazit	23

A. Tragende Gründe und Beschluss

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 1) vom 23. Februar 2010 bis 26. März 2010 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6 83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 08, 10508 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 81 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2010-02)

Datum:
23. Februar 2010

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V Tranche 2010-02

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung/-aktualisierung
 - o Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1 in Stufe 2 (Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
 - o Glucocorticoide, inhalativ, oral, Gruppe 1 in Stufe 2 (Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
 - o Antianämika, andere, Gruppe 1 in Stufe 2 (Eingruppierung Wirkstoff)
 - o Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1 in Stufe 2 (Eingruppierung Darreichungsform)
 - o Ibuprofen, Gruppe 1B in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1 in Stufe 3 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 81 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin -
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

26. März 2010

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

☞ Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

☞ Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3, Halbsatz 2 und Abs. 1a, Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchenummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

i. V. B. Herr
i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>		Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)	
		TI:	(Titel)	
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)	

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

		Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation	
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure	
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/	
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W	
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie	
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38	
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)	
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie	
		SO:	Berlin: Springer. 2003	
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation	
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up	
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html	
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A	
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients	
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000	

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung einer neuen Darreichungsform
Stufe: 1

Wirkstoffgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparate-name	Hersteller	Festbetragsgruppe
Ibuprofen Ibuprofen	Schmelztabletten	200 (w)	12	Nurofen	Klosterfrau	1B

Anlage

Wirkstoffgruppe:

Ibuprofen

Festbetragsgruppe 1B

orale Darreichungsformen, normal freisetzend *

verschreibungsfrei

Kapseln, Weichkapseln, Tabletten, Film-, Brause-, **Schmelz-**
Kautabletten, Sirup, **Brausegranulat**, Granulat/Tabletten zur
Herstellung einer Lösung/Suspension zum Einnehmen,
Lösung/Suspension zum Einnehmen, überzogene Tabletten

(z. B. Beutel)

Wirkstoff	Ibuprofen
Präparat	Nurofen
Hersteller	Klosterfrau
Darreichungsform	Schmelztabletten
Einzelwirkstärke	200
Packungsgröße	12

ArtikeInr.	Artikelname	enge	G Anbi	e-VK	FB	S	FestbetragsgruppA	I	e	Einh
P2547582	NUROFEN 200 mg Schmelztabletten Lemon	12	N2	KLOFR	5,45	-,-				St E
P3168987	NUROFEN 200 mg Schmelztabletten Mint	12	N2	KLOFR	5,45	-,-				St E

NUROFEN 200 mg Schmelztabletten Lemon	12 St	KLOFR
P2547582	Arzneimittel, Apo.pflicht	im Handel

Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

- Ibuprofen 200 mg (Wirkstoff)
- Ethylcellulose (Hilfsstoff)
- Siliciumdioxid, gefällt (Hilfsstoff)
- Hypromellose (Hilfsstoff)
- Mannitol (Hilfsstoff)
- Aspartam 15 mg (Hilfsstoff)
entspricht: Phenylalanin
- Croscarmellose natrium (Hilfsstoff)
- Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)
- Zitronen-Aroma (Hilfsstoff)

Festbetragsanpassung aufgrund der Mehrwertsteuererhöhung zum 1.1.2007

Ibuprofen

Gruppe: 1B

orale Darreichungsformen, normal freisetzend

verschreibungsfrei

Dragees, Kapseln, Granulat, Tabletten, Film-, Brause-, Kau-, Trinktabletten, Sirup, Suspension, Beutel, Lösung, Saft

Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag *	
20	100	3,72	
20	150	5,05	1.1.07
40	100	5,41	
175,6	20	3,55	
200	10	2,26	
200	12	2,57	
200	14	2,92	
200	20	3,80	
200	30	5,16	
200	50	7,59	
200	100	12,82	
292,6	10	2,76	
292,6	20	4,64	
400	6	2,20	
400	10	3,26	
400	12	3,74	
400	20	5,51	
400	30	7,49	

Festbetragsanpassung aufgrund der Mehrwertsteuererhöhung zum 1.1.2007

Ibuprofen

Gruppe: 1B

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag *
400	50	11,04
400	100	18,61

* angepasst an die Arzneimittelpreisverordnung in der bis 31.12.2003 geltenden Fassung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nurofen® 200 mg Schmelztabletten Lemon

Wirkstoff: Ibuprofen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 200 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil:

15,0 mg Aspartam/Schmelztablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

Weißer bis gebrochener weißer, runder Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen und Regelschmerzen.

Fieber.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine Tablette auf die Zunge legen, zergehen lassen und dann schlucken; Wasser ist nicht erforderlich.

Nicht bei Kindern unter 6 Jahren anwenden.

Kinder von 6–9 Jahren (20–28 kg): Anfangsdosis 200 mg Ibuprofen, danach falls erforderlich 200 mg Ibuprofen alle 6–8 Stunden. Über den Tag verteilt darf die Gesamtdosis 600 mg Ibuprofen nicht überschreiten.

Kinder von 10–12 Jahren (29–40 kg): Anfangsdosis 200 mg Ibuprofen, danach falls erforderlich 200 mg Ibuprofen alle 4–6 Stunden. Über den Tag verteilt darf die Gesamtdosis 800 mg Ibuprofen nicht überschreiten.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre: Anfangsdosis 200 mg bis 400 mg Ibuprofen, danach, falls erforderlich, 200 mg bis 400 mg Ibuprofen alle 4–6 Stunden. Über den Tag verteilt darf die Gesamtdosis 1200 mg Ibuprofen nicht überschreiten.

Ältere Personen: Keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit einem empfindlichen Magen wird empfohlen, Nurofen zusammen mit der Mahlzeit einzunehmen.

Wenn die Symptome nach einer kurzfristigen Anwendung bestehen bleiben oder sich verschlechtern, sollte dem Patienten empfohlen werden den Arzt aufzusuchen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Über eine vollständige Zusammenfassung der Gegenanzeigen siehe die Beschreibung der sonstigen Bestandteile.

Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria, im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure oder anderen Nichtsteroidalen Antiphlogistika in der Anamnese.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz oder schwerer Herzinsuffizienz.

Gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene NSAR-Therapie; aktive peptische Ulzera oder Blutungen oder rezidivierende peptische Ulzera oder Blutungen in der Anamnese (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).

Im letzten Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit:

- Systemischem Lupus erythematoses oder Mischkollagenose (siehe Abschnitt 4.8)
- Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da im Zusammenhang mit NSAR-Therapie das Auftreten von Flüssigkeitsretention und Ödemen berichtet wurde.
- Nierenfunktionsstörungen
- Hepatische Dysfunktion

Die gleichzeitige Anwendung von Nurofen und von NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte: Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei hohen Dosen (2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Insgesamt deuten die epidemiologischen Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z. B. ≤ 1200 mg täglich) mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte im Zusammenhang steht.

Ältere Personen: Bei älteren Patienten kommt es zu einem erhöhten Auftreten von NSAR-Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAR berichtet. Diese Nebenwirkungen können während der Therapie auftreten, mit Warnsym-

ptomen oder auch ohne Warnsymptome und mit oder ohne Anamnese von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere mit Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis eingeleitet werden.

Für diese Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (wie z. B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht gezogen werden. Dies gilt ebenso für Patienten, bei welchen eine gleichzeitige Medikation mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen, erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die in der Vergangenheit mit gastrointestinalen Beschwerden auf NSAR reagiert haben, insbesondere wenn sie älter sind, sollten jedes ungewöhnliche abdominale Symptom (insbesondere gastrointestinale Blutung) melden; dies gilt in besonderem Maße für die Anfangsphase der Therapie.

Vorsichtige Anwendung sollte Patienten empfohlen werden, die eine gleichzeitige Medikation erhalten, die das Ulzerations- oder Blutungsrisiko erhöhen könnte, wie orale Corticosteroide, Antikoagulantien, wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn während der Einnahme von Nurofen eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn) müssen NSAR mit Vorsicht verabreicht werden, da diese Erkrankungen verschlimmert werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für diese Reaktionen scheint für die Patienten in einem frühen Stadium der Behandlung zu bestehen — in der Mehrzahl der Fälle trat die Reaktion innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Nurofen sollte bei den ersten Anzeichen von Exanthem, Schleimhautläsionen oder bei jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Bei Patienten, die an Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen leiden bzw. gelitten haben, können Bronchospasmen auftreten.

Bei älteren Menschen besteht ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen/Folgeerscheinungen.

Nebenwirkungen können durch die Einnahme der kleinsten wirksamen Dosis über die kürzestmögliche Zeit minimiert werden.

Bei längerfristigem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Analgetika, besonders die Kombination verschiedener analgetischer Wirkstoffe, zu dauerhaften renalen Läsionen mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination mit folgenden Arzneimitteln ist Ibuprofen (wie andere NSAR) mit Vorsicht anzuwenden:

- Corticosteroide: Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzeration oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Antikoagulantien: NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
- Acetylsalicylsäure oder andere NSAR und Glucocorticoide. Diese können das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen erhöhen.
- Antihypertensiva und Diuretika, da NSAR die Wirkung dieser Arzneimittel abschwächen können.
- Lithium. Es gibt Hinweise auf einen potentiellen Anstieg des Plasmaspiegels von Lithium.
- Methotrexat. Es gibt Hinweise auf einen potentiellen Anstieg des Plasmaspiegels von Methotrexat.
- Zidovudin. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Hämorrhagie- und Hämatom-Risiko bei HIV(+)-Hämophiliepatienten, wenn Zidovudin gemeinsam mit Ibuprofen in einer Therapie angewendet wird.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von ex vivo Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann Nebenwirkungen auf die Schwangere und/oder die Entwicklung des Embryo/Fetus haben. Die Einnahme von Ibuprofen während der Schwangerschaft kann zu einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten,

sowie für kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsyntheseinhibitors in einem frühen Schwangerschaftsstadium schließen. Es wird vermutet, dass sich das Risiko mit der Dosis und der Therapiedauer erhöht. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittels sollte Ibuprofen nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn Ibuprofen von einer Frau eingenommen wird, die versucht, schwanger zu werden, oder während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsyntheseinhibitoren Folgendes bewirken:

- beim Fötus:
 - Kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus botalli und pulmonaler Hypertension);
 - Renale Dysfunktion, die bis zum Nierenversagen mit Oligohydramie fortschreiten kann;
- bei Mutter und Neugeborenem am Ende der Schwangerschaft:
 - Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein aggregationshemmender Effekt, der auch schon bei niedriger Dosierung auftreten kann.
 - Hemmung der Uteruskontraktionen und dadurch bedingte verzögerte oder verlängerte Wehen.

Infolgedessen ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte können in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen. Bis jetzt sind für Säuglinge keine Nebenwirkungen bekannt, sodass für eine kurzzeitige Behandlung von Schmerzen und Fieber mit der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht notwendig sein wird.

Fertilität

Es besteht der Verdacht, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, durch Wirkung auf die Ovulation eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität verursachen können. Diese ist nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei kurzfristigem Gebrauch hat Nurofen keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Hämato-poetische Störungen (Anämie,

Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen sind: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, schwere Erschöpfung, Nasen- und Hautblutungen.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Bei Patienten mit bestehenden Autoimmunkrankheiten (systemischer Lupus erythematoses, Mischkollagenose) wurden während der Behandlung mit Ibuprofen in Einzelfällen Symptome einer aseptischen Meningitis, wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Verwirrung beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$):

- Kopfschmerzen.

Herzkrankungen

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz traten in Verbindung mit NSAR-Therapie auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$):

- Gastrointestinale Störungen wie Dyspepsie, Abdominalschmerzen und Übelkeit.

Selten ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$):

- Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation und Erbrechen.

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen können auftreten und manchmal, insbesondere bei älteren Patienten, tödlich verlaufen (siehe Abschnitt 4.4).
- Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4).
- Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Lebererkrankungen, besonders bei Langzeitbehandlung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme können auftreten.
- Bullöse Reaktionen, einschließlich Stevens Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Verminderung der Harnstoffausscheidung und Ödeme können auftreten, ebenso akutes Nierenversagen.
- Papillennekrose, besonders bei langfristiger Verwendung.
- Erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Serum.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$):

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria and Pruritus.

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Mögliche Symptome: Schwellungen von Gesicht, Zunge oder Larynx, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall oder schwerer Schock.
- Verschlechterung von Asthma. Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen (insbesondere bei hohen Dosen – 2400 mg täglich und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Überdosierung

Symptome einer Überdosierung können sein: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Benommenheit, Nystagmus, verschwommene Sicht und Ohrensausen, und selten Blutdruckabfall, metabolische Azidose, Nierenversagen und Bewusstlosigkeit.

b) Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar.

Patienten sollten symptomatisch behandelt werden. Falls erforderlich, sind unterstützende Maßnahmen anzuwenden. Innerhalb einer Stunde nach Einnahme kann Aktivkohle verabreicht werden, oder eine Magenspülung vorgenommen werden und anschließend Aktivkohle verabreicht werden, wenn die Dosis größer als 400 mg/kg ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate.

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAR), das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen hat. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die Blutplättchenaggregation.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzenden Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer vermindernden Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Blutplättchenaggregation. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von *ex vivo* zu *in vivo* keine definitiven (oder) sicheren Schlussfolgerungen bezüglich

der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen wurde für Schmerzen in Verbindung mit Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe, und Fieber nachgewiesen; ferner bei mit Erkältung und Grippe verbundenen Schmerzen und Fieber, sowie in Schmerzmodellen wie Halsschmerzen, Muskelschmerzen, Weichteilverletzungen und Rückenschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nurofen besteht aus geschmacksüberdecktem Ibuprofen-Granulat in einer komprimierten Tablette. Wenn die Tablette auf die Zunge gelegt wird, löst sie sich schnell auf und gibt das Ibuprofen-Granulat frei. Das Ibuprofen-Granulat kann dann ohne Wasser geschluckt werden.

Wenn Nurofen den Magen erreicht, löst sich das Ibuprofen-Granulat schnell in den Verdauungssäften auf und gibt dabei hauptsächlich nicht ionisiertes Ibuprofen als Säure frei, welche als einzige Einheit durch die Magenschleimhaut ins Plasma resorbiert wird.

Ibuprofen wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Die Substanz bindet stark an Plasmaproteine und diffundiert in die Synovialflüssigkeit.

Durchschnittlich wird die mittlere maximale Plasmakonzentration für Nurofen 1,88 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können die maximalen Plasmaspiegel verspätet erreicht werden.

Ibuprofen wird in der Leber zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt, die entweder vollständig oder überwiegend konjugiert zusammen mit einem vernachlässigbaren Anteil an nicht abgebautem Ibuprofen hauptsächlich im Urin ausgeschieden werden. Die renale Exkretion erfolgt schnell und vollständig.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Für ältere Personen wurden keine signifikanten Unterschiede im pharmakokinetischen Profil festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich im Tierversuch hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulzera im Gastrointestinaltrakt. In vitro und in vivo Studien lieferten keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen bewirkte eine Ovulationshemmung bei Kaninchen sowie eine gestörte Implantation bei verschiedenen Tierspezies (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazentaschranke passiert. Bei maternal toxischen Dosen wurde ein erhöhtes Auftreten von fetalen Verlusten (Stillgeburt, Totgeburt) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylcellulose
Gefälltes Siliciumdioxid
Hypromellose
Mannitol
Aspartam (E 951)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Zitronen-Aroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium/Polyamid Blisterpackung.

Packungsgrößen:

12, 18, 20, 24, 30, 36, 40 and 48 Schmelztabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Reckitt Benckiser Deutschland GmbH
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
Tel. (0621) 3246-333
www.nurofen.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

50464.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
14. 08. 2001

Datum der Zulassungsverlängerung:
21. 11. 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nurofen 200 mg Schmelztabletten Mint

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 200 mg Ibuprofen.

Sonstiger Bestandteil:
25,0 mg Aspartam/Schmelztablette.
0,1 mg Sorbitol/Schmelztablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

Weiß bis gebrochen weiß, runde Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen und Regelschmerzen.

Fieber.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine Tablette auf die Zunge legen, zergehen lassen und dann schlucken; Wasser ist nicht erforderlich.

Nicht bei Kindern unter 6 Jahren anwenden.

Kinder von 6 – 9 Jahren (20 – 28 kg): Anfangsdosis 200 mg Ibuprofen, danach falls erforderlich 200 mg Ibuprofen alle 6 – 8 Stunden. Über den Tag verteilt darf die Gesamtdosis 600 mg Ibuprofen nicht überschreiten.

Kinder von 10 – 12 Jahren (29 – 40 kg): Anfangsdosis 200 mg Ibuprofen, danach falls erforderlich 200 mg Ibuprofen alle 4 – 6 Stunden. Über den Tag verteilt darf die Gesamtdosis 800 mg Ibuprofen nicht überschreiten.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre: Anfangsdosis 200 mg bis 400 mg Ibuprofen, danach falls erforderlich 200 mg bis 400 mg Ibuprofen alle 4 – 6 Stunden. Über den Tag verteilt darf die Gesamtdosis 1200 mg Ibuprofen nicht überschreiten.

Ältere Patienten: Keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit einem empfindlichen Magen wird empfohlen, Nurofen während der Mahlzeit einzunehmen.

Wenn die Symptome nach einer kurzfristigen Anwendung bestehen bleiben oder sich verschlechtern, sollte dem Patienten empfohlen werden den Arzt aufzusuchen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ibuprofen oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria, im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika in der Anamnese.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz oder schwerer Herzinsuffizienz.

Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika.

Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).

Im letzten Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit:

- Systemischem Lupus erythematoses oder Mischkollagenose (siehe Abschnitt 4.8)
- Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da im Zusammenhang mit NSAR-Therapie das Auftreten von Flüssigkeitsretention und Ödemen berichtet wurde.
- Nierenfunktionsstörungen
- Hepatische Dysfunktion
- Hereditäre Fructoseintoleranz (durch das enthaltene Sorbitol)

Die Anwendung von Nurofen in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Vorsicht (Erörterung mit dem Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte an Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz geboten, da Flüssigkeitseinlagerung, Bluthochdruck und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte: Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei hohen Dosen (2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Insgesamt deuten die epidemiologischen Studien nicht darauf hin, dass niedrig dosiertes Ibuprofen (z. B. ≤ 1200 mg täglich) mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte im Zusammenhang steht.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen: Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (wie z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Corticosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Nurofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzubrechen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Nurofen abgesetzt werden.

Bei Patienten, die an Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen leiden bzw. gelitten haben, können Bronchospasmen auftreten.

Bei älteren Patienten können die Folgen von Nebenwirkungen schwererwiegend sein.

Nebenwirkungen können durch die Einnahme der kleinsten wirksamen Dosis über die kürzestmögliche Zeit minimiert werden.

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Analgetika, insbesondere die Kombination mehrerer analgetischer Wirkstoffe, zu dauerhaften Nierenschäden mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditäre Fructose-Intoleranz sollten Nurofen nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ibuprofen (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneimitteln eingenommen werden

- Corticosteroide: Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Antikoagulantien: NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
- Acetylsalicylsäure oder andere NSAR und Glucocorticoide. Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen.
- Antihypertonika und Diuretika, da NSAR die Wirkung dieser Arzneimittel abschwächen können.
- Lithium. Es gibt Hinweise auf einen potentiellen Anstieg des Plasmaspiegels von Lithium.
- Methotrexat. Es gibt Hinweise auf einen potentiellen Anstieg des Plasmaspiegels von Methotrexat.
- Zidovudin. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatomie bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von ex vivo Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittels sollte Ibuprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ibuprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder wenn es während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus botalli und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Ibuprofen während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

Stillzeit

Ibuprofen und seine Abbauprodukte können in geringen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei einer kurzzeitigen Behandlung von Schmerzen und Fieber mit der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich sein.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Diese ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei kurzfristigem Gebrauch hat Nurofen keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss

auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen sind: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, schwere Erschöpfung, Nasen- und Hautblutungen.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Bei Patienten mit bestehenden Autoimmunkrankheiten (systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenose) wurden während der Behandlung mit Ibuprofen in Einzelfällen Symptome einer aseptischen Meningitis, wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Verwirrung beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$):

- Kopfschmerzen.

Herzkrankungen

Sehr selten ($\leq 1/10.000$)

- Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$):

- Gastrointestinale Störungen wie Dyspepsie, Abdominalschmerzen und Übelkeit.

Selten ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$):

- Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation und Erbrechen.

Sehr selten ($\leq 1/10000$):

- Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten, (siehe Abschnitt 4.4).
- Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4).
- Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Lebererkrankungen, besonders bei Langzeitbehandlung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme können auftreten.
- Bullöse Hautreaktionen wie Stevens Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- Verminderte Harnstoffausscheidung und Ödeme können auftreten, ebenso akutes Nierenversagen.
- Papillennekrose, besonders bei langfristiger Anwendung.
- Erhöhte Harnstoffkonzentrationen im Serum.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$):

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria und Pruritus.

Sehr selten ($\leq 1/10.000$):

- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Mögliche Symptome: Schwellungen von Gesicht, Zunge oder Larynx, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall oder schwerer Schock.
- Verschlimmerung von Asthma.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen (insbesondere bei einer hohen Dosis – 2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung können sein: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Benommenheit, Nystagmus, verschwommen Sehen, Tinnitus, und selten Blutdruckabfall, metabolische Azidose, Nierenversagen und Bewusstlosigkeit.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Patienten sollten symptomatisch behandelt werden. Falls erforderlich, sind unterstützende Maßnahmen anzuwenden. Innerhalb einer Stunde nach Einnahme kann Aktivkohle verabreicht werden, bei hohen Dosen und wenn der Nutzen die gegebenen Risiken überwiegt ist eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle angezeigt. Die Giftnotrufzentrale sollte für medizinischen Rat kontaktiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate.

ATC-Code: M01AE01

Ibuprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAR), das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen hat. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die Blutplättchenaggregation.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzenden Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Blutplättchenaggregation. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von ex vivo Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

Die klinische Wirksamkeit von Ibuprofen wurde für Schmerzen in Verbindung mit Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe und Fieber nachgewiesen; ferner bei mit Erkältung und Grippe verbundenen Schmerzen und Fieber, sowie in Schmerzmodellen wie Halsschmerzen, Muskelschmerzen oder Weichteilverletzungen und Rückenschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nurofen besteht aus geschmacksüberdecktem Ibuprofen-Granulat in einer komprimierten Tablette. Wenn die Tablette auf die Zunge gelegt wird, löst sie sich schnell auf und gibt das Ibuprofen-Granulat frei. Das Ibuprofen-Granulat kann dann ohne Wasser geschluckt werden.

Wenn Nurofen den Magen erreicht, löst sich das Ibuprofen-Granulat schnell in den Verdauungssäften auf und gibt dabei hauptsächlich nicht ionisiertes Ibuprofen als Säure frei, welche als einzige Einheit durch die Magenschleimhaut ins Plasma resorbiert wird.

Ibuprofen wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Die Substanz bindet stark an Plasmaproteine und diffundiert in die Synova.

Durchschnittlich wird die mittlere maximale Plasmakonzentration für Nurofen 1,88 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können die maximalen Plasmaspiegel verspätet erreicht werden.

Ibuprofen wird in der Leber zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt, die entweder vollständig oder überwiegend konjugiert zusammen mit einem vernachlässigbaren Anteil an nicht abgebautem Ibuprofen hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden. Die renale Exkretion erfolgt schnell und vollständig.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Für ältere Personen wurden keine signifikanten Unterschiede im pharmakokinetischen Profil festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich im Tierversuch

hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulzera im Gastrointestinaltrakt. *In vitro* und *in vivo* Studien ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Ibuprofen. In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Ibuprofen gefunden. Ibuprofen führte zu einer Hemmung der Ovulation bei Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte, Maus). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen die Plazenta passiert. Bei maternal toxischen Dosen wurde ein erhöhtes Auftreten von Mißbildungen (z. B. Ventrikelseptumdefekte) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Ethylcellulose
- Gefälltes Siliciumdioxid
- Hypromellose
- Mannitol (Ph.Eur)
- Aspartam (E 951)
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Minz-Aroma (enthält Sorbitol (Ph.Eur.))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium/Polyamid Blisterpackung.

Packungsgrößen: 4, 6, 10, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40 and 48 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Reckitt Benckiser Deutschland GmbH
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
Tel. (0621) 3246-333
www.nurofen.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

50462.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.08.2001 / 21.11.2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Posteingangs
Essex Pharma GmbH	19.03.2010 (vorab per E-Mail 16.03.2010)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	Entfällt

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel §§ 13 bis 15 und 21 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

3.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahme aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

Einwand (1):

Es wird allgemein zur Methodik der Vergleichsgrößenermittlung Stellung genommen. Die Vergleichsgrößen haben keine einheitliche Bezugsbasis für alle Wirkstoffe einer Fest-

betragsgruppe. Unterschiedliche Bezugsgrößen werden bei der Ermittlung miteinander vermengt. Die unterschiedlichen Bezugszeiträume zwischen den in die Vergleichsgrößenberechnungen eingehenden „Verordnungen“ (2008) und dem „Preis- und Produktstand“ (01.01.2010) führen zu weiteren Verzerrungen. Dies zeigt sich am Beispiel der Protonenpumpenhemmer, für die Bestimmung der Vergleichsgröße sind hier ausschließlich die Verordnungen von importierten Arzneimitteln berücksichtigt worden.

Bewertung:

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Die Vergleichsgröße (VG) stellt eine verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke dar, ihre Ermittlung ist in der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beschrieben. Grundlage für die Ermittlung der Vergleichsgröße stellen die zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V dar.

Die Vergleichsgrößen für die Festbetragsgruppe der Protonenpumpenhemmer sind nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Einwand (2):

Bei der Vergleichsgrößenermittlung werden alle Einzelwirkstärken einbezogen, ohne dass die Besonderheiten zusätzlicher Indikationen einschließlich ihrer Dosierungen Berücksichtigung finden. So erhalten Wirkstoffe mit Indikationen, die eine hohe Dosierung erforderten, methodisch immer eine hohe Vergleichsgröße (VG) und in der Folge einen zu niedrigen Festbetrag.

Bewertung:

Die Vergleichsgröße (VG) stellt eine verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke dar, ihre Ermittlung ist in der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beschrieben. Dabei werden alle Wirkstärken sowie alle Indikationen wirkstoffbezogen berücksichtigt. Der G-BA setzt voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertig-

arzneimittelpackungen, die die Gruppenkriterien erfüllen. Fertigarzneimittel, die ein singuläres Anwendungsgebiet besitzen, werden von der Gruppenbildung freigestellt.

Ein Ausklammern bestimmter Indikationsbereiche ist nicht sachgerecht, da Verordnungen in allen Indikationsbereichen erfolgen können. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der vertragsärztlichen Ordnungspraxis in Deutschland und ist somit willkürfrei, transparent und nachvollziehbar. Zudem ist eine Gewichtung der Verordnungen nach Anwendungsgebieten objektiv nicht möglich. Die Behauptung, dass hohe Wirkstärken regelhaft zu hohen Vergleichsgrößen führen, lässt außer Acht, dass es sich bei der Vergleichsgröße um einen ordnungsgewichteten Wert handelt, in deren Ermittlung daher gewichtete Wirkstärken einfließen.

Einwand (3):

Die deutsche DDD wäre zur Bestimmung von Vergleichsgrößen (VG) bei Festbeträgen bestens geeignet. Das vom G-BA entwickelte Modell der „ordnungsgewichteten durchschnittlichen Einzelwirkstärke“ trägt hingegen den gesetzlichen Rahmenbedingungen nicht Rechnung. Medizinisch-pharmakologische Gesichtspunkte spielen im Rechenmodell des G-BA überhaupt keine Rolle.

Bewertung:

Der G-BA hat aufgrund sowohl methodischer als auch rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke umgestellt. Diese Umstellung erfolgte nicht zuletzt auch in Hinblick auf Vorschläge der pharmazeutischen Unternehmer. Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen Ordnungsdaten ermittelt. In verschiedenen Gerichtsurteilen wurde bestätigt,

dass die auf der Basis der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße eine geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 SGB V ist. (§ 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V: „Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.“)

Einwand (4):

Als Applikationsfaktor wird per Definition vom G-BA der Mittelwert zwischen der höchsten und der niedrigsten Applikationsfrequenz bestimmt. Mit diesem Applikationsfaktor wird im weiteren Verfahren die vorläufige Vergleichssumme multipliziert. Dies führt im Ergebnis zu nicht plausiblen Applikationsfaktoren.

Bewertung:

Der Applikationsfaktor stellt einen Faktor für Wirkstoffe dar, die mehr als einmal täglich verabreicht werden. Dabei werden die jeweiligen Applikationsfrequenzen pro Indikationsbereich ermittelt und die Ausprägungen der Applikationshäufigkeiten der Wirkstoffe abgebildet. Da in die Berechnung der Vergleichsgröße alle Wirkstärken (und damit indirekt alle Indikationen) einfließen, müssen diese auch bei der Ermittlung der Applikationsfrequenzen berücksichtigt werden. Eine Beschränkung allein auf die Leitindikation wäre daher unzulässig. Für die Ermittlung der Applikationsfrequenzen werden wirkstoffbezogen alle zugelassenen Indikationen kategorisiert (Indikationsbereiche) und zu jeder Kategorie die kleinste ganze Applikationsfrequenz ermittelt. Bei nur einer Ausprägung unter den kleinsten Applikationsfrequenzen ist diese der Applikationsfaktor. Bei mehreren Ausprägungen ist der Applikationsfaktor der Durchschnittswert der kleinstmöglichen Ausprägungen.

3.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in der Stellungnahme angeführten Argumente zur Vergleichsgrößenbildung gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Ibuprofen, Gruppe 1B“ in Stufe 1 sachgerecht ist und den Vorgaben des § 35 SGB V entspricht. Die Einwände und

Forderungen des Stellungnehmers stehen in keinem direkten Bezug zum Anhörungsgegenstand. Konkrete Einwände bzw. Vorschläge, die die Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelztablette“ in die Festbetragsgruppe „Ibuprofen Gruppe 1B“ in Stufe 1 betreffen, werden nicht gemacht.