

# Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln

vom 15.09.2008

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

## Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure

Betroffene Wirkstoffe:

*Ibuprofen, niedrig dosierte Acetylsalicylsäure*

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Wirkstoffe Ibuprofen sowie Acetylsalicylsäure (in der niedrig dosierten Form zur Thrombozytenaggregationshemmung) hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Wechselwirkungen neu bewertet.

Studienergebnisse und Literaturdaten zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine Wirkungsabschwächung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen. Deshalb halten die Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) es für notwendig, in die Produktinformationen der o. g. Arzneimittel zusätzliche Hinweise darauf aufzunehmen.

Zur Begründung wird auf den Bericht der PhVWP vom Juni 2008 verwiesen, der auf der Homepage des BfArMs (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/Stufenplanverfahren/Ibuprofen-ASS/ PhVWP Assessment Report“ zu finden ist.

Hiermit erhalten alle pharmazeutischen Unternehmer, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) für die oben genannten Wirkstoffe Arzneimittelzulassungen haben, im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme **innerhalb von sechs Wochen nach Bekanntmachung im Bundesanzeiger**. Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Arzneimittel wird gebeten, Stellungnahmen mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie zu koordinieren und nach Möglichkeit eine gemeinsame Stellungnahme in zweifacher Ausfertigung und **unter Angabe des unten angeführten Aktenzeichens** an das BfArM einzureichen.

Die für erforderlich gehaltenen englischsprachigen Texte lauten:

**For ibuprofen**

SPC 4.5

Experimental data suggest that ibuprofen may inhibit the effect of low dose aspirin on platelet aggregation when they are dosed concomitantly. However, the limitations of these data and the uncertainties regarding extrapolation of ex vivo data to the clinical situation imply that no firm conclusions can be made for regular ibuprofen use, and no clinically relevant effect is considered to be likely for occasional ibuprofen use (see section 5.1).

#### SPC 5.1

Experimental data suggest that ibuprofen may inhibit the effect of low dose aspirin on platelet aggregation when they are dosed concomitantly. In one study, when a single dose of ibuprofen 400mg was taken within 8 h before or within 30 min after immediate release aspirin dosing (81mg), a decreased effect of ASA on the formation of thromboxane or platelet aggregation occurred. However, the limitations of these data and the uncertainties regarding extrapolation of ex vivo data to the clinical situation imply that no firm conclusions can be made for regular ibuprofen use, and no clinically relevant effect is considered to be likely for occasional ibuprofen use.

#### PL

#### **What should you avoid when you are taking this medicine?**

Some medicines that are anti-coagulants (against clotting) (e.g. acetylsalicylic acid/aspirin, warfarin, ticlopidin), some medicines against high blood pressure (ACE-inhibitors e.g. captopril, betareceptor blocking medicines, angiotensin II antagonists), ..... and even some other medicines may affect or be affected by the treatment of ibuprofen. Seek therefore always advice of a doctor before you use ibuprofen with other medicines.

#### **For aspirin**

#### SPC 4.5

Experimental data suggest that ibuprofen may inhibit the effect of low dose aspirin on platelet aggregation when they are dosed concomitantly. However, the limitations of these data and the uncertainties regarding extrapolation of ex vivo data to the clinical situation imply that no firm conclusions can be made for regular ibuprofen use, and no clinically relevant effect is considered to be likely for occasional ibuprofen use (see section 5.1).

#### SPC 5.1

Experimental data suggest that ibuprofen may inhibit the effect of low dose aspirin on platelet aggregation when they are dosed concomitantly. In one study, when a single dose of ibuprofen 400mg was taken within 8 h before or within 30 min after immediate release aspirin dosing (81mg), a decreased effect of ASA on the formation of thromboxane or platelet aggregation occurred. However, the limitations of these data and the uncertainties regarding extrapolation of ex vivo data to the clinical situation imply that no firm conclusions can be made for regular ibuprofen use, and no clinically relevant effect is considered to be likely for occasional ibuprofen use.

#### PL

#### **What should you avoid when you are taking this medicine?**

Effect of the treatment may be influenced if aspirin is concomitantly taken with some other medicines for:

- Blood clott (e.g. warfarin)
- Rejection of organ after transplantation (ciclosporin, tacrolimus)
- high blood pressure (e.g. diuretics and ACE-inhibitors)
- pain and inflammation (e.g. steroids or anti-inflammatory medicines)
- gout (probenecid)
- cancer or rheumatoid arthritis (methotrexate)
- ....

Before using aspirin inform your doctor about the medicines you are taking. If you are using aspirin regularly seek advice of your doctor before taking any other medicine (including OTC medicines).

Das BfArM sieht folgende deutsche Übersetzung vor:

### **Bei Ibuprofen**

#### SPC 4.5 /Fachinformation

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).

#### SPC 5.1/Fachinformation

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 (81mg) 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.

### **Packungsbeilage**

#### **Was müssen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels beachten?**

Blutgerinnungshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure/Aspirin, Warfarin, Ticlopidin), Arzneimittel gegen Bluthochdruck (ACE-Hemmer, z.B. Captopril, Betarezeptorblocker, Angiotensin II Antagonisten) ... sowie einige andere Arzneimittel können die Behandlung mit Ibuprofen beeinträchtigen oder durch eine solche selbst beeinträchtigt werden. Deshalb sollten Sie stets ärztlichen Rat einholen, bevor Sie Ibuprofen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln anwenden.

## Bei Aspirin

### SPC 4.5/Fachinformation

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).

### SPC 5.1/Fachinformation

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-Präparates (81mg) 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.

## Packungsbeilage

### **Was müssen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels beachten?**

Die Wirkung der Behandlung kann beeinflusst werden, wenn Acetylsalicylsäure zusammen mit Arzneimitteln gegen folgende Erkrankungen eingenommen wird:

- Blutgerinnsel (z.B. Warfarin)
- Organabstoßung nach Transplantation (Ciclosporin, Tacrolimus)
- Bluthochdruck (z.B. Diuretika und ACE-Hemmer)
- Schmerzen und Entzündungen (z.B. Steroide und Entzündungshemmer)
- Gicht (Probenecid)
- Krebs oder rheumatoide Arthritis (Methotrexat)
- ....

Vor der Anwendung von Acetylsalicylsäure teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, welche anderen Medikamente Sie bereits nehmen. Wenn Sie Acetylsalicylsäure regelmäßig anwenden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ein weiteres Arzneimittel nehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Ein weiteres Vorgehen nach dem Stufenplan und damit ein kostenpflichtiger Bescheid kann vermieden werden, wenn dem BfArM unter Bezug auf das unten genannte Aktenzeichen **innerhalb der Anhörungsfrist** verbindlich mitgeteilt wird, dass die Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen für die betroffenen Arzneimittel **wörtlich** übernommen werden. Zum Verfahrensablauf wird auf die BfArM-Homepage unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ Ibuprofen-ASS/ Hinweise für pharmazeutische Unternehmer“ verwiesen. Dort sind Formblätter zur Einreichung der Änderungsanzeigen/ Variations für Arzneimittel, die im ge-

gegenseitigen Anerkennungsverfahren, dezentral oder rein national zugelassen sind, verfügbar. Es wird gebeten, diese **Formblätter zu verwenden**.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Aktenzeichen: 75-3822-V11890-265366/08  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53113 Bonn

Bonn, den 15.09.2008  
Professor Dr. Johannes Löwer