



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Freitag, 22. Mai 2015  
EMA/325007/2015

## Aktualisierte Hinweise zur Anwendung von hoch dosiertem Ibuprofen

### Überprüfung bestätigt geringes kardiovaskuläres Risiko bei Tagesdosen von 2400 mg oder mehr

Die CMDh<sup>1</sup> hat im Konsens aktualisierte Hinweise zur Anwendung von hoch dosiertem Ibuprofen befürwortet. Dies erfolgt im Zuge einer Überprüfung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA, der ein geringes erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, wie z. B. Herzinfarkte und Schlaganfälle, bei Patienten bestätigt hat, die Ibuprofen in hohen Dosierungen (2400 mg pro Tag oder mehr) einnehmen. In der Überprüfung wird klargestellt, dass das Risiko im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen mit dem vergleichbar ist, das mit einigen anderen nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), einschließlich COX-2-Hemmern und Diclofenac, einhergeht.

Im Zusammenhang mit Ibuprofen in Dosierungen von bis zu 1200 mg pro Tag ist kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu beobachten; diese Dosis ist die Höchstdosis, die in der Europäischen Union üblicherweise für rezeptfreie oral einzunehmende Präparate verwendet wird.

Zur Minimierung des kardiovaskulären Risikos sollten hohe Dosierungen von Ibuprofen (2400 mg pro Tag oder mehr) bei Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen des Herzens oder des Kreislaufsystems, wie z. B. Herzinsuffizienz, Herzkrankheit und Kreislaufproblemen, oder bei Patienten vermieden werden, die zuvor einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben.

Darüber hinaus sollten Ärzte eine sorgfältige Beurteilung der Risikofaktoren der Patienten für Herz- oder Kreislauferkrankungen vornehmen, bevor sie eine Langzeitbehandlung mit Ibuprofen einleiten, insbesondere wenn hohe Dosierungen erforderlich sind. Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes und hohe Bluthochesterinspiegel.

In der Überprüfung wurden außerdem Daten zur Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin) betrachtet, wenn letzteres zur Minimierung des Risikos eines Herzinfarkts und Schlaganfalls verwendet wird. In Laborstudien wurde gezeigt, dass Ibuprofen die blutverdünnende Wirkung von Acetylsalicylsäure reduziert. Es ist jedoch weiterhin unklar, ob die langfristige Anwendung von Ibuprofen in der klinischen Praxis den Nutzen von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure in Bezug auf die Vorbeugung von Herzinfarkten und Schlaganfällen reduziert. Es ist

---

<sup>1</sup> Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert.



nicht davon auszugehen, dass die gelegentliche Anwendung von Ibuprofen den Nutzen von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure beeinträchtigt.

Die aktualisierten Hinweise zum kardiovaskulären Risiko im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen werden in die Produktinformation von Ibuprofen enthaltenden Arzneimitteln aufgenommen, einschließlich Informationen über die Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und Acetylsalicylsäure (Aspirin).

Die Empfehlungen für Ibuprofen sind auch auf Dexibuprofen anwendbar, ein Arzneimittel, das Ibuprofen ähnelt. Eine hohe Dosis Dexibuprofen ist definiert als eine Dosierung von mindestens 1200 mg pro Tag.

Da die CMDh die Beratung des PRAC mittlerweile im Konsens gebilligt hat, werden die Änderungen an der Produktinformation für Ibuprofen und Dexibuprofen enthaltende Arzneimittel durch die Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt.

### **Informationen für Patienten**

- Im Rahmen einer EU-weiten Überprüfung von Ibuprofen wurde bestätigt, dass für Patienten, die hohe Dosierungen des Arzneimittels (2400 mg pro Tag oder mehr) einnehmen, ein geringes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko besteht. Im Zusammenhang mit Ibuprofen in Dosierungen von bis zu 1200 mg pro Tag ist kein Risiko zu beobachten; dies ist die höchste Dosierung, die üblicherweise von der Mehrheit der Patienten eingenommen wird.
- Das Risiko im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen ist mit dem vergleichbar, das mit einigen anderen nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), einschließlich COX-2-Hemmern und Diclofenac, einhergeht. Bei Diclofenac wurde bezüglich des Risikos geschätzt, dass je 1000 Patienten, die Diclofenac einnehmen, pro Jahr etwa drei zusätzliche Fälle von Herzinfarkten auftreten.
- Die Anwendung von hoch dosiertem Ibuprofen wird nun nicht mehr empfohlen, wenn Sie an einer Erkrankung des Herzens oder Kreislaufsystems leiden, wie z. B. Herzinsuffizienz, Herzkrankheit und Kreislaufbeschwerden, oder wenn Sie zuvor einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall hatten.
- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit hoch dosiertem Ibuprofen sorgfältig untersuchen, um zu überprüfen, ob bei Ihnen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, hoher Bluthochesterinspiegel oder Diabetes vorliegen oder ob Sie rauchen.
- Die Anwendung von Ibuprofen über einen längeren Zeitraum kann die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin) abschwächen, wenn letzteres zur Reduzierung des Herzinfarkt- und Schlaganfallrisikos eingenommen wird. Sie sollten daher stets Ihren Arzt oder Apotheker konsultieren, bevor Sie Ibuprofen gleichzeitig mit Aspirin anwenden.
- Die Empfehlungen für Ibuprofen sind auch auf Dexibuprofen anwendbar, ein Arzneimittel, das Ibuprofen ähnelt. Eine hohe Dosis Dexibuprofen ist definiert als eine Dosierung von mindestens 1200 mg pro Tag.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Daten aus Metaanalysen und epidemiologischen Studien legen nahe, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von hoch dosiertem Ibuprofen (2400 mg pro Tag oder mehr) ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (wie z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) besteht.<sup>1-4</sup>
- Das Risiko im Zusammenhang mit hoch dosiertem Ibuprofen ist mit dem vergleichbar, das mit einigen anderen nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), einschließlich COX-2-Hemmern und Diclofenac, einhergeht. Bei Diclofenac wurde bezüglich des Risikos geschätzt, dass je 1000 Teilnehmer pro Jahr etwa drei zusätzliche Fälle von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen auftreten.
- Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. nicht eingestelltem Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-III), gesicherter ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und zerebrovaskulärer Erkrankung) sollten hohe Dosierungen von Ibuprofen vermieden werden.
- Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Beurteilung und Abwägung mit hoch dosiertem Ibuprofen behandelt werden.
- Die Auswirkungen der Dauer der Ibuprofen-Behandlung auf das kardiovaskuläre Risiko ist unklar.
- Obwohl in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko von Dexibuprofen keine spezifischen Daten vorliegen, ist von einem ähnlichen kardiovaskulären Risiko auszugehen wie bei hoch dosiertem Ibuprofen, wenn Dexibuprofen in äquivalenten Dosierungen (von 1200 mg pro Tag oder mehr) angewendet wird.
- Experimentelle Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen/Dexibuprofen über einen längeren Zeitraum die kardioprotektive Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (üblicherweise 75 mg pro Tag) möglicherweise reduziert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise kompetitiv hemmt. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen wird eine klinisch relevante Auswirkung hierbei nicht als wahrscheinlich erachtet.

## Literaturhinweise

In der Überprüfung wurden Daten aus verschiedenen Studien berücksichtigt, darunter:

1. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Auswirkungen von nicht steroidal Antirheumatika auf das Gefäßsystem und den oberen Gastrointestinaltrakt: Metaanalysen von Daten individueller Teilnehmer an randomisierten Studien. *Lancet* 2013;382:769-79.
2. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. [Kardiovaskuläre und gastrointestinale Sicherheit von NSAR: eine systematische Überprüfung von Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien.] *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011;89:855-66.
3. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. [Kardiovaskuläres Langzeitrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung nicht steroidaler Antirheumatika im Verhältnis zur seit dem ersten Myokardinfarkt verstrichenen Zeit: eine landesweite Kohortenstudie.] *Circulation* 2012;126:1955-63.
4. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. [Ursachenspezifisches kardiovaskuläres Risiko im Zusammenhang mit nicht steroidal Antirheumatika bei Myokardinfarkt-Patienten: eine landesweite Studie.] *PloS one* 2013;8:e54309.

---

## Weitere Informationen über das Arzneimittel

Ibuprofen ist ein Schmerzmittel und ein entzündungshemmendes Arzneimittel, das zur Arzneimittelklasse der sogenannten nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) gehört. Seine Wirkung beruht darauf, dass ein Enzym mit der Bezeichnung Cyclooxygenase blockiert wird, das Prostaglandine produziert. Dies sind Substanzen, die am Entzündungsprozess und der Entstehung von Schmerzen beteiligt sind.

Die übliche Dosis bei Erwachsenen und Kindern über zwölf Jahre beträgt 200 bis 400 mg, je nach Bedarf drei- oder viermal täglich.

Ibuprofen ist in Arzneimitteln als Kombination zweier Moleküle vorhanden, die Enantiomere (Moleküle, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten) genannt werden. Dexibuprofen, das aktive Enantiomer, ist in manchen Fällen alleine verfügbar und daher Teil dieser Überprüfung. Eine Dosis von 2400 mg Ibuprofen pro Tag entspricht 1200 mg Dexibuprofen pro Tag.

Ibuprofen und Dexibuprofen sind derzeit in der Europäischen Union (EU) in mehreren verschiedenen Formulierungen erhältlich. In der Überprüfung wurden Formulierungen zur systemischen Anwendung (die auf den gesamten Körper wirken sollen, wie z. B. bei der Anwendung zum Einnehmen oder als Injektion) behandelt; Formulierungen wie z. B. auf die Haut im betroffenen Bereich aufgetragene Gels oder Sprays wurden nicht behandelt. Arzneimittel, die Ibuprofen und Dexibuprofen enthalten, wurden in der EU über nationale Zulassungsverfahren zugelassen und sind seit vielen Jahren unter einer Vielzahl von Handelsnamen erhältlich. Sie sind sowohl verschreibungspflichtig als auch rezeptfrei erhältlich.

## Mehr über die Sicherheit von NSAR

Die Sicherheit von NSAR, einschließlich Ibuprofen, wurde in den vergangenen Jahren von Behörden in der EU regelmäßig überprüft. Im Rahmen von Überprüfungen in den Jahren [2005](#), [2006](#) und [2012](#) wurde bestätigt, dass NSAR als Arzneimittelklasse mit einem leicht erhöhten Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse (Blutgerinnsel in den Arterien) einhergehen, insbesondere bei Patienten mit Grunderkrankungen des Herzens oder des Kreislaufsystems oder mit gewissen kardiovaskulären Risikofaktoren und vor allem bei Anwendung hoher Dosierungen.

Es liegt bereits eine Klassenwarnung zu diesem Risiko vor, und in der Produktinformation für alle NSAR, einschließlich Ibuprofen, wird empfohlen, diese Arzneimittel in der niedrigsten wirksamen Dosierung und über den kürzesten für die Beherrschung der Symptome erforderlichen Zeitraum anzuwenden.

In dieser jüngsten Überprüfung wurden aggregierte Daten betrachtet, die die kardiovaskulären Risiken in Bezug auf Ibuprofen in hohen Dosierungen und die Wechselwirkung zwischen Ibuprofen in beliebiger Dosierung und Acetylsalicylsäure (Aspirin) klarstellen.

## Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung zu Ibuprofen wurde am 9. Juni 2014 auf Anfrage der Arzneimittelagentur des Vereinigten Königreichs (MHRA) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Sie erfolgte im Zuge von Bedenken, dass hohe Dosierungen von Ibuprofen mit einem ähnlichen kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang stehen könnten wie jenes, das mit COX-2-Hemmern und Diclofenac einhergeht.

Die Überprüfung erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Da sämtliche Ibuprofen enthaltenden Arzneimittel in der EU auf nationaler Ebene zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die eine endgültige Stellungnahme verabschiedete. Die CMDh ist ein Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Am 20. Mai 2015 verabschiedete die CMDh ihre Position im Konsens; daher werden die vom PRAC empfohlenen Hinweise durch die Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt.

#### **Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin**

---

Monika Benstetter

Tel.: +44 0 20 3660 8427

E-Mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)