

ASS Puren 100 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASS Puren 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 100 mg Acetylsalicylsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, bikonvexe, schwach nach Zitrone bis schwach nach Essigsäure riechende Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- instabile Angina pectoris – als Teil der Standardtherapie
- akuter Myokardinfarkt – als Teil der Standardtherapie
- Reinfarktprophylaxe
- nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z. B. nach ACVB, bei PTCA)
- zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind

Hinweis:

ASS Puren 100 mg eignet sich auf Grund seines Wirkstoffgehaltes nicht zur Behandlung von Schmerzzuständen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei instabiler Angina pectoris

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette ASS Puren 100 mg (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Bei akutem Myokardinfarkt

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette ASS Puren 100 mg (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Zur Reinfarktprophylaxe

Es wird eine Tagesdosis von 3 Tabletten ASS Puren 100 mg (entsprechend 300 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z. B. nach ACVB, bei PTCA)

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette ASS Puren 100 mg (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Der günstigste Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit ASS Puren 100 mg nach aortakoronarem Venen-Bypass (ACVB) scheint 24 Stunden nach der Operation zu sein.

Zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette ASS Puren 100 mg (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen möglichst nach der Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Wasser) eingenommen werden. Die Tabletten sollten nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Zur Behandlung bei akutem Myokardinfarkt sollte die 1. Tablette zerbissen oder zerkaut werden.

Acetylsalicylsäure-haltige Arzneimittel sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

ASS Puren 100 mg darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Salicylsäureverbindungen oder Prostaglandin-Synthetase-Hemmer (z. B. können bei bestimmten Asthmapatienten Asthmaanfälle oder Ohnmacht auftreten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei aktiven oder anamnestisch bekannten rezidivierenden peptischen Ulzera, Magen-/Darmblutungen oder anderen (z. B. zerebrovaskuläre) Blutungen
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese), Gerinnungsstörungen wie Hämophilie oder Thrombozytopenie
- bei stark eingeschränkter Leberfunktion
- bei stark eingeschränkter Nierenfunktion
- bei schwerer, nicht ausreichend behandelter Herzinsuffizienz
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5)
- Dosen > 100 mg/Tag während des dritten Trimesters der Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung empfohlen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Dieses Arzneimittel wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht empfohlen, sofern der zu erwartende Nutzen nicht die Risiken überwiegt. Acetylsalicylsäure kann bei Kindern in einigen Fällen zum Auftreten eines Reye-Syndroms beitragen.

Insbesondere bei und nach operativen Eingriffen (auch kleineren Eingriffen wie Zahnextraktionen) besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Vor Operationen (einschließlich Zahnextraktionen) mit Vorsicht anwenden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung ist möglicherweise erforderlich.

Acetylsalicylsäure wird während einer Menorrhagie nicht empfohlen, da es die Menstruationsblutung verstärken kann.

Acetylsalicylsäure ist mit Vorsicht anzuwenden bei Hypertonie und bei anamnestisch bekannten Gastroduodenalulzera oder -blutungen oder während einer Antikoagulationstherapie.

Die Patienten sollten ihren behandelnden Arzt über alle ungewöhnlichen Blutungssymptome informieren. Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera ist die Behandlung abzubrechen.

Acetylsalicylsäure ist mit Vorsicht anzuwenden bei mittelstarken Nieren- oder Leberfunktionseinschränkungen (kontraindiziert bei schweren Funktionsstörungen) sowie bei dehydrierten Patienten, da die Anwendung von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Bei Patienten mit leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörungen sind regelmäßige Leberfunktionstests durchzuführen.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit verminderter kardiovaskulärer Durchblutung (z. B. renale Gefäßerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, Volumenverlust, größere Operationen, Sepsis oder schwere Blutungsereignisse): Acetylsalicylsäure kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines akuten Nierenversagens weiter erhöhen.

Acetylsalicylsäure kann Bronchospasmen, Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen begünstigen. Risikofaktoren sind vorbestehendes Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautpolypen (Nasenpolypen) oder chronische Atemwegserkrankungen. Dies gilt ebenso für Patienten, die auf andere Substanzen allergisch reagieren (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria).

Selten wurden schwerwiegende Hautreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom) im Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Acetylsalicylsäure ist beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abzusetzen.

Ältere Patienten sind besonders anfällig für die unerwünschten Wirkungen von NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure), insbesondere für – potenziell letale – gastrointestinale Blutungen und Perforationen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn eine Langzeittherapie erforderlich ist, sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden.

Die gemeinsame Anwendung von Acetylsalicylsäure und anderen Substanzen, die die Hämostase beeinflussen (d. h. Antikoagulantien wie Warfarin, thrombolytische und thrombozytenhemmende Wirkstoffe, Antiphlogistika und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) wird, außer bei zwingender Indikation, nicht empfohlen, da das Blutungsrisiko dabei erhöht ist (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination nicht zu vermeiden ist, wird eine engmaschige Überwachung auf Blutungszeichen empfohlen.

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das Ulkus-Risiko erhöhen (wie orale Corticosteroide, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Deferasirox; siehe Abschnitt 4.5).

In niedrigen Dosen reduziert Acetylsalicylsäure die Harnsäureausscheidung. Deshalb können bei Patienten mit eingeschränkter Harnsäureausscheidung Gichtanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Das Hypoglykämierisiko unter Sulfonylharnstoffen und Insulin kann verstärkt werden, wenn gleichzeitig Acetylsalicylsäure in Überdosen eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Eine besondere ärztliche Überwachung ist bei Patienten mit schwerem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel erforderlich: Acetylsalicylsäure kann eine Hämolyse oder eine hämolytische Anämie induzieren. Das Risiko einer Hämolyse kann durch Faktoren wie z. B. hohe Dosierung, Fieber oder akute Infektionen erhöht werden.

ASS Puren enthält Natrium
ASS Puren enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Methotrexat (in einer Dosierung von > 15 mg/Woche):

Bei Kombination der Arzneimittel Methotrexat und Acetylsalicylsäure verstärkt sich die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der durch Acetylsalicylsäure verminderten renalen Clearance von Methotrexat. Die gemeinsame Anwendung von Methotrexat (> 15 mg/Woche) und Acetylsalicylsäure ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Urikosurika, z. B. Probenecid und Benzbromaron

Salicylate heben die Wirkung auf. Die Kombination ist zu vermeiden.

Kombinationen, bei denen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich oder Risiken zu bedenken sind

Antikoagulanzen, z. B. Cumarin, Heparin, Warfarin

Erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion, Schädigung der Duodenalschleimhaut und Verdrängung oraler Antikoagulanzen aus ihrer Plasmaproteinbindung. Die Blutungszeit sollte regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombolytika: Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolysetherapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen (z. B. blaue Flecken) aufmerksam geachtet werden.

Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogrel, Ticlopidin und Dipyridamol)

Es kann zu einer Verlängerung der Blutungszeit kommen.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, z. B. Sertralin oder Paroxetin)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4) aufgrund synergistischer Effekte.

Aldosteronantagonisten (Spironolacton und Canrenoat)

Abschwächung der Wirkung

Antidiabetika, z. B. Insulin und Sulfonylharnstoffe

Salicylate können in höheren Dosierungen die blutzuckersenkende Wirkung verstärken.

Digoxin und Lithium

Acetylsalicylsäure beeinträchtigt die renale Ausscheidung von Digoxin und Lithium und führt damit zu erhöhten Plasmakonzentrationen. Am Anfang und Ende einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure wird die Kontrolle der Plasmaspiegel von Digoxin und Lithium empfohlen. Eventuell ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Diuretika und Antihypertensiva

NSAR können die antihypertensiven Wirkungen von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen (z. B. Furosemid und ACE-Hemmer). Wie auch bei anderen NSAR ist bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz erhöht.

Diuretika: Risiko einer akuten Niereninsuffizienz aufgrund verminderter glomerulärer Filtration durch verringerte renale Prostaglandinsynthese. Zu Beginn der Behandlung wird eine Hydrierung des Patienten und Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid)

Kann zu schwerer Azidose und erhöhter ZNS-Toxizität führen.

Systemische Glukokortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison):

Bei gemeinsamer Anwendung von Acetylsalicylsäure und Corticosteroiden kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat (in einer Dosierung von < 15 mg/Woche)

Bei Kombination der Arzneimittel Methotrexat und Acetylsalicylsäure verstärkt sich die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der durch Acetylsalicylsäure verminderten renalen Clearance von Methotrexat. Während der ersten Wochen der kombinierten Einnahme sollten wöchentlich Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Beim Auftreten von Nierenfunktionsstörungen, auch leichter Art, sowie bei älteren Patienten sollte eine verstärkte Überwachung stattfinden.

NSARs (z. B. Ibuprofen und Naproxen)

Die gleichzeitige Anwendung (am gleichen Tag) von manchen NSARs (Acetylsalicylsäure ausgenommen), wie zum Beispiel Ibuprofen und Naproxen, kann den irreversiblen plättchenhemmenden Effekt der Acetylsalicylsäure abschwächen. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die Behandlung von Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko mit manchen NSARs, wie zum Beispiel Ibuprofen oder Naproxen, kann die kardioprotektive Wirkung der Acetylsalicylsäure einschränken (siehe Abschnitt 4.4).

Andere NSAR

Erhöhtes Risiko für Ulzerationen und gastrointestinale Blutungen durch Synergie der Wirkungen.

Ciclosporin, Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus kann die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus verstärkt werden. Bei gemeinsamer Anwendung dieser Substanzen mit Acetylsalicylsäure ist die Nierenfunktion regelmäßig zu kontrollieren.

Valproat

Es wurde beschrieben, dass Acetylsalicylsäure die Bindung von Valproat an Serumalbumin verringert, sodass die Plasmakonzentration von freiem Valproat im Steady State zunimmt.

Phenytoin

Salicylat verringert die Bindung von Phenytoin an Plasmaalbumin. Dadurch kann der Phenytoin-Gesamtspiegel im Plasma abnehmen, während der Anteil des ungebundenen Phenytoins zunimmt. Insgesamt scheint die Konzentration des freien Phenytoins und somit die therapeutische Wirkung nicht signifikant verändert zu werden.

Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Acetylsalicylsäure steigert das Risiko gastrointestinaler Blutungen.

Nur für Arzneimittel mit Indikation Prävention thromboembolischer Erkrankungen:

Metamizol

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

ASS Puren 100 mg sollte daher nicht zusammen mit einem der oben genannten Stoffe angewendet werden, ohne dass der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung ungünstig 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.

Niedrige Dosen (bis einschließlich 100 mg/Tag):

Klinische Studien deuten darauf hin, dass Dosen bis zu 100 mg/Tag für eine eingeschränkte Anwendung in der Geburtshilfe, die eine spezielle Überwachung erfordert, sicher erscheinen.

Dosen von über 100 mg/Tag und bis zu 500 mg/Tag:

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Dosen über 100 mg/Tag bis zu 500 mg/Tag vor. Daher gelten die nachstehenden Empfehlungen für Dosen von 500 mg/Tag und darüber auch für diesen Dosisbereich.

Dosen ab 500 mg täglich:

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale 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. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf bis zu etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Einnahme von ASS Puren aufgrund einer fetalen Nierenfunktionsstörung zu Oligohydramnion führen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel reversibel, wenn die Behandlung abgesetzt wird. Darüber hinaus wurde über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im zweiten Trimester berichtet, die sich in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung wieder auflöste. Daher sollte ASS Puren während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn ASS Puren von einer Frau mit Kinderwunsch oder während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus sollte nach der Einnahme von ASS Puren über mehrere Tage ab der 20. Schwangerschaftswoche erwogen werden. ASS Puren sollte abgesetzt werden, wenn Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);

- Nierenfunktionsstörung (siehe oben)
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, was zu verspäteten oder verlängerten Wehen führt.

Daher ist Acetylsalicylsäure in Dosen von mehr als 100 mg/Tag während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dosen bis einschließlich 100 mg/Tag dürfen nur unter strenger Geburtsüberwachung angewendet werden.

Stillzeit:

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Das Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis beträgt 0,1 - 0,15. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei Anwendung einer Tagesdosis von bis zu 100 mg eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei Einnahmen höherer Dosen (über 100 mg Tagesdosis) sollte abgestillt werden.

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

Acetylsalicylsäure hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z. B. cerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen, berichtet worden, die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

Hämolyse und hämolytische Anämie wurden bei Patienten mit schwerem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel berichtet.

Blutungen, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hautblutungen oder Blutungen des Urogenitaltraktes mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfälle.

Geringfügige Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt (Mikroblutungen).

Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzera, die sehr selten zur Perforation führen können.

Gastrointestinale Blutungen.

Nach längerer Anwendung von ASS Puren 100 mg kann eine Eisenmangelanämie durch verborgene Blutverluste aus dem Gastrointestinaltrakt auftreten.

Gastrointestinale Entzündungen.
Nicht bekannt: Bei Vorschädigungen der Darmschleimhaut kann es zur Ausbildung multipler Membranen im Darmlumen mit potenziell nachfolgender Stenosierung kommen.

Bei Auftreten von schwarzem Stuhl oder blutigem Erbrechen (Zeichen einer schweren Magenblutung) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe Abschnitt 4.9).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautreaktionen (sehr selten bis hin zu Erythema exsudativum multiforme).

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts und des kardiovaskulären Systems, vor allem bei Asthmatikern. Symptome können sein: Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, Rhinitis, verstopfte Nase, anaphylaktischer Schock oder Quincke-Ödem.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten: Erhöhungen der Leberwerte.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr selten: Hypoglykämie.
Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Unterschieden werden die chronische Überdosierung von Acetylsalicylsäure mit überwiegend zentralnervösen Störungen, wie Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit oder Übelkeit („Salicylismus“) und die akute Intoxikation.

Im Vordergrund einer akuten Acetylsalicylsäure-Vergiftung steht eine schwere Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Bereits im therapeutischen Dosisbereich kommt es zu einer respiratorischen Alkalose infolge gesteigerter Atmung. Sie wird durch eine erhöhte renale Ausscheidung von Hydrogencarbonat kompensiert, so dass der pH-Wert des Blutes normal ist. Bei toxischen Dosen reicht diese Kompensation nicht mehr aus und der pH- Wert sowie die Hydrogencarbonatkonzentration im Blut sinken ab. Der PCO₂-Wert des Plasmas kann zeitweilig normal sein. Es liegt scheinbar das Bild einer metabolischen Azidose vor. Tatsächlich aber handelt es sich um eine Kombination von respiratorischer und metabolischer Azidose. Die Ursachen hierfür sind: Einschränkung der Atmung durch toxische Dosen, Anhäufung von Säure, zum Teil durch verminderte renale Ausscheidung

(Schwefel- und Phosphorsäure sowie Salicylsäure, Milchsäure, Acetessigsäure u.a.) infolge einer Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Hierzu tritt eine Störung des Elektrolythaushaltes auf. Es kommt zu größeren Kaliumverlusten.

Obgleich beträchtliche interindividuelle Unterschiede bestehen, kann davon ausgegangen werden, dass eine Dosis von ca. 200 mg/kg bei Erwachsenen und eine Dosis von ca. 100 mg/kg bei Kindern toxisch ist. Die letale ASS-Dosis liegt bei 25 - 30 Gramm. Salicylatkonzentrationen von mehr als 300 mg/l im Plasma weisen auf eine Intoxikation hin. Plasmakonzentrationen über 500 mg/l bei Erwachsenen und 300 mg/l bei Kindern verursachen generell schwere toxische Wirkungen. Eine Überdosis kann für ältere Patienten und insbesondere für kleine Kinder schädlich sein (eine therapeutische Überdosis oder häufige versehentliche Intoxikationen können zum Tode führen).

Symptome einer mittelschweren Intoxikation

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerz, Schwindel, Verwirrtheit und gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen)

Symptome der akuten Intoxikation

Die Symptome bei leichteren Graden einer akuten Vergiftung (200 – 400 µg/ml): Neben Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, des Elektrolythaushaltes (z. B. Kaliumverluste), Hypoglykämie, Hautausschlägen sowie gastrointestinalen Blutungen werden Hyperventilation, Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände beobachtet. Bei schweren Vergiftungen (über 400 µg/ml) können Delirien, Tremor, Atemnot, Schweißausbrüche, Exsikkose, Hyperthermie und Koma auftreten. Bei Intoxikationen mit letalem Ausgang tritt der Tod in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Behandlung der Überdosierung

Wenn eine toxische Dosis aufgenommen wurde, ist eine Krankenhauseinweisung erforderlich.

Die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Acetylsalicylsäureintoxikation richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen der Intoxikation. Sie entsprechen den üblichen Maßnahmen zur Verminderung der Resorption des Wirkstoffs, Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie der gestörten Temperaturregulation und Atmung. Im Vordergrund stehen Maßnahmen, die der Beschleunigung der Ausscheidung und der Normalisierung des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes dienen.

Bei mittelgradiger Intoxikation sollte versucht werden, Erbrechen zu induzieren.

Wenn dies erfolglos bleibt, kann innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme einer erheblichen Menge des Arzneimittels eine Magenspülung versucht werden. Danach Aktivkohle (Adsorptionsmittel) und Natriumsulfat (Laxans) verabreichen.

Aktivkohle kann als Einzeldosis (50 g bei Erwachsenen, 1 g/kg KG bei Kindern bis 12 Jahren) gegeben werden.

Neben Infusionslösungen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid werden auch Diuretika verabreicht. Die Reaktion des Harns soll basisch sein, damit der Ionisationsgrad der Salicylate zu und damit die Rückdiffusionsrate in den Tubuli abnimmt. Alkalisierung des Harns (250 mmol NaHCO₃, über 3 Stunden) unter Kontrolle des Harn-pH. Eine Kontrolle der Blut-Werte (pH, PCO₂, Hydrogencarbonat, Kalium u. a.) ist sehr zu empfehlen.

Bei schwerwiegender Intoxikation ist eine Hämodialyse vorzuziehen.

Andere Symptome sind symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel,
Thrombozytenaggregationshemmer, Acetylsalicylsäure
ATC-Code: B01AC06

Acetylsalicylsäure hat eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Diese Wirkung auf die Thrombozyten wird über eine Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht. Dadurch wird irreversibel die Bildung von Thromboxan A₂ (einem die Thrombozytenaggregation fördernden und vasokonstringierend wirkenden Prostaglandin) in den Thrombozyten gehemmt. Die Hemmung der TXA₂-Synthese ist irreversibel, da Thrombozyten (mangels Zellkern und Fähigkeit zur Proteinsynthese) nicht in der Lage sind, die durch Acetylsalicylsäure acetylierte Cyclooxygenase neu zu synthetisieren.

Wiederholte Dosen von 20 bis 325 mg haben eine Hemmung der enzymatischen Aktivität von 30 bis 95 % zur Folge.

Aufgrund der Irreversibilität der Bindung bleibt die Wirkung über die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten (7–10 Tage) bestehen. Die Hemmwirkung erschöpft sich nicht während Langzeittherapien, die enzymatische Aktivität setzt 24 bis 48 Stunden nach dem Ende der Behandlung mit der Neubildung von Thrombozyten allmählich wieder ein.

Acetylsalicylsäure hat eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Diese Wirkung auf die Thrombozyten wird über eine Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht. Dadurch wird irreversibel die Bildung von Thromboxan A₂ (einem die Thrombozytenaggregation fördernden und vasokonstringierend wirkenden Prostaglandin) in den Thrombozyten gehemmt. Infolgedessen bewirkt Acetylsalicylsäure bei einmal täglicher Gabe in niedriger Dosierung (< 100 mg /Tag) eine Blockade von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten ohne ausgeprägte Beeinträchtigung der Prostacyclinbildung.

Acetylsalicylsäure gehört außerdem zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclooxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure wird in höheren oralen Dosierungen zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, bei erhöhter Temperatur und zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen (z .B. rheumatoide Arthritis) angewendet. Acetylsalicylsäure verlängert die Blutungszeit um durchschnittlich etwa 50 bis 100 %, es werden jedoch individuelle Abweichungen beobachtet.

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 (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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaeiweißbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 49 % bis über 70 % (Acetylsalicylsäure) bzw. 66 % bis 98 % (Salicylsäure) wurden gefunden.

Im Liquor und in der Synovialflüssigkeit ist Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisbar.

Salicylsäure ist placentagängig und geht in die Muttermilch über.

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der wichtigste Resorptionsort ist der proximale Dünndarm. Ein signifikanter Teil der Dosis wird jedoch schon während des Resorptionsprozesses in der Darmwand zu Salicylsäure hydrolysiert. Der Grad der Hydrolyse hängt von der Resorptionsgeschwindigkeit ab.

Verteilung

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch der Hauptmetabolit Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine (in erster Linie Albumin) gebunden und rasch in alle Teile des Körpers verteilt. Das Ausmaß der Proteinbindung von Salicylsäure hängt stark von der Salicylsäure- wie auch der Albumin-Konzentration ab. Das Verteilungsvolumen von Acetylsalicylsäure beträgt ca. 0,16 l/kg KG. Salicylsäure diffundiert langsam in die Synovialflüssigkeit, überwindet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Acetylsalicylsäure wird mit einer Halbwertszeit von 15–30 Minuten rasch zu ihrem Hauptmetaboliten Salicylsäure abgebaut, der wiederum vorwiegend zu Glycin- und Glucuronsäurekonjugaten sowie Spuren von Gentisinsäure umgewandelt wird.

Elimination

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt ist. Deshalb variiert die Eliminationshalbwertszeit zwischen 2–3 Stunden nach niedrigen Dosen, 12 Stunden nach üblichen analgetischen Dosen und 15–30 Stunden nach hohen therapeutischen Dosen oder Intoxikation. Die Eliminationshalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt nur einige Minuten, die Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure beträgt nach Einnahme einer Dosis von 0,5 g Acetylsalicylsäure 2 h, nach Applikation von 1 g 4 h, nach Einnahme einer Einzeldosis von 5 g verlängert sie sich auf 20 h. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden hauptsächlich renal ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil der Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert.

Salicylate verursachen in tierexperimentellen Untersuchungen außer Nierenschädigungen und gastrointestinale Ulcera keine weiteren Organschädigungen.

In Studien an Ratten wurden unter Acetylsalicylsäure in maternal toxischen Dosen fetotoxische und teratogene Wirkungen beobachtet. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, da die in nichtklinischen Studien verwendeten Dosen viel (d. h. mindestens 7-mal) höher als die maximal empfohlenen Dosen bei kardiovaskulären Indikationen waren.

Salicylate haben bei einer Reihe von Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt (z. B. Fehlbildungen an Herz und Skelett, Gastroschisis). Es wurden Implantationsstörungen, embryotoxische und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit der Jungtiere nach pränataler Exposition angegeben.

Acetylsalicylsäure wurde umfassend auf Mutagenität und Kanzerogenität getestet. Aus den Studien an Mäusen und Ratten ergeben sich insgesamt keine relevanten Anzeichen für mutagene oder kanzerogene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronenaroma
Cellulosepulver
Glycin
Maisstärke
Saccharin-Natrium

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen mit
50 Tabletten
100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

38676.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:	30. April 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	11. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig