



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aspirin® Plus C

400 mg/240 mg, Brausetabletten
Acetylsalicylsäure/Ascorbinsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Brausetablette enthält: 400 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.) und 240 mg Ascorbinsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen wie Kopfschmerzen; Zahnschmerzen; Regelschmerzen; schmerzhafte Beschwerden, die im Rahmen von Erkältungskrankheiten auftreten (z. B. Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen)
- Fieber

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamt-dosis
Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene	1–2 Brausetabletten (entsprechend 400–800 mg Acetylsalicylsäure und 240–480 mg Ascorbinsäure)	3–6 Brausetabletten (entsprechend 1200–2400 mg Acetylsalicylsäure und 720–1440 mg Ascorbinsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4–8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Die Gesamttagesdosis darf nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt aufgelöst in Wasser. Nicht auf nüchternen Magen einnehmen. Aspirin Plus C soll nicht länger als 4 Tage ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren nur auf ärztliche Anweisung angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Acetylsalicylsäure sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.4)

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Acetylsalicylsäure sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, andere Salicylate, Ascorbinsäure

oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;

- Asthmaanfälle in der Vergangenheit, die durch die Verabreichung von Salicylaten oder Substanzen mit ähnlicher Wirkung, insbesondere nichtsteroidale Antiphlogistika, ausgelöst wurden;
- akute gastrointestinale Ulcera;
- hämorrhagische Diathese;
- Leber- und Nierenversagen;
- schwere, nicht eingestellte Herzinsuffizienz;
- Kombination mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5);
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Nephrolithiasis oder Nephrolithiasis in der Vergangenheit
- Hyperoxalurie
- Hämochromatose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

von Acetylsalicylsäure

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Analgetika/Antiphlogistika/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe (siehe Abschnitt 4.3);
- bei Bestehen von Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber), Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen) oder chronischen Atemwegserkrankungen;
- bei gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulantien (siehe Abschnitt 4.5);
- bei gastrointestinalen Ulcera oder -Blutungen in der Vorgeschichte;
- bei eingeschränkter Leberfunktion;
- 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;
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen); es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen;
- bei Patienten mit schwerem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel: 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.

Worauf müssen Sie noch achten?

Aspirin Plus C enthält 466,4 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Aspirin Plus C ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme führen und damit wiederum eine Fortdauer der Kopfschmerzen bewirken können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert eingenommen werden.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringer Harnausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien/Thrombolytika: Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolyse-Therapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutung aufmerksam geachtet werden;
- Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Ticlopidin, Clopidogrel: erhöhtes Risiko für Blutungen;
- Andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcera und Blutungen;
- Systemische Glukokortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen;
- Alkohol: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcera und Blutungen;
- Digoxin: Erhöhung der Plasmakonzentration;
- Antidiabetika: der Blutzuckerspiegel kann sinken;
- Methotrexat: Verminderung der Ausscheidung und Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate (siehe Abschnitt 4.3);
- Valproinsäure: Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate;
- Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen aufgrund synergistischer Effekte.

Abschwächung der Wirkung:

- Diuretika (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr);
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr);

- Urikoserika (z.B. Probenecid, Benzbromaron);
- Deferoxamin: mögliche Dekompensation des Herzens bei gleichzeitiger Einnahme von Ascorbinsäure durch erhöhte Toxizität von Eisen im Gewebe, insbesondere des Herzens.

Wechselwirkungen von Ascorbinsäure in Labordiagnostik Vitamin C ist ein Reduktionsmittel (d.H. Ein Elektronendonator) und kann chemische Interferenzen in Labortests, die Oxidations-Reduktions-Reaktionen beinhalten, verursachen, wie z.B. die Analyse von Glukose, Kreatinin, Carbamazepin, Harnsäure in Urin, Serum und Hämo-cult. Vitamin C kann in Tests interferieren, bei denen Harn- und Blutzucker gemessen werden und zu falschen Messergebnissen führen, obwohl Vitamin C keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel 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 deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und für kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung von Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiale Fehlbildungen ist von weniger als 1 % auf bis zu 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer zunimmt. Bei Tieren hat die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmstoffes zu erhöhten Prä- und Postimplantationsstörungen und embryofötaler Letalität geführt. Außerdem wurden bei Tieren erhöhte Inzidenzen für verschiedene Fehlbildungen, inkl. Kardiovaskulärer berichtet, wenn ein Prostaglandinsynthese-Hemmstoff in der Organentwicklungsphase verabreicht wurde. Während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft sollte Acetylsalicylsäure nicht gegeben werden, es sei denn dies ist eindeutig notwendig. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau eingenommen wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich bereits im ersten oder zweiten Trimenon der Schwangerschaft befindet, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kann eine Exposition mit Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen mit folgenden Risiken behaftet sein:

- beim Fötus:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - renale Dysfunktion, die bis zum Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann.
- bei der Mutter und beim neugeborenen Kind am Ende der Schwangerschaft:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein anti-aggregatorischer Effekt, der bereits bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann.
 - Hemmung der Wehentätigkeit, die zu einem verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgang führt.

Als Konsequenz ist Acetylsalicylsäure daher im dritten Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, ist bei gelegentlicher Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestillt werden.

Fertilität

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

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

Acetylsalicylsäure und Ascorbinsäure haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Acetylsalicylsäure:

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund 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 Antikoagulantien 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, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten:

Gastrointestinale Ulcera, die sehr selten zur Perforation führen können. Gastrointestinale Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Gastrointestinale Entzündungen.

Nicht bekannt:

Bei Vorschädigungen der Darmschleimhaut kann es zur Ausbildung multipler Membranen im Darmlumen mit potentiell nachfolgender Stenose kommen (insbesondere bei Langzeitbehandlung).

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie schwere Hautreaktionen (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme).

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen 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-Ödeme.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten:

Erhöhungen der Leberwerte.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden berichtet.

Ascorbinsäure (Vitamin C)

Die unten gelisteten Nebenwirkungen basieren auf „Spontanmeldungen“, so dass eine Sortierung nach Häufigkeitsangaben nicht möglich ist (Häufigkeit ist nicht bekannt).

Erkrankungen des Immunsystems:

Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische Reaktion und anaphylaktischer Schock.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Magen- und Darmschmerzen, Bauchschmerzen.

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Salicylat-Toxizität kann aus chronischer, therapeutischer Überdosierung resultieren sowie aus potenziell lebensbedrohlicher, akuter Vergiftung (Überdosierung durch versehentliche Einnahme bei Kindern bis zur unbeabsichtigten Intoxikation).

Chronische Vergiftungen durch Salicylat können tückisch sein, da die Anzeichen und Symptome unspezifisch sind. Eine leichte Salicylat Intoxikation tritt in der Regel nach einer wiederholten Einnahme hoher Dosen (> 100 mg / kg / Tag über 2 Tage können toxisch sein) auf. Symptome umfassen Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Verwirrung und können durch Dosisreduktion kontrolliert werden.

Das Hauptmerkmal einer akuten Intoxikation ist eine schwere Störung des Säure-Basen-Haushaltes, die mit dem Alter und dem Grad der Vergiftung variiert. Das häufigste Anzeichen für eine akute Vergiftung bei einem Kind ist eine metabolische Azidose. Der Schweregrad der Vergiftung lässt sich allein anhand der Plasmakonzentration nicht einschätzen. Die Absorption von Acetylsalicylsäure kann aufgrund reduzierter Magenentleerung, Bildung von Konkrementen im Magen, oder als Ergebnis der Einnahme magensaftresistenter Präparate verzögert werden. Tinnitus kann bei Plasma-Konzentrationen von 150 bis 300 µg/ml auftreten. Weitere schwere Nebenwirkungen können bei Konzentrationen über 300 µg/ml auftreten.

Die pathophysiologischen Wirkungen einer Salicylat-Vergiftung sind komplex.

Eine leichte bis mittelschwere Intoxikation manifestiert sich durch Übelkeit, Erbrechen, Tachypnoe, Hyperventilation, respiratorische Alkalose und Diaphoresis.

Anzeichen einer mittelschweren bis schweren Intoxikation sind: respiratorische Alkalose mit kompensatorisch metabolischer Azidose, Hyperpyrexie, beeinträchtigter Glukose-Stoffwechsel und Ketose, Tinnitus, Taubheit, gastrointestinale Blutungen, Erkrankungen der Atemwege (von Hyperventilation bis hin zum Atemstillstand), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (von Arrhythmie bis hin zum kardiovaskulären Schock), Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolyt-Haushalts (von Dehydrierung bis hin zum Nierenversagen), hämatologische Erkrankungen (von Hemmung der Thrombozytenfunktion bis hin zu Koagulopathie), toxische Enzephalopathie und ZNS-Depression (von Lethargie bis Koma und Krampfanfällen).

Die Behandlung einer Acetylsalicylsäure Intoxikation erfolgt abhängig von der Ausprägung, dem Schweregrad und den klinischen Symptomen entsprechend standar-

disierter Vorgehensweisen bei Vergiftungen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein. Erste Notfallmaßnahmen sollten die beschleunigte Ausscheidung des Medikaments sowie die Wiederherstellung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sein.

In der Literatur sind Einzelfälle akuter und chronischer Ascorbinsäure-Überdosierung berichtet. Diese können bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel zu oxidativer Hämolyse, disseminierter intravasaler Gerinnung und signifikant erhöhtem Oxalat-Spiegeln in Serum und Urin führen.

Erhöhte Oxalat-Spiegel können bei Dialyse-Patienten zu Calcium-Oxalat-Ablagerungen führen.

Zusätzlich zeigen einige Berichte, dass hohe Dosen von Ascorbinsäure (oral oder i.v.) Calcium-Oxalat-Ablagerungen, Calcium-Oxalat-Kristallurie (bei Patienten mit Prädisposition für erhöhte Kristallaggregation), tubulointerstitielle Nephropathie und akutes Nierenversagen (Resultat der Calcium-Oxalat-Kristalle) hervorrufen können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika, Salicylsäure und Derivate
ATC-Code: N02BA01

Acetylsalicylsäure

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

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,3 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z. B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert. Aus diesem Grund werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

Ascorbinsäure

Die wasserlösliche Ascorbinsäure ist Bestandteil des Schutzsystems des Organismus gegen Sauerstoffradikale und andere Oxidationsmittel endogenen oder exogenen Ursprungs, welche eine besondere Rolle im Entzündungsprozess und in der Leukozytenfunktion spielen.

Sowohl in vitro als auch ex vivo Experimente zeigen, dass Ascorbinsäure einen posi-

tiven Effekt auf die menschliche Leukozytenimmunantwort hat.

Ascorbinsäure ist ein wesentlicher Bestandteil in der Synthese intrazellulärer Substanzen (Mucopolysaccharide), die, zusammen mit Collagenfasern, verantwortlich sind für die Abdichtung der Kapillarwände. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Acetylsalicylsäure zeigte Ascorbinsäure in klinischen Studien Hinweise auf eine protektive Wirkung bezüglich Acetylsalicylsäure-induzierter Magenläsionen und oxidativem Stress.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Während und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 15–30 min beziehungsweise 0,72–2 h erreicht. Diese angegebenen Zeiten sind abhängig von der Darreichungsform. Die Zugabe von Ascorbinsäure führt zu einer geringen oder keiner Variabilität der PK-Parameter von Acetylsalicylsäure.

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig. Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 h, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 h beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

Ascorbinsäure wird (konzentrationsabhängig im proximalen Dünndarm) begrenzt resorbiert. Mit steigender Einzeldosis sinkt die Bioverfügbarkeit (60–75% nach 1 g, 16% nach 12 g). Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu CO₂ und organischen Säuren abgebaut. Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40–50 mg/d bei Plasmakonzentrationen von 0,8–1,0 mg/dl erreicht. Der Gesamt-Turnover liegt in der Größenordnung von 1 mg/d. Bei extrem dosierter oraler Zufuhr sind kurzfristig Plasmakonzentrationen bis 4,2 mg/dl nach 3 h erreichbar. Unter diesen Bedingungen wird Ascorbinsäure überwiegend (> 80%) unverändert im Harn ausgeschieden (HWZ 2,9 h). Der Körperpool nach regelmäßiger Zufuhr von ca. 180 mg/d beträgt mindestens 1,5 g. Starke Anreicherung in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und Leukozyten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert. Salicylate haben in tierexperimentellen Untersu-

chungen Nierenschädigungen und gastrointestinale Ulcera hervorgerufen. Acetylsalicylsäure wurde angemessen auf Mutagenität und Karzinogenität untersucht; es wurden keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes oder karzinogenes Potenzial festgestellt. Salicylate haben bei einer Reihe von Tierpezies teratogene Wirkungen gezeigt. Es wurden Implantationsstörungen, embryotoxische und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit der Jungtiere nach pränataler Exposition angegeben. In nicht-klinischen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität nach Mehrfachgabe und Toxizität für Reproduktion und Entwicklung zeigten sich keine besondere Gefahren für den Menschen.

Vereinzelte positive Befunde in in-vitro Genotoxizitätsstudien wurden in in-vivo Studien nicht bestätigt und werden nicht als klinisch relevant betrachtet. In 2-Jahres Kanzerogenitätsstudien mit F344/N Ratten und B6C3F1 Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Ascorbinsäure.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogencitrat, Natriumhydrogencarbonat, Citronensäure, Natriumcarbonat (H₂O-frei).

6.2 Inkompatibilitäten

keine

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

Tablettenstreifen Aluminium/Papier kaschiert Originalpackungen mit 10, 20 oder 40 Brausetabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6245405.00.00/67279.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

6245405.00.00: 25.05.2005

67279.00.00: 27.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

03.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt