

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

ASS STADA® 100 mg magensaftresistente Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 100 mg Acetylsalicylsäure (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette

Runde, weiße, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 7,2 mm.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Sekundärprävention von Myokardinfarkten,
- zur Vorbeugung von kardiovaskulärer Morbidität bei Patienten, die an stabiler Angina pectoris leiden,
- bei instabiler Angina pectoris in der Vorgeschichte, außer während der akuten Phase,
- zur Vorbeugung eines Transplantatverschlusses nach Koronararterien-Bypass-Transplantationen (CABG),
- bei Koronarangioplastie, außer während der akuten Phase,
- zur Sekundärprävention von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und ischämischen Hirninfarkten, vorausgesetzt Hirnblutungen wurden ausgeschlossen.

ASS STADA® eignet sich nicht für Notfallsituationen. Es ist auf die Sekundärprävention zur Behandlung chronischer Krankheiten beschränkt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene

##### Zur Sekundärprävention von Myokardinfarkten

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

##### Zur Vorbeugung von kardiovaskulärer Morbidität bei Patienten, die an stabiler Angina pectoris leiden

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

##### Bei instabiler Angina pectoris in der Vorgeschichte, außer während der akuten Phase

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

##### Zur Vorbeugung eines Transplantatverschlusses nach Koronararterien-Bypass-Transplantation (CABG)

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

##### Bei Koronarangioplastie, außer während der akuten Phase

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

##### Zur Sekundärprävention von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und ischämischen Hirninfarkten, vorausgesetzt Hirnblutungen wurden ausgeschlossen.

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

Die übliche Dosis für die längerfristige Behandlung ist 1-mal täglich 100 mg. ASS STADA® darf ohne ärztliche Anweisung nicht in höherer Dosis angewendet werden und die höchste verschriebene Dosis darf 300 mg nicht überschreiten.

##### Ältere Patienten

Im Allgemeinen sollte Acetylsalicylsäure bei älteren Patienten, die für Nebenwirkungen anfälliger sind, mit Vorsicht angewendet werden. Für Patienten ohne schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz wird die übliche Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

##### Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht angewendet werden, außer auf ärztlichen Rat hin, wenn die Vorteile die Risiken überwiegen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit (½ Glas Wasser) geschluckt werden. Wegen des magensaftresistenten Überzugs sollten die Tabletten nicht zerdrückt, zerbrochen oder zerkaut werden, da der Tablettenüberzug eine Reizung des Magens verhindert.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Salicylsäure-Verbindungen, NSAR 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika, ausgelöst wurden,
- derzeit aktive oder rezidivierende Magengeschwüre in der Vorgeschichte und/oder gastrointestinale Blutungen oder andere Arten von Blutungen wie z.B. Hirnblutungen,
- hämorrhagische Diathese; Gerinnungsstörungen wie Bluterkrankheit und Thrombozytopenie,
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- schwere Nierenfunktionsstörungen,
- schwere Herzinsuffizienz,
- in einer Dosierung > 100 mg/Tag im letzten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6),
- in Kombination mit Methotrexat in einer Dosierung von > 15 mg/Woche (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

ASS STADA® ist nicht geeignet für die Anwendung als Antirheumatikum/Analgetikum/Antipyretikum.

Empfohlen für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Die-

ses Arzneimittel wird nicht empfohlen für die Behandlung von Jugendlichen/Kindern unter 16 Jahren, es sei denn die zu erwartenden Vorteile überwiegen die Risiken. Acetylsalicylsäure kann bei manchen Kindern zur Entstehung des Reye-Syndroms beitragen.

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, insbesondere während oder nach operativen Eingriffen (sogar bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen). Wenden Sie das Arzneimittel vor chirurgischen Eingriffen, einschließlich Zahnextraktionen, mit Vorsicht an. Ein vorläufiges Absetzen der Behandlung kann erforderlich sein.

ASS STADA® wird während der Menorrhagie nicht empfohlen, da es die Menstruationsblutung verstärken kann.

Bei Hypertonie und bei Patienten mit gastrischen oder duodenalen Ulzera oder hämorrhagischen Episoden in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, ist ASS STADA® mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten sollen Ihrem Arzt jegliche ungewöhnlichen Blutungssymptome melden. Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten.

Acetylsalicylsäure soll bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion (kontraindiziert bei starker Beeinträchtigung) oder bei dehydrierten Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden, da die Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz soll regelmäßig ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Acetylsalicylsäure kann Bronchospasmus, Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Risikofaktoren sind bestehendes Asthma, Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronische Atemwegserkrankungen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe allergisch reagieren (z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber).

Schwere Hautreaktionen einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms wurden in Verbindung mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). ASS STADA® sollte beim Auftreten der ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautdefekten oder sonstigen Überempfindlichkeitsreaktionen abgesetzt werden.

Ältere Patienten sind besonders anfällig für die Nebenwirkungen von NSAR einschließlich Acetylsalicylsäure, insbesondere für gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.2). Bei länger andauernder Therapie sollen Patienten regelmäßig untersucht werden.

Eine Begleitbehandlung mit ASS STADA® und anderen Medikamenten, die die Hämostase verändern (d.h. Antikoagulantien wie Warfarin, thrombolytische Arzneimittel und andere Thrombozytenaggregationshemmer, entzündungshemmende Medikamente und

selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), wird nicht empfohlen, außer bei strenger Indikation, da sie das Blutungsrisiko erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine Kombination unvermeidlich ist, wird eine genaue Beobachtung der Anzeichen für eine Blutung empfohlen.

Vorsicht ist bei Patienten angezeigt, die Begleitmedikamente einnehmen wie orale Corticosteroide, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Deferasirox (siehe Abschnitt 4.5), die das Risiko von Ulzera erhöhen können.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei entsprechend gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Einnahme einer Überdosis von ASS STADA® kann das Risiko einer hypoglykämischen Wirkung mit Sulfonylharnstoffen und Insulin verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Kontraindizierte Kombinationen

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

Die Kombination von Methotrexat und Acetylsalicylsäure erhöht die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der verminderten Ausscheidung von Methotrexat über die Niere. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat (bei Dosierungen von > 15mg/Woche) und ASS STADA® kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Nicht empfohlene Kombinationen

**Urikosurika, z.B. Probenecid**

Salicylate heben die Wirkung von Probenecid auf. Die Kombination sollte vermieden werden.

Kombinationen bei denen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zu beachten sind

**Antikoagulantien und Thrombolytika, z.B. Cumarin, Heparin, Warfarin und Alteplase**  
Erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund der gehemmten Thrombozytenfunktion, Schädigung der Zwölffingerdarmschleimhaut und Verdrängung der oralen Antikoagulantien von ihren Plasmaproteinbindungsstellen. Die Blutungszeit sollte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure sollte insbesondere nicht bei Patienten mit akutem Insult innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Behandlung mit Alteplase eingeleitet werden. Eine gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

**Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Clopidogrel und Dipyridamol) und Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI, wie Sertralin oder Paroxetin)**  
Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Antidiabetika, z.B. Sulphonylharnstoffe und Insulin**

Salicylate können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Daher kann eine Anpassung von niedrigeren Dosierungen von Antidiabetika nötig sein. Eine vermehrte Kontrolle des Blutzuckerspiegels wird empfohlen.

#### **Digoxin und Lithium**

Acetylsalicylsäure beeinträchtigt die Nierenausscheidung von Digoxin und Lithium, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen führt. Zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Acetylsalicylsäure wird die Überwachung der Plasmakonzentrationen von Digoxin und Lithium empfohlen. Eine Dosierungsanpassung kann erforderlich sein.

#### **Diuretika und Antihypertensiva**

NSAR können die antihypertensive Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Kalziumantagonisten mit Acetylsalicylsäure erhöht das Risiko eines akuten Nierenversagens.

**Diuretika:** Risiko eines akuten Nierenversagens aufgrund der verminderten glomerulären Filtration durch die verringerte Prostaglandinsynthese in den Nieren. Eine Hydrierung des Patienten und die Überwachung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn werden empfohlen.

#### **Carboanhydrasehemmstoffe (Acetazolamid)**

Kann zu schwerer Azidose und einer erhöhten toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem führen.

#### **Systemische Corticosteroide**

Die gleichzeitige Verabreichung von Acetylsalicylsäure und Corticosteroiden kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Methotrexat (bei einer Dosierung von < 15 mg/Woche):**

Die Arzneimittelkombination Methotrexat und Acetylsalicylsäure erhöht die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der verminderten Ausscheidung von Methotrexat über die Nieren. In den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung sollte jede Woche ein Blutbild gemacht werden. Patienten mit bestehender, auch nur leicht beeinträchtigter Nierenfunktion so wie auch ältere Patienten sollten verstärkt überwacht werden.

#### **Andere NSAR**

Erhöhtes Risiko für Ulzera und gastrointestinale Blutungen aufgrund synergistischer Effekte.

#### **Ibuprofen**

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheit 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).

#### **Metamizol**

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

#### **Ciclosporin, Tacrolimus**

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus kann die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus erhöhen. Die Nierenfunktion sollte bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneistoffe und Acetylsalicylsäure überwacht werden.

#### **Valproat**

Acetylsalicylsäure soll angeblich die Bindung von Valproat an Serumalbumin vermindern, wodurch die freien Steady State-Plasmakonzentrationen erhöht werden.

#### **Phenytoin**

Salicylat vermindert die Bindung von Phenytoin an Plasmaalbumin. Das kann zu einer niedrigeren Phenytoin-Gesamtkonzentration im Plasma führen, aber zu einer erhöhten ungebundenen Phenytoin-Fraktion. Die ungebundene Konzentration und daher auch die therapeutische Wirkung scheinen nicht signifikant verändert zu sein.

#### **Alkohol**

Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Acetylsalicylsäure erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

**Niedrige Dosierungen (bis zu 100 mg/Tag):**

Klinische Studien deuten darauf hin, dass Dosierungen von bis zu 100 mg/Tag zur eingeschränkten Anwendung in der Geburtshilfe, die spezieller Überwachung bedarf, sicher erscheint.

#### **Dosierungen von 100–500 mg/Tag:**

Aufgrund unzureichender klinischer Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Dosierungen über 100 mg/Tag bis zu 500 mg/Tag gelten die nachfolgenden Empfehlungen für Dosierungen von 500 mg/Tag und mehr auch für diesen Dosierungsbereich.

#### **Dosierungen von 500 mg/Tag und mehr:**

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthetase-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen hat sich von weniger als 1% auf bis zu ca. 1,5% erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren hat die Anwendung eines Prostaglandin-Synthetase-Hemmers gezeigt, dass es zu erhöhtem Prä- und Postimplantationsverlust

und erhöhter embryofetaler Sterblichkeit kommt. Außerdem wurde bei Tieren, die während der organogenetischen Periode Prostaglandin-Synthetase-Hemmer erhielten, über ein gehäuftes Auftreten unterschiedlicher Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, berichtet. Während des ersten und zweiten Trimenons sollte Acetylsalicylsäure nur dann angewendet werden, wenn dies eindeutig notwendig ist. Wenn Acetylsalicylsäure von Frauen angewendet wird, die versuchen schwanger zu werden oder während des ersten und zweiten Trimenons sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich gehalten werden.

- Während des dritten Trimenons können alle Prostaglandin-Synthetase-Hemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydroamniose fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr niedrigen Dosierungen auftreten kann.
  - Hemmung von Wehen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Trimenons bei Dosierungen von 100 mg/Tag und mehr kontraindiziert.

#### Stillzeit

Salicylate und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da unerwünschte Arzneimittelwirkungen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzzeitiger Anwendung der empfohlenen Dosierung eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich sein. Bei Einnahmen höherer Dosierungen und/oder bei Anwendung über einen längeren Zeitraum sollte abgestellt werden.

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

Es wurden mit Acetylsalicylsäure keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Basierend auf den pharmakodynamischen Eigenschaften und den Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure ist kein Einfluss auf die Reaktionsfähigkeit und die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde 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).

Siehe Tabelle

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               | <i>Häufig:</i><br>Erhöhte Blutungsneigung.<br><i>Selten:</i><br>Thrombozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie.<br><i>Nicht bekannt:</i><br>Fälle von Blutungen mit verlängerter Blutungszeit wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten. Die Symptome können über 4–8 Tage nach Absetzen der Acetylsalicylsäure anhalten. Daher besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko bei chirurgischen Eingriffen. Bestehende Hämatemesis, Melaena oder nicht sichtbare gastrointestinale Blutungen, die zu Eisenmangelanämie führen können (häufiger bei höherer Dosierung). |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              | <i>Selten:</i><br>Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödeme, allergische Ödeme, anaphylaktische Reaktionen einschließlich Schock.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      | <i>Nicht bekannt:</i><br>Hyperurikämie, Hypoglykämie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | <i>Selten:</i><br>Intrakranielle Blutung.<br><i>Nicht bekannt:</i><br>Kopfschmerzen, Vertigo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   | <i>Nicht bekannt:</i><br>Verminderte Hörfähigkeit, Tinnitus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                          | <i>Selten:</i><br>Hämorrhagische Vaskulitis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> | <i>Gelegentlich:</i><br>Rhinitis, Dyspnoe.<br><i>Selten:</i><br>Bronchospasmus, Asthmaanfälle.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | <i>Häufig:</i><br>Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.<br><i>Selten:</i><br>Schwere gastrointestinale Blutungen.<br><i>Nicht bekannt:</i><br>Gastrische oder duodenale Ulzera und Perforationen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              | <i>Selten:</i><br>Reye-Syndrom.<br><i>Nicht bekannt:</i><br>Leberinsuffizienz, Leberenzyme erhöht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         | <i>Gelegentlich:</i><br>Urticaria.<br><i>Selten:</i><br>Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Purpura, Erythema nodosum, Erythema multiforme.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       | <i>Nicht bekannt:</i><br>Beeinträchtigung der Nierenfunktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>      | <i>Selten:</i><br>Menorrhagie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

#### 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Trotz erheblicher interindividueller Unterschiede kann davon ausgegangen werden, dass die toxische Dosis ungefähr 200 mg/kg bei Erwachsenen und 100 mg/kg bei Kindern beträgt. Die tödliche Dosis Acetylsalicylsäure liegt bei 25–30 Gramm. Plasmasalicylatkonzentrationen über 300 mg/l deuten auf eine Vergiftung hin. Plasmakonzentrationen über 500 mg/l bei Erwachsenen und 300 mg/l bei Kindern verursachen im Allgemeinen schwere Toxizität. Eine Überdosierung kann für ältere Patienten und insbesondere für Kleinkinder gesundheitsschädigend sein (therapeutische oder häufige versehentliche Überdosierungen können tödlich verlaufen).

#### Symptome der mäßigen Intoxikation

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Verwirrheitszustände und gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen).

#### Symptome der schweren Intoxikation

Die Symptome sind verbunden mit einer schweren Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts. Zunächst tritt Hyperventilation auf, die eine respiratorische Alkalose zur Folge hat. Aufgrund der Unterdrückung des Atmungszentrums entsteht eine respiratorische Azidose. Zudem tritt eine metabolische Azidose infolge vorhandener Salicylate auf.

Da Kleinkinder häufig erst untersucht werden, wenn sie ein fortgeschrittenes Vergiftungsstadium erreicht haben, befinden sie sich normalerweise im Azidosestadium.

Außerdem können die folgenden Symptome auftreten: Hyperthermie und Schweißausbrüche, die eine Dehydrierung zur Folge haben; ein Gefühl der Ruhelosigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen und Hypoglykämie. Eine Depression des Nervensystems kann zum Koma, Herz-Kreislauf-Kollaps oder Atemstillstand führen.

#### Therapie einer Überdosierung

Wenn eine toxische Dosis eingenommen wurde, ist eine Krankenhauseinweisung erforderlich. Im Falle einer mäßigen Intoxikation kann versucht werden, Erbrechen einzuleiten. Bei Misserfolg ist eine Magenspülung innerhalb der ersten Stunde nach der Einnahme der Überdosis indiziert mit anschließender Gabe von Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxans).

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

Der Urin sollte drei Stunden lang mit 250 mmol NaHCO<sub>3</sub> alkalisiert werden und dabei sollte der Urin-pH-Wert überprüft werden. Bei schweren Vergiftungen ist eine Hämodialyse zu bevorzugen.

Andere Symptome sind symptomatisch zu behandeln.

### **5. Pharmakologische Eigenschaften**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin  
ATC-Code: B01AC06

#### **Acetylsalicylsäure hemmt die Thrombozytenaggregation:**

Indem die Thrombozyten-Cyclooxygenase durch Acetylierung blockiert wird, hemmt Acetylsalicylsäure die Synthese von Thromboxan-A<sub>2</sub>, eine durch die Thrombozyten freigesetzte physiologische, aggregationsfördernde Substanz, der bei den Komplikationen atheromatöser Läsionen eine Rolle zugeschrieben wird.

Die Hemmung der TXA<sub>2</sub>-Synthese ist irreversibel, da die kernlosen Thrombozyten (mangels ihrer Fähigkeit zur Proteinsynthese) die durch Acetylsalicylsäure acetylierte Cyclooxygenase nicht neu synthetisieren können.

Wiederholt verabreichte Dosierungen zwischen 20 und 325 mg führen zu einer 30 bis 95%igen Hemmung der Enzymaktivität. Aufgrund der irreversiblen Bindung hält die Wirkung für die Thrombozytenlebensdauer (7–10 Tage) an. Die hemmende Wirkung lässt auch bei einer längeren Behandlungsdauer nicht nach und innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Absetzen des Medikaments steigt die enzymatische Aktivität mit der Erneuerung der Thrombozyten progressiv wieder an. Acetylsalicylsäure verlängert die Blutungszeit durchschnittlich um 50 bis 100%, wobei individuelle Schwankungen zu beobachten sind.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann.

In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzen Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Thrombozytenaggregation. 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**

#### **Resorption**

Nach oraler Gabe wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig durch den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Hauptresortionsort ist der proximale Dünndarm. Ein wesentlicher Anteil der Dosis wird bereits während des Resorptionsprozesses in der Darmwand zu Salicylsäure hydrolysiert. Der Hydrolysegrad ist abhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit.

Nach der Einnahme von magensaftresistenten Tabletten mit Acetylsalicylsäure auf nüchternen Magen werden die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure nach ungefähr 5 bzw. 6 Stunden erreicht. Bei Einnahme der Tabletten zu einer Mahlzeit werden die maximalen Plasmaspiegel ungefähr 3 Stunden später als bei Einnahme auf nüchternen Magen erreicht.

#### **Verteilung**

Acetylsalicylsäure und der Hauptmetabolit Salicylsäure werden in hohem Maße an Plasmaeiweiße, vor allem an Albumin, gebunden und werden schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Der Proteinbindungsgrad von Salicylsäure ist stark sowohl von der Salicylsäure- als auch der Albuminkonzentration abhängig. Das Verteilungsvolumen von Acetylsalicylsäure entspricht etwa 0,16 l/kg Körpergewicht. Salicylsäure breitet sich langsam in der Synovialflüssigkeit aus, ist placenta-gängig und geht in die Muttermilch über.

#### **Biotransformation**

Acetylsalicylsäure wird mit einer Halbwertszeit von 15–30 Minuten schnell zu Salicylsäure metabolisiert. Salicylsäure wird anschließend hauptsächlich in Konjugate von Glycin und Glucuronsäure umgewandelt sowie Spuren von Gentisinsäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist von der Dosierung abhängig, da die Metabolisierung durch die Kapazität der Leberenzyme limitiert wird. Daher variiert die Eliminationshalbwertszeit und beträgt nach Einnahme einer geringen Dosierung 2–3 Stunden, nach üblichen analgetischen Dosierungen 12 Stunden und nach hohen therapeutischen Dosierungen oder nach Intoxikation 15–30 Stunden.

#### **Elimination**

Salicylsäure und ihre Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren eliminiert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert. Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen außer Nierenschädigungen keine weiteren Organschädigungen gezeigt.

In Studien an Ratten wurden bei Einnahme maternal toxischer Dosierungen von Acetylsalicylsäure fetotoxische und teratogene Wirkungen beobachtet.

Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, da die in präklinischen Studien angewendeten Dosierungen viel höher sind (min. 7 Mal so hoch) als die empfohlene Maximaldosis bei den zugelassenen kardiovaskulären Indikationen. Acetylsalicylsäure wurde ausführlich auf Mutagenität und Kanzerogenität untersucht und es wurden insgesamt keine relevanten Hinweise auf eine mutagene oder kanzerogene Wirkung in Studien mit Mäusen und Ratten festgestellt.

### **6. Pharmazeutische Angaben**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

##### **Tablettenkern:**

Mikrokristalline Cellulose  
Maisstärke  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]

##### **Filmüberzug:**

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.) (Typ C)  
Polysorbat 80  
Natriumdodecylsulfat  
Triethylcitrat  
Talkum

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über +25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackung, kindergesichert.

Blisterpackung mit 50 und 100 magensaftresistenten Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

STADA Consumer Health Deutschland GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-259  
Internet: [www.stada.de](http://www.stada.de)

**8. Zulassungsnummer**

89888.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Februar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
25. Oktober 2019

**10. Stand der Information**

Oktober 2024

**11. Verkaufsabgrenzung**

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin