

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASS - 1 A Pharma Protect 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 magensaftresistente Tabletten mit einem Durchmesser von 7,2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ASS - 1 A Pharma Protect ist beschränkt auf die Sekundärprävention als Dauerbehandlung:

- Sekundärprävention von Myokardinfarkt
- Vorbeugung kardiovaskulärer Morbidität bei Patienten mit stabiler Angina pectoris
- instabile Angina pectoris in der Anamnese, ausgenommen während der Akutphase
- Vorbeugung einer Transplantatokklusion nach Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG)
- Koronarangioplastie, ausgenommen während der Akutphase
- Sekundärprävention transitorischer ischämischer Attacken (TIA) und ischämischer zerebrovaskulärer Insulte (CVA), vorausgesetzt, intrazerebrale Blutungen wurden ausgeschlossen

ASS - 1 A Pharma Protect wird nicht zur Notfallbehandlung empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Sekundärprävention von Myokardinfarkt

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

Vorbeugung kardiovaskulärer Morbidität bei Patienten mit stabiler Angina pectoris

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

Instabile Angina pectoris in der Anamnese, ausgenommen während der Akutphase

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

Vorbeugung einer Transplantatokklusion nach Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG)

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

Koronarangioplastie, ausgenommen während der Akutphase

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

Sekundärprävention transitorischer ischämischer Attacken (TIA) und ischämischer zerebrovaskulärer Insulte (CVA), vorausgesetzt, intrazerebrale Blutungen wurden ausgeschlossen

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg 1-mal täglich.

Die übliche Dosis bei einer Langzeitanwendung beträgt 100 mg 1-mal täglich. ASS - 1 A Pharma Protect darf ohne ärztliche Empfehlung nicht in höherer Dosierung angewendet werden und die verschriebene Dosis sollte 300 mg nicht überschreiten.

ASS - 1 A Pharma Protect 100 mg magensaftresistente Tabletten



Ältere Patienten

Acetylsalicylsäure ist bei älteren Patienten, die eher zu unerwünschten Ereignissen neigen, generell mit Vorsicht anzuwenden. Wenn keine schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz vorliegt, wird die übliche Dosis für Erwachsene empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Acetylsalicylsäure darf bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nur auf ärztlichen Rat hin angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten sind im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit (ein halbes Glas Wasser) zu schlucken. Aufgrund des magensaftresistenten Filmüberzugs dürfen die Tabletten nicht zerstoßen, zerbrochen oder zerkaut werden, da der Filmüberzug Reizwirkungen im Darm vorbeugt.

ASS - 1 A Pharma Protect ist zur längerfristigen Anwendung vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Salicylsäure-Verbindungen 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
- akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen
- hämorrhagische Diathese, Blutgerinnungsstörungen wie Hämophilie und Thrombozytopenie
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- stark eingeschränkte Nierenfunktion
- schwere, nicht eingestellte Herzinsuffizienz
- Dosierung von 100 mg/Tag und höher im 3. Trimenon (siehe Abschnitt 4.6)
- Anwendung von Methotrexat in einer Dosierung von über 15 mg/Woche (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ASS - 1 A Pharma Protect ist zur Anwendung als entzündungshemmendes Mittel/Analgetikum/Antipyretikum nicht geeignet.

Aufgrund der hemmenden Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation, die 4-8 Tage lang nach der Verabreichung anhält, ist das Blutungsrisiko insbesondere während eines chirurgischen Eingriffs oder postoperativ (selbst bei kleineren Eingriffen wie etwa einer Zahnextraktion) erhöht. Vor einem chirurgischen Eingriff, einschließlich einer Zahnextraktion, mit Vorsicht anwenden. Eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein.

ASS - 1 A Pharma Protect wird während der Menorrhagie nicht empfohlen, da es die Menstruation verstärken kann.

ASS - 1 A Pharma Protect ist bei hypertonen Patienten sowie bei Patienten mit Magen- oder Duodenalulkus oder hämorrhagischen Episoden in der Vorgeschichte oder Patienten, die sich einer Behandlung mit Antikoagulanzen unterziehen, mit Vorsicht anzuwenden.

Die Patienten sollten etwaige ungewöhnliche Blutungssymptome ihrem Arzt mitteilen. Bei gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen ist die Behandlung abzusetzen.

Acetylsalicylsäure ist bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion (falls schwer, kontraindiziert) oder bei dehydrierten Patienten mit Vorsicht anzuwenden, da die Anwendung von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz sollte regelmäßig ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Acetylsalicylsäure kann Bronchospasmen, Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Risikofaktoren sind bestehendes Asthma, Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronische Atemwegserkrankungen.

ASS - 1 A Pharma Protect 100 mg magensaftresistente Tabletten



Dasselbe gilt für Patienten, die auch gegenüber anderen Substanzen eine allergische Reaktion zeigen (z. B. Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria).

In seltenen Fällen wurden schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom im Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure berichtet (siehe Abschnitt 4.8). ASS - 1 A Pharma Protect sollte bei den ersten Anzeichen für einen Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen für Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Ältere Patienten sind für die unerwünschten Wirkungen von NSAR, u. a. Acetylsalicylsäure, besonders anfällig. Hierzu zählen insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforation, die letal verlaufen können (siehe Abschnitt 4.2). Ist eine längerfristige Behandlung erforderlich, sind die Patienten in regelmäßigen Abständen zu untersuchen.

Dieses Arzneimittel sollte nicht zusammen mit anderen Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln oder anderen NSAR eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Behandlung mit ASS - 1 A Pharma Protect und anderen Wirkstoffen, die die Hämostase beeinflussen (d. h. Antikoagulanzen wie Warfarin, Thrombolytika und Thrombozytenaggregationshemmern, Entzündungshemmern und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern) wird nur unter strenger Indikationsstellung empfohlen, da hierdurch das Blutungsrisiko erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.5). Ist eine Kombinationsbehandlung unverzichtbar, werden eine engmaschige Überwachung des Patienten auf Anzeichen für eine Blutung sowie die Kontrolle der Blutungszeit empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera erhöhen können, wie orale Kortikosteroide, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Deferasirox (siehe Abschnitt 4.5). Das Risiko für gastrointestinale Blutungen kann auch durch Alkohol erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Acetylsalicylsäure verringert in niedriger Dosierung die Ausscheidung von Harnsäure. Aufgrund dessen kann es bei Patienten, die zu einer verringerten Harnsäureausscheidung neigen, zu Gichtanfällen kommen (siehe Abschnitt 4.5).

ASS - 1 A Pharma Protect ist bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel mit Vorsicht anzuwenden.

Die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen und Insulinen kann durch ASS - 1 A Pharma Protect verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren empfohlen. Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren empfohlen, sofern der erwartete Nutzen nicht gegenüber den Risiken überwiegt. Acetylsalicylsäure kann bei einigen Kindern zur Entstehung des Reye-Syndroms beitragen. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung des Gehirns und der Leber und kann zum Tode führen. Aus diesem Grund sollte das Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet werden, die an Windpocken oder grippeähnlichen Symptomen leiden oder sich gerade davon erholen. Kommt es unter der Anwendung dieses Arzneimittels zu Verhaltensänderungen mit Übelkeit und Erbrechen, sollte sich der Patient an einen Arzt wenden, da diese Symptome ein frühes Anzeichen für ein Reye-Syndrom sein könnten, das eine sofortige medizinische Behandlung erfordert.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel 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 > 15 mg/Woche)

Bei der kombinierten Anwendung von Methotrexat und Acetylsalicylsäure ist die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der verminderten renalen Methotrexat-Clearance durch Acetylsalicylsäure gesteigert. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat (in einer Dosis > 15 mg/Woche) mit ASS - 1 A Pharma Protect kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Urikosurika, z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon

Salicylate heben die Wirkung von Urikosurika aufgrund der Hemmung der tubulären Resorption auf. Die Kombination ist zu vermeiden.

Alkohol

Die gleichzeitige Verabreichung von Alkohol und Acetylsalicylsäure erhöht das Risiko gastrointestinaler Blutungen. Die Kombination ist zu vermeiden.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bzw. deren Erwägung erfordern

Antikoagulanzen und Thrombolytika, z. B. Cumarin-Derivate wie Warfarin, Heparin und Alteplase

Erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund eingeschränkter Thrombozytenfunktion, Schädigung der Duodenalmukosa und Verdrängung oraler Antikoagulanzen von ihren Plasmaprotein-Bindungsstellen. Die Blutungszeit ist zu überwachen (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, Ticlopidin, Dipyridamol oder Cilostazol) und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI wie Sertralin oder Paroxetin)

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika, z. B. Sulfonylharnstoffe und Insulin

Salicylsäure kann die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Daher kann bei hochdosierter Verabreichung von Salicylaten eine leichte Anpassung der Dosis von Antidiabetika nach unten angebracht sein. Der Blutzuckerspiegel sollte verstärkt kontrolliert werden.

Digoxin und Lithium

Acetylsalicylsäure vermindert die renale Ausscheidung von Digoxin und Lithium, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führt. Bei Einleitung und Beendigung der Behandlung mit Acetylsalicylsäure wird eine Überwachung des Plasmaspiegels von Digoxin und Lithium empfohlen. Unter Umständen ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Diuretika und Antihypertonika

NSAR können die antihypertensiven Wirkungen von Diuretika (z. B. Furosemid, Spironolacton, Canrenoat) und anderen Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Calciumkanalblocker) verringern. Der Blutdruck ist sorgfältig zu überwachen.

Wie bei anderen NSAR auch erhöht die gleichzeitige Verabreichung mit Schleifendiuretika, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Calciumkanalblocker das Risiko für ein akutes Nierenversagen. Diuretika: Es besteht ein Risiko von akutem Nierenversagen aufgrund der verringerten glomerulären Filtration über eine verminderte Nieren-Prostaglandin-Synthese. Eine Hydratation des Patienten sowie die Überwachung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn wird empfohlen. Im Zusammenhang mit Verapamil ist auch die Blutungszeit zu überwachen.

Carboanhydrase-Hemmer (Acetazolamid)

Kann zu schwerer Azidose und erhöhter zentralnervöser Toxizität führen.

Systemische Kortikosteroide

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Acetylsalicylsäure und Kortikosteroiden kann das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung einer Gastroprotektion bei Patienten unter Acetylsalicylsäure und Kortikosteroiden kann, insbesondere bei älteren Patienten, ratsam sein. Daher wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Methotrexat (in einer Dosierung < 15 mg/Woche)

Bei der kombinierten Anwendung von Methotrexat und Acetylsalicylsäure kann die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der verminderten renalen Methotrexat-Clearance durch Acetylsalicylsäure erhöht sein. In den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung sollte ein wöchentliches Blutbild erstellt werden. Bei Patienten mit selbst leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten ist eine engmaschigere Überwachung angezeigt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Acetylsalicylsäure mit Methotrexat in einer Dosis von über 15 mg/Woche ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Andere NSAR

Erhöhtes Risiko für Ulzera und gastrointestinale Blutungen aufgrund synergistischer Wirkungen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte gegebenenfalls die Anwendung einer Gastroprotektion in Betracht gezogen werden, um NSAR-induzierten gastrointestinalen Schädigungen vorzubeugen.

Ibuprofen

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen möglicherweise die Wirkung von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmt, wenn beide zur gleichen Zeit gegeben werden. Die begrenzte Datenlage und die Unsicherheiten bezüglich der Übertragung von *Ex-vivo*-Daten auf die klinische Situation implizieren jedoch, dass keine sichere Schlussfolgerung für eine regelmäßige Anwendung von Ibuprofen gezogen werden kann, und bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen wird eine klinisch relevante Wirkung nicht als wahrscheinlich angesehen (siehe Abschnitt 5.1).

Ciclosporin, Tacrolimus

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus kann die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus erhöhen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe mit Acetylsalicylsäure ist die Nierenfunktion zu überwachen.

Valproat

Acetylsalicylsäure vermindert Berichten zufolge die Bindung von Valproat an Serumalbumin und erhöht so dessen freie Plasmaspiegel bei Fließgleichgewicht. Der Valproat-Spiegel ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung sorgfältig zu überwachen.

Phenytoin

Salicylat schwächt die Bindung von Phenytoin an Plasmaalbumin. Dies kann zu verminderten Phenytoin-Gesamtspiegeln im Plasma bei jedoch erhöhter freier Phenytoin-Fraktion führen. Der Spiegel des ungebundenen Phenytoins und somit die therapeutische Wirkung scheint jedoch nicht signifikant verändert.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Niedrige Dosierungen (bis zu 100 mg/Tag)

Klinische Studien lassen darauf schließen, dass eine Dosis bis zu 100 mg/Tag zur beschränkten geburtshilflichen Anwendung unter Spezialüberwachung unbedenklich erscheint.

Dosierungen von 100-500 mg/Tag

Die klinischen Erfahrungen bezüglich der Anwendung von Dosierungen über 100 mg/Tag bis zu 500 mg/Tag sind unzureichend. Daher gelten die nachfolgenden Empfehlungen für Dosierungen von 500 mg/Tag und darüber auch für diesen Dosisbereich.

Dosierungen von 500 mg/Tag und darüber

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann ungünstige Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder embryonale/fetale Entwicklung haben. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie für kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit Dosis und Dauer der Therapie ansteigt. Bei Tieren wurde gezeigt, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu einem Anstieg von Abgängen vor und nach der Implantation sowie embryofetaler Letalität führte. Daneben wurde über einen Anstieg der Inzidenz verschiedener Fehlbildungen, unter anderem kardiovaskulärer, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organbildung einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten. Während des 1. und 2. Trimenons sollte Acetylsalicylsäure nur bei eindeutiger Notwendigkeit gegeben werden. Wird Acetylsalicylsäure von einer Frau

ASS - 1 A Pharma Protect 100 mg magensaftresistente Tabletten



angewendet, die versucht, schwanger zu werden, oder während des 1. oder 2. Trimenons, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des 3. Trimenons stellen alle Prostaglandinsynthese-Hemmer für den Fetus ein mögliches Risiko dar, für:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus sowie pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörungen bis zur Niereninsuffizienz mit Oligo-Hydramnion

bei Mutter und Neugeborenem, am Ende der Schwangerschaft, für:

- eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine aggregationshemmende Wirkung, die schon bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann
- eine Hemmung der Uteruskontraktionen, dadurch verzögerte oder verlängerte Wehentätigkeit.

Folglich ist Acetylsalicylsäure in Dosierungen von 100 mg/Tag und höher während des 3. Trimenons kontraindiziert.

Stillzeit

Salicylate und ihre Metaboliten gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da bislang keine Berichte über unerwünschte Wirkungen auf den Säugling vorliegen, ist bei einer Kurzzeitanwendung der empfohlenen Dosis ein Unterbrechen des Stillens nicht erforderlich. Bei einer Langzeitanwendung und/oder Verabreichung höherer Dosierungen sollte abgestellt werden.

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

Acetylsalicylsäure hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Acetylsalicylsäure sind gastrointestinale Störungen, u. a. Übelkeit und Erbrechen. Außerdem wurden gastrointestinale Blutungen und Ulzera beobachtet.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Häufigkeiten wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Häufig</i> erhöhte Blutungsneigung <i>Selten</i> Thrombozytopenie, Granulozytose, aplastische Anämie <i>Nicht bekannt</i> Blutungen mit verlängerter Blutungszeit, z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten. Die Symptome können über 4-8 Tage nach Absetzen der Acetylsalicylsäure weiterbestehen. Infolge dessen kann das Blutungsrisiko bei chirurgischen Eingriffen erhöht sein. Bestehende (Hämatemesis, Meläna) oder okkulte gastrointestinale Blutungen, die zu Eisenmangel-Anämie (häufiger unter höherer Dosierung) führen können.
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten</i> Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen einschließlich Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Nicht bekannt</i> Hyperurikämie, Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten</i> intrakranielle Blutungen

ASS - 1 A Pharma Protect 100 mg magensaftresistente Tabletten



	<i>Nicht bekannt</i> Kopfschmerzen, Schwindel
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Nicht bekannt</i> vermindertes Hörvermögen, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	<i>Selten</i> hämorrhagische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich</i> Rhinitis, Dyspnoe <i>Selten</i> Bronchospasmus, Asthmaanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i> Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö <i>Selten</i> schwere gastrointestinale Blutungen <i>Nicht bekannt</i> Magen- oder Duodenalulzera und -perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Selten</i> Reye-Syndrom <i>Nicht bekannt</i> Leberinsuffizienz, Leberenzyme erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich</i> allergische Reaktion (Urtikaria) <i>Selten</i> Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Purpura, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	<i>Nicht bekannt</i> eingeschränkte Nierenfunktion, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Selten</i> 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ungeachtet erheblicher interindividueller Schwankungen kann davon ausgegangen werden, dass die toxische Dosis bei Erwachsenen ca. 200 mg/kg und bei Kindern 100 mg/kg beträgt. Die letale Dosis von Acetylsalicylsäure beträgt 25-30 Gramm. Salicylat-Plasmaspiegel über 300 mg/l weisen auf eine Intoxikation hin. Plasmaspiegel über 500 mg/l bei Erwachsenen und 300 mg/l bei Kindern verursachen in der Regel schwere Toxizität. Für ältere Patienten und insbesondere für Kleinkinder kann eine Überdosis schädlich sein (eine therapeutische Überdosis oder häufige versehentliche Intoxikationen können zum Tode führen).

Symptome einer mittelschweren Intoxikation

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit und gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerz)

Symptome einer schweren Intoxikation

Die Symptome stehen im Zusammenhang mit einer schweren Störung des Säure-Basen-Haushalts. Bei erstmaligem Auftreten kommt es zu Hyperventilation und in der Folge zu respiratorischer Alkalose. Zu einer respiratorischen Azidose kommt es durch eine Suppression des Atemzentrums. Darüber hinaus tritt Salicylat-bedingt eine metabolische Azidose auf.

Da kleinere Kinder häufig erst in einem späten Stadium der Intoxikation vorgestellt werden, hat sich bei ihnen in der Regel eine azidotische Stoffwechsellage entwickelt. Des Weiteren können folgende Symptome auftreten: Hyperthermie und Perspiration sowie in der Folge Dehydratation, Unruhe, Konvulsionen, Halluzinationen und Hypoglykämie. Eine Depression des Nervensystems kann zu Koma, kardiovaskulärem Kollaps oder Atemstillstand führen.

Behandlung bei Überdosierung

Wurde eine toxische Dosis aufgenommen, ist eine stationäre Aufnahme erforderlich. Im Falle einer mittelschweren Intoxikation sollte versucht werden, den Patienten zum Erbrechen zu bringen.

Führt dies nicht zum Erfolg, kann innerhalb der 1. Stunde nach Aufnahme einer erheblichen Menge des Arzneimittels eine Magenspülung versucht werden. Danach sind Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxativ) zu verabreichen.

Aktivkohle kann als Einzeldosis (Erwachsene 50 g, Kinder bis zu 12 Jahren 1 g/kg Körpergewicht) verabreicht werden. Alkalisierung des Urins (250 mmol NaHCO₃, über 3 Stunden) bei Kontrolle des pH-Werts des Urins. Im Falle einer schweren Intoxikation ist eine Hämodialyse vorzuziehen.

Sonstige Symptome sind symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika: Thrombozytenaggregationshemmer ausgenommen Heparin
ATC-Code: B01AC06

Acetylsalicylsäure hemmt die Thrombozytenaktivierung: Über eine Blockierung der Thrombozyten-Cyclooxygenase durch Acetylierung hemmt sie die Synthese von Thromboxan-A₂, einer körpereigenen aktivierenden Substanz, die von den Thrombozyten freigesetzt wird und eine Rolle bei Komplikationen atheromatöser Läsionen spielt.

Die Hemmung der TXA₂-Synthese ist irreversibel, da Thrombozyten, die keinen Zellkern besitzen (aufgrund ihrer fehlenden Fähigkeit zur Proteinsynthese), nicht in der Lage sind, neue Cyclooxygenase, die ja durch die Acetylsalicylsäure azetyliert wurde, zu synthetisieren.

Eine wiederholte Gabe von 20-325 mg geht mit einer Inhibition der enzymatischen Aktivität zwischen 30 und 95 % einher. Aufgrund der Irreversibilität der Bindung hält die Wirkung über die Lebensdauer eines Thrombozyten (7-10 Tage) an. Die inhibitorische Wirkung erschöpft sich bei längerfristiger Behandlung nicht, und die enzymatische Aktivität setzt nach Erneuerung der Thrombozyten 24-48 Stunden nach Unterbrechung der Behandlung allmählich wieder ein.

Acetylsalicylsäure verlängert die Blutungszeit durchschnittlich um etwa 50-100 %, wobei allerdings individuelle Schwankungen zu beobachten sind.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen möglicherweise die Wirkung von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmt, wenn beide zur gleichen Zeit gegeben werden.

In einer Studie trat eine verminderte Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation ein, wenn eine Einzeldosis von Ibuprofen 400 mg innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Dosis Acetylsalicylsäure mit unmittelbarer Freisetzung (81 mg) eingenommen wurde. Die begrenzte Datenlage und die Unsicherheiten bezüglich einer Übertragung von *Ex-vivo*-Daten auf die klinische Situation implizieren jedoch, dass keine sicheren Schlussfolgerungen für eine regelmäßige Anwendung von Ibuprofen gezogen werden können, und bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen wird eine klinisch relevante Wirkung nicht als wahrscheinlich angesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Hauptresorptionsort ist der proximale Dünndarm. Allerdings wird ein erheblicher Anteil der Dosis bereits während des Resorptionsprozesses in der Darmwand zu Salicylsäure hydrolysiert. Das Ausmaß der Hydrolyse richtet sich nach der Resorptionsrate.

Nach Einnahme von ASS - 1 A Pharma Protect im Nüchternzustand werden die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure nach etwa 5 bzw. 6 Stunden erreicht. Bei Einnahme der Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln werden die maximalen Plasmaspiegel rund 3 Stunden später als im Nüchternzustand erreicht.

Verteilung

Acetylsalicylsäure bindet - ebenso wie der Hauptmetabolit Salicylsäure - weitgehend an Plasmaproteine, vorrangig Albumin, und wird rasch in alle Bereiche des Körpers verteilt. Das Ausmaß der Proteinbindung von Salicylsäure hängt stark von der Salicylsäure- und der Albumin-Konzentration ab. Das Verteilungsvolumen von Acetylsalicylsäure beträgt ca. 0,16 l/kg Körpergewicht. 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 Salicylsäure metabolisiert. Anschließend wird Salicylsäure hauptsächlich in Glycin- und Glucuronsäurekonjugate sowie Spuren von Gentsinsäure umgewandelt.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Leberenzymkapazität beschränkt wird. Somit variiert die Eliminationshalbwertszeit und beträgt 2-3 Stunden nach Verabreichung niedriger Dosen, 12 Stunden nach üblicher analgetischer Dosierung und 15-30 Stunden nach hohen therapeutischen Dosen oder Intoxikation.

Elimination

Salicylsäure und ihre Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert.

In tierexperimentellen Studien verursachen Salicylate über eine Nierenschädigung hinaus keine anderen Organschädigungen. In Untersuchungen an Ratten wurden bei der Verabreichung von Acetylsalicylsäure in maternotoxischen Dosierungen Fetotoxizität und teratogene Wirkungen beobachtet. Die klinische Bedeutung ist unbekannt, da die in nicht klinischen Studien angewendeten Dosierungen sehr viel höher (mindestens das 7-Fache) sind als die empfohlene Höchstdosis bei gezielt kardiovaskulären Indikationen. Acetylsalicylsäure wurde umfassend auf mutagene und kanzerogene Wirkungen untersucht. Die Ergebnisse zeigen insgesamt keine relevanten Anzeichen für mutagene oder kanzerogene Wirkungen bei Maus und Ratte.

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.) (MW: ca. 250.000)

Polysorbat 80 [pflanzlich]

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

Blisterpackung (PVC/Aluminium)

Packungsgrößen:

30, 50 und 100 magensaftresistente Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

82041 Oberhaching

Telefon: (089) 6138825-0

Telefax: (089) 6138825-65

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

90460.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Mai 2015

Datum der Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig