

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Thrombo ASS 50 mg-Filmdoubletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Filmdoublette enthält 50 mg Acetylsalicylsäure (ASS).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmdoublette enthält 65 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Magensaftresistente Doublette

Weisse, runde, bikonvexe Filmdoubletten ohne Bruchkerbe.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur Verminderung des Herzinfarkttrisikos bei Patienten mit Angina pectoris.
- Zur Rezidivprophylaxe nach Herzinfarkt.
- Zur Thromboseprophylaxe nach gefässchirurgischen Eingriffen wie z.B. koronaren Bypassoperationen.
- Zur Sekundärprophylaxe nach TIA und Apoplexie.
- Zur Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko.

Thrombo ASS 50 mg-Filmdoubletten werden angewendet bei Erwachsenen.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### Dosierung

##### Erwachsene

Zur Verminderung des Herzinfarkttrisikos bei Patienten mit Angina pectoris:

- 75 bis 300 mg ASS täglich.

Zur Rezidivprophylaxe nach Herzinfarkt:

- 75 bis 300 mg ASS täglich.

Zur Sekundärprophylaxe nach TIA und Apoplexie:

- 50 bis 300 mg ASS täglich, in Einzelfällen 30 mg.

Zur Thromboseprophylaxe nach gefässchirurgischen Eingriffen wie z.B. koronaren Bypassoperationen:

- 75 bis 300 mg ASS täglich.

Zur Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko:

- 100 mg ASS täglich, in Einzelfällen 75 mg.

Thrombo ASS darf außer nach ärztlicher Anweisung nicht in höherer Dosis angewendet werden. Die höchste Dosis darf 300 mg nicht überschreiten.

#### Ältere Patienten

Im Allgemeinen soll ASS 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 ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Thrombo ASS bei Kindern.

Generell dürfen Arzneimittel, die ASS enthalten, Kindern unter 12 Jahren nur nach ärztlicher Verschreibung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Durch die Anwendung als magensaftresistente Filmtabletten werden die Nebenwirkungen von ASS auf den Magen reduziert. Damit der Filmüberzug nicht zerstört wird, sollen die Filmtabletten keinesfalls geteilt werden.

#### Dauer der Anwendung

Dauermedikation mit der niedrigst möglichen Dosis.

#### Hinweis:

Für die Anwendung von ASS bei Schmerzen und/oder Fieber stehen höher dosierte Präparate zur Verfügung.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Salicylate, nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAR) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Asthma in der Vorgeschichte, ausgelöst durch Salicylate oder Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus, speziell nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAR),
- akute Magen-Darm-Ulzera,
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren,
- aktive oder in der Vorgeschichte bekannte Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre/ Hämorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen,
- hämorrhagische Diathese, Gerinnungsstörungen wie Bluterkrankheit (Hämophilie) und Thrombozytopenie,
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- schwere Nierenfunktionsstörungen,
- schwere Herzinsuffizienz,
- Kombination mit Methotrexat in Dosen von 15 mg/Woche oder mehr (siehe Abschnitt 4.5),
- in Kombination mit oralen Antikoagulanzen, wenn Salicylate hochdosiert werden (siehe Abschnitt 4.5),
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6),
- Hyperoxalurie.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Überempfindlichkeit gegen Analgetika/antiinflammatorisch oder antirheumatisch wirksame Arzneimittel oder andere allergene Stoffe,
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: Im Zusammenhang mit einer ASS-Behandlung in antirheumatischer Dosierung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.
- gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulanzen (siehe Abschnitt 4.5),
- gastrointestinalen Ulzera in der Anamnese, einschließlich chronischen oder rezidivierenden Ulzera oder Magen-Darm-Blutungen in der Anamnese,
- verminderter Leberfunktion,
- anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.
- Ibuprofen kann die inhibitorische Wirkung von ASS auf die Thrombozyten-Aggregation hemmen. Patienten sollen vor der Einnahme einen Arzt konsultieren (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränktem kardiovaskulären Kreislauf (Nierengefäßerkrankung, dekompensierte Herzinsuffizienz, Volumenverlust, größere Operationen, Sepsis oder schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse), da ASS das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und akuten Nierenversagens steigern kann.

#### Bronchospasmen

ASS kann Bronchospasmen begünstigen und 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).

#### Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von ASS und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren soll vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.2). Bei länger andauernder Therapie sollen diese Patienten regelmäßig untersucht werden.

Patienten sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden.

Eine Begleitbehandlung mit ASS und anderen Arzneimitteln, die die Hämostase verändern (d.h. Antikoagulanzen wie Warfarin, thrombolytische Arzneimittel und Thrombozytenaggregationshemmer, entzündungshemmende Arzneimittel und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), wird nicht empfohlen, außer bei strenger Indikation, da dies das Blutungsrisiko erhöhen kann (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 Begleitarzneimittel einnehmen wie orale Corticosteroide, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Deferasirox (siehe Abschnitt 4.5), die das Risiko von Ulzera erhöhen können.

Bei Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera muss die Behandlung mit ASS abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis von ASS, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sind einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis zu behandeln. Eine Behandlung mit ASS in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) ist in diesen Fällen in Erwägung zu ziehen. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Alkohol

Bei Anwendung von ASS können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Blutungsneigung

Die Hemmung der Thrombozyten-Aggregation (durch bereits sehr niedrige Dosierungen von ASS) – die noch mehrere Tage nach der Anwendung anhält – kann insbesondere während als auch nach operativen Eingriffen (auch bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen) zu einer erhöhten Blutungsneigung führen.

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

#### Gichtanfall

ASS vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Dies kann bei Patienten, die zu einer niedrigen Harnsäureausscheidung neigen, einen Gichtanfall auslösen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

#### Reye-Syndrom

Sehr selten wird bei Kindern und Jugendlichen – insbesondere bei Fieberbehandlung von Grippe oder Windpocken – unter der Behandlung mit ASS eine schwere lebensbedrohliche Erkrankung des Gehirns und der Leber beobachtet (das sogenannte Reye-Syndrom), die möglicherweise mit ASS in Zusammenhang steht. Sie kommt auch bei jungen Erwachsenen vor.

ASS-haltige Arzneimittel dürfen an Kinder unter 12 Jahren und Jugendliche mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Verordnung und nur dann verabreicht werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Falls langandauerndes Erbrechen, Bewusstseinstörung und/oder abnormes Verhalten (auch nach dem Abklingen der akuten Anzeichen einer fieberhaften Erkrankung) in Folge der Therapie auftreten, muss die Behandlung mit ASS sofort abgebrochen und eine Intensivbehandlung eingeleitet werden.

Auch nach der Varizellen-Lebendimpfung wird zur Sicherheit ein 6-wöchiger Verzicht auf die Gabe ASS-haltiger Arzneimittel empfohlen.

#### Nephropathie

ASS soll bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion (kontraindiziert bei starker Beeinträchtigung) oder bei dehydrierten Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden, da die gewohnheitsmäßige Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) (insbesondere die Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe) zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Nephropathie) führen kann. Die Patienten sollen gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz soll regelmäßig ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.

#### Laborkontrollen

Bei länger dauernder Einnahme sind Kontrollen (z.B. Leberfunktion, Nierenfunktion, Blutbild, Blutgerinnung) angezeigt (weitere Empfehlungen siehe Abschnitt 4.5).

#### Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Bei bestimmten Personen mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel können hohe Dosen von ASS eine Hämolyse auslösen. Die Verabreichung von ASS bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel muss daher unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

#### Fertilität

ASS kann die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6).

#### Lactose-Hinweis

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

#### Kontraindizierte Kombinationen:

- Methotrexat in Dosen von 15 mg/Woche oder mehr: verstärkte hämatologische Toxizität von Methotrexat (generell verringern entzündungshemmende Wirkstoffe die Ausscheidung von Methotrexat, und Salicylate verdrängen es von seinen Plasmaproteinbindungsstellen) (siehe Abschnitt 4.3).
- Orale Antikoagulanzen kombiniert mit Salicylaten in hohen Dosierungen: Das Blutungsrisiko wird durch Hemmung der Thrombozytenfunktion erhöht, außerdem kommt es zur Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut und Verdrängung von oralen Antikoagulanzen aus ihrer Plasmaproteinbindung (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:

- Methotrexat in Dosen unter 15 mg/Woche: verstärkte hämatologische Toxizität von Methotrexat (generell verringern entzündungshemmende Wirkstoffe die Ausscheidung von Methotrexat, und Salicylate verdrängen es von seinen Plasmaproteinbindungsstellen). In den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung soll jede Woche ein Blutbild gemacht werden. Patienten mit bestehender, auch nur leicht beeinträchtigter Nierenfunktion und ältere Patienten sind verstärkt zu überwachen.
- Orale Antikoagulanzen, z.B. Cumarin, Warfarin, Alteplase, Thrombolytika, andere Thrombozytenaggregationshemmer/Hämostaseinhibitoren, z.B. Clopidogrel, Cilostazol und Dipyridamol mit Salicylaten in niedrigen Dosierungen: verstärktes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion, Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut und Verdrängung der oralen Antikoagulanzen von ihren Plasmaproteinbindungsstellen; Kontrolle der Blutungszeit erforderlich. Insbesondere soll die Behandlung mit ASS nicht innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung mit Alteplase bei Patienten mit akutem Schlaganfall begonnen werden. Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.
- Parenterale Heparine: Das Blutungsrisiko (Hemmung der Thrombozytenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut durch Salicylate) ist erhöht.
- Ticlopidin: Das Blutungsrisiko (synergistische thrombozytenaggregationshemmende Wirkung) ist erhöht. Wenn sich diese Kombination nicht vermeiden lässt, ist eine engmaschige klinische Überwachung und Kontrolle der Laborparameter erforderlich (mit Kontrolle der Blutungszeit).

- Streptokinase, Thrombolytika: ASS kann die Wirkung verstärken. Das Blutungsrisiko ist erhöht (insbesondere nach ischämischem Schlaganfall).
- Andere nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika mit Salicylaten in hohen Dosen (> 3 g/Tag): durch synergistische Effekte vermehrtes Risiko von Geschwüren und Gastrointestinalblutungen; es kommt auch zu einer wechselseitigen Verminderung der Serumkonzentrationen.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI, wie Sertralin oder Paroxetin): Bei der Kombination von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und ASS besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Digoxin: Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko durch die Erhöhung der Plasmakonzentration aufgrund einer verminderten renalen Exkretion; eine entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen.
- Urikosurika, z.B. Benzbromaron, Probenecid: verminderter harnsäureausscheidender Effekt (Hemmung der tubulären Ausscheidung); es wird empfohlen, ein anderes Analgetikum zu verwenden.
- Antidiabetika, z.B. Insulin, Sulfonylharnstoffe: Blutzuckerschwankungen sind möglich, vermehrte Blutzuckerkontrollen werden empfohlen; verstärkter hypoglykämischer Effekt durch hohe Dosen von ASS und der Verdrängung von Sulfonylharnstoff aus seiner Plasmaproteinbindungsstelle; die Patienten sollen darüber entsprechend informiert und zu häufigeren Blutzuckerselbstkontrollen angehalten werden. Es kann eine Anpassung an niedrigere Dosierungen von Antidiabetika nötig sein.
- Diuretika in Kombination mit ASS in Dosen von 3 g/Tag oder mehr: verminderte glomeruläre Filtration durch verminderte renale Prostaglandinsynthese (akutes Nierenversagen bei dehydrierten Patienten); die Patienten sollen rehydriert und die Nierenfunktion und der Blutdruck überwacht werden.
- Furosemid und andere Schleifendiuretika: Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung; Blutdruckkontrollen werden empfohlen.
- Systemische Corticosteroide:  
Die gleichzeitige Verabreichung von ASS und Corticosteroiden kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).  
Systemische Glukokortikoide, außer Hydrokortison zur Substitutionsbehandlung der Addison-Krankheit: verminderte Salicylat Spiegel während der Kortisonbehandlung und Risiko einer Salicylatüberdosierung nach Ende der Behandlung, da Kortikosteroide zu einer gesteigerten Elimination der Salicylate führen. Die Salicylatdosen müssen bei dieser Kombination und nach Beendigung der Glukokortikoidtherapie entsprechend angepasst werden. Das Risiko einer Magen-Darm-Blutung oder für Ulzera ist erhöht.
- ACE-Hemmer in Verbindung mit ASS in höheren Dosen: verminderte glomeruläre Filtration durch Hemmung der vasodilatatorischen Prostaglandine bei Dosen von 3 g/Tag und mehr, akutes Nierenversagen bei dehydrierten Patienten möglich (auf ausreichende Hydrierung achten), außerdem verminderter antihypertensiver Effekt; die Patienten sollen rehydriert und die Nierenfunktion und der Blutdruck überwacht werden.
- Bei Anwendung von ASS mit Verapamil muss die Blutungszeit überwacht werden.
- Valproinsäure: gesteigerte Toxizität der Valproinsäure durch Verdrängung von ihren Plasmaproteinbindungsstellen; gegebenenfalls sollen die Serumspiegel kontrolliert werden.
- Alkohol: erhöhte Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut und verlängerte Blutungszeit durch additive Effekte von ASS und Alkohol; diese Kombination soll vermieden werden.
- Lokal wirksame Magen-Darm-Präparate: Magnesium-, Aluminium- und Kalziumsalze, -oxide und -hydroxide: erhöhte renale Ausscheidung von Salicylaten durch Alkalisierung des Urins.

### *Ibuprofen*

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter ASS 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 auch Abschnitt 5.1).

#### *Metamizol*

Die gleichzeitige Verabreichung von Metamizol kann die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation herabsetzen. Daher ist diese Kombination mit Vorsicht bei Patienten, welche niedrig dosierte ASS für die Kardioprotektion einnehmen, anzuwenden.

#### Abgeschwächt werden die Wirkungen von:

Aldosteronantagonisten (Spironolacton und Canrenon), Antihypertonika, insbesondere ACE-Hemmer (bei Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern sollen ASS-Dosierungen  $\leq 100$  mg verwendet werden).

#### Interaktionen mit Labortests:

ASS in hohen Dosierungen kann verschiedene klinisch-chemische Bestimmungsmethoden bzw. deren Ergebnisse beeinflussen.

Allgemein können chemische Nachweismethoden, die auf Farbreaktionen beruhen, beeinträchtigt werden. So können z.B. auch die Ergebnisse von Leberfunktionstests verfälscht werden (ebenfalls falsch negative Befunde möglich).

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

#### Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Aufgrund von Daten aus epidemiologischen Studien ergeben sich Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Fehlgeburten und Fehlbildungen sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Einnahme von Prostaglandinsynthese-Hemmern in der Frühschwangerschaft. Es wird angenommen, dass dieses Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer zunimmt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft darf ASS nicht gegeben werden, außer dies ist eindeutig notwendig. Frauen mit Kinderwunsch oder Frauen im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft haben bei Einnahme ASS-haltiger Arzneimittel die Dosis niedrig und die Behandlung so kurz wie möglich zu halten.

Während des 3. Trimenons der Schwangerschaft ist eine Exposition mit Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen mit folgenden Risiken verbunden:

- *beim Fötus:*
  - \* kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie),
  - \* renale Dysfunktion, die bis zum Nierenversagen mit Oligohydramnie fortschreiten kann;
- *bei der Mutter und beim Kind am Ende der Schwangerschaft:*
  - \* mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch schon bei sehr geringer Dosierung auftreten kann,
  - \* Hemmung der Wehentätigkeit, die zu einer verzögerten oder verlängerten Geburt führen kann.

Folglich ist ASS während des 3. Trimenons der Schwangerschaft 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, ist bei kurzzeitiger Anwendung der empfohlenen Dosierung eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei Einnahmen höherer Dosierungen und/oder bei Anwendung über einen längeren Zeitraum ist abzustillen.

#### 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**

Es gibt keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Verhaltens im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

|                       |                                                                  |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Sehr häufig:</b>   | $\geq 1/10$                                                      |
| <b>Häufig:</b>        | $\geq 1/100, < 1/10$                                             |
| <b>Gelegentlich:</b>  | $\geq 1/1.000, < 1/100$                                          |
| <b>Selten:</b>        | $\geq 1/10.000, < 1/1.000$                                       |
| <b>Sehr selten:</b>   | $< 1/10.000$                                                     |
| <b>Nicht bekannt:</b> | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Die Liste der Nebenwirkungen von ASS erstreckt sich auch auf Beobachtungen von Patienten mit rheumatischen Beschwerden, die über einen langen Zeitraum mit hohen Dosen behandelt wurden.

ASS kann Oberbauchbeschwerden, gastroduodenale Ulzera und erosive Gastritis verursachen, die zu schwerwiegenden gastrointestinalen Blutungen führen können. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen steigt bei Verabreichung höherer Dosen, obwohl sie auch bei Anwendung niedrigerer Dosen auftreten können. Bei Anwendung von ASS über einen längeren Zeitraum kann es als Folge von gastrointestinalen Blutungen zur Eisenmangelanämie kommen.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Therapie berichtet.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Häufig:** erhöhte Blutungsneigung

**Selten:** Thrombozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie

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

*Nicht bekannt:* Auftreten von Blutungen mit verlängerter Blutungszeit wie Epistaxis, Zahnfleischbluten, Purpura. Die Symptome können noch 4 bis 8 Tage nach Beendigung der ASS-Einnahme bestehen. Daraus könnte ein Blutungsrisiko bei Operationen entstehen.

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Hautreaktionen

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen wie schwere Hautreaktionen (*sehr selten* bis hin zu Erythema exsudativum multiforme und toxischer epidermaler Nekrolyse [Lyell-Syndrom]), eventuell mit Blutdruckabfall, Anfällen von Atemnot, anaphylaktischen Reaktionen oder Quincke-Ödem, einschließlich Schock, vor allem bei Asthmatikern

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Sehr selten:* Hypoglykämie

*Nicht bekannt:* Hyperurikämie

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Selten:* Kopfschmerzen, Vertigo, Konfusion

Diese Nebenwirkungen können, insbesondere bei älteren Patienten, Anzeichen einer Überdosierung sein.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

*Selten:* verminderte Hörfähigkeit, Tinnitus

Diese Nebenwirkungen können, insbesondere bei älteren Patienten, Anzeichen einer Überdosierung sein.

#### Gefäßerkrankungen

*Selten:* hämorrhagische Vaskulitis

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Gelegentlich:* Rhinitis, Dyspnoe

*Selten:* Bronchospasmen, Asthmaattacken

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Bauchschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Dyspepsie

*Gelegentlich:* Magen- oder Darmblutungen sowie Magen- oder Darmgeschwüre, die *sehr selten* zu Perforation führen können

*Nicht bekannt:* bestehende (Hämatemesis, Melaena) oder okkulte Magen-Darm-Blutungen, die eine Eisenmangelanämie verursachen können (häufiger bei höherer Dosierung)

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Sehr selten:* Erhöhungen der Leberwerte, Leberfunktionseinschränkung

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Selten:* Erythema nodosum

#### Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

*Sehr selten:* Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Selten:* Reye-Syndrom

#### 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Vergiftungen können eine Gefahr für ältere Patienten und vor allem für kleine Kinder sein (therapeutische Überdosierung oder häufige akzidentielle Vergiftungen können tödlich sein).

##### *Symptome bei mäßiger Vergiftung*

Tinnitus, Hörstörung, Sehstörung, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Vertigo, Schwitzen, Tremor, Desorientierung und Verwirrtheit wurden beobachtet. Sie können durch eine Dosisreduktion kontrolliert werden.

##### *Symptome bei schwerer Vergiftung*

Fieber, Hyperthermie, Hyperventilation, Dyspnoe, Konvulsionen, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Dehydrierung, Lungenödem, Rhabdomyolyse, Arrhythmien, Delirium, Koma, kardiovaskulärer Schock, respiratorische Insuffizienz, schwere Hypo-/Hyperglykämie und Hypokaliämie wurden beobachtet. Nach Aufnahme einer Überdosis kann eine Latenzzeit von mehreren Stunden vergehen, bevor die Symptome auftreten.

##### *Behandlung im Notfall*

- Schnelle Einweisung in ein Krankenhaus;
- Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle, Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes;  
Alkalische Diurese (pH-Sollwert des Harns zwischen 7,5 und 8,0). Ist die Plasma-Salicylat-Konzentration bei Erwachsenen höher als 500 mg/l (3,6 mmol/l), bei Kindern höher als 300 mg/l (2,2 mmol/l), ist eine forcierte Diurese in Erwägung zu ziehen;
- Hämodialyse bei schwerer Vergiftung;
- Ausgleich des Flüssigkeitsverlusts;
- Symptomatische Therapie.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin

ATC-Code: B01AC06

Die antithrombotische Wirkung von ASS beruht auf einer irreversiblen Hemmung der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese in den Thrombozyten. Diese Wirkung wird über eine Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht, woraus eine Blockierung der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese (einem die Thrombozytenaggregation fördernden und vasokonstringierend wirkenden Prostaglandin) in den Thrombozyten resultiert. Dieser Effekt ist dauerhaft und hält gewöhnlich für die gesamte achttägige Lebensdauer eines Thrombozyten an.

Neue klinische Studien zeigen, dass ASS schon in niedrigen Dosen antithrombotisch wirkt.

In der Dutch TIA-Studie erhielten 3.131 Patienten nach TIA oder Schlaganfall randomisiert 30 mg bzw. 283 mg ASS als wässrige Zubereitung. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 2,6 Jahren beobachtet. In der 30 mg-Gruppe (1.555 Probanden) traten 228 Fälle (14,7%) von Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod auf. In der 283 mg-Gruppe (1.576 Probanden) waren es 240 (15,2%). Diese Daten legen nahe, dass eine Dosis von 30 mg ASS nicht weniger wirksam ist als eine Dosis von 283 mg ASS täglich. Es gab einen Trend zu einer geringeren Rate an klinisch bedeutsamen Blutungen (major bleeding) zugunsten der niedrigeren ASS-Dosis, aber der Unterschied war nur bei den kleineren Blutungen (minor bleeding) statistisch signifikant.

ASS wird auch zur Behandlung des selten auftretenden Kawasaki-Syndroms eingesetzt. Die entsprechenden Dosierungen sind der jeweils aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

Aufgrund der Hemmung der Prostaglandinsynthese gehört hoch-dosierte ASS außerdem zur Gruppe der säurebildenden NSAR mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter ASS auf die Thrombozyten-Aggregation hemmen kann, wenn sie gleichzeitig angewendet werden. In einer Studie, in der eine Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen innerhalb von 8 Stunden vor oder 30 Minuten nach der Gabe einer rasch freisetzenden ASS (81 mg) eingenommen wurde, wurde ein verringerter Effekt von ASS auf die Bildung von Thromboxanen oder die Thrombozyten-Aggregation beobachtet. Die limitierte Datenlage und die Unsicherheit betreffend die Extrapolation der *ex vivo*-Daten auf die klinische Situation bedeuten, dass keine gesicherte Aussage für den regelmäßigen Gebrauch von Ibuprofen gemacht werden kann und kein klinisch relevanter Effekt für den gelegentlichen Gebrauch von Ibuprofen zu erwarten ist (siehe auch Abschnitt 4.5).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Bei Applikation in magensaftresistenter Form wird ASS im Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden 3 Stunden nach Substanzgabe gemessen.

### Verteilung

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

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

Thrombo ASS-Filmtabletten sind einer wässrigen Lösung von ASS bioäquivalent, die Halbwertszeit wird durch die spezielle Galenik von 2 auf 4 Stunden verlängert.

Salicylsäure ist placentagängig und geht in die Muttermilch über.

### Biotransformation

ASS wird in der Mucosa der Darmwand, vor allem aber in der Leber, enzymatisch zu Salicylsäure hydrolysiert. Weiters wird in der Leber die Salicylsäure zum Glucuronid konjugiert.

### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren in Form von freier Salicylsäure (85% bei alkalischem, 10% bei saurem Harn) sowie deren Konjugate und Derivate.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Versuchsergebnisse wurden nach peroraler, nasaler, subkutaner und intravenöser Applikation an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden erzielt. In Versuchen zur chronischen Toxizität traten bei Anwendung von

humantherapeutischen Dosen von ASS keine signifikanten Änderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Bei *in vitro*-Untersuchungen zeigte ASS kein mutagenes Potential.

Studien an Mäusen und Ratten ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von ASS.

Reproduktionstoxikologie:

Im Tierversuch (Ratte, Hund) traten bei Anwendung von hohen Dosen ASS teratogene Effekte auf. Implantationsstörungen, embryo- und fötotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

*Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Kartoffelstärke

*Tablettenüberzug:*

Talkum

Triacetin

Eudragit L

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 25°C lagern.

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

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-19829

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Oktober 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2022

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.