

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HerzschutzASS „ratiopharm“ 100 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aussehen: weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Kreuzbruchkerbe auf der Oberseite und Prägung „100“ auf der Unterseite

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Verminderung des Herzinfarkttrisikos bei Patienten mit Angina pectoris
- zur Rezidivprophylaxe nach Herzinfarkt
- zur Vorbeugung von Schlaganfällen nach zerebralen Durchblutungsstörungen (TIA) und Apoplexie
- zur Thromboseprophylaxe nach gefäßchirurgischen Eingriffen wie z.B. Bypass- Operationen
- akuter Myokardinfarkt
- zur Intervalltherapie von Migräne

Hinweis:

Für die Anwendung von Acetylsalicylsäure bei Schmerzen, Fieber und entzündlichen Erkrankungen stehen höher dosierte Präparate zur Verfügung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

Dosierung:

Erwachsene:

Je nach Schwere und Lokalisation: 1mal täglich 50 bis 100 mg Acetylsalicylsäure*).

*) Zur individuellen Dosierung steht ASS in den Stärken 50 mg und 75 mg zur Verfügung.

Kinder:

Es gibt keine Indikation von HerzschutzASS „ratiopharm“ 100 mg bei Kindern.

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

Art der Anwendung:

Die Tabletten sollen unzerkaut möglichst nach der Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Wasser) eingenommen werden.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen!

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, andere Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- Asthma in der Vorgeschichte, ausgelöst durch Salicylate oder Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus, speziell nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel;
- 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 / Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen;
- hämorrhagische Diathese;
- schwere Leberinsuffizienz;
- schwere Niereninsuffizienz;
- schwere Herzinsuffizienz;
- Kombination mit Methotrexat in Dosen von 15 mg/Woche oder mehr (siehe Abschnitt 4.5);
- in Kombination mit oralen Antikoagulantien, wenn Salicylate hochdosiert verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5);
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- Hyperoxalurie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Voraussetzungen für die Anwendung von HerzschutzASS „ratiopharm“ 100 mg - Tabletten sind eine genaue Diagnosestellung und eine individuelle Risikoabschätzung durch einen Arzt. Diese sind vor der Erstanwendung abzuklären. Der Patient ist weiters auch darauf hinzuweisen, dass er unverzüglich ärztliche Beratung einholen muss, wenn sich seine kardiale oder cerebrovaskuläre Situation verschlechtert oder wenn schwere oder unerwartete Nebenwirkungen auftreten.

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 NSAR- Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.
- Gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulanzen (siehe Abschnitt 4.5);
- Gastrointestinalen Ulzera in der Anamnese einschließlich chronische oder rezidivierende Ulzera oder Magen-Darm-Blutungen in der Anamnese;
- Verminderter Nierenfunktion;
- Verminderter Leberfunktion;
- Anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.
- gleichzeitige Anwendung von Metamizol oder einigen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), wie Ibuprofen und Naproxen kann die Wirkung von niedrig dosierter

Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation herabsetzen. Patienten sollten vor der Einnahme einen Arzt konsultieren.

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränktem kardiovaskulärem Kreislauf (Nierengefäßerkrankung, dekompensierte Herzinsuffizienz, Volumenverlust, größere Operationen, Sepsis oder schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignissen), da Acetylsalicylsäure 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 Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte 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.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere im höheren Alter, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulantien wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera muss die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, 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 sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol

Bei Anwendung von NSAR 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 Thrombozytenaggregation (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. cerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien berichtet worden, die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

Gichtanfall

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Diese Tatsache kann bei Patienten, die zu einer niedrigen Harnsäureausscheidung neigen, einen Gichtanfall auslösen.

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“), das möglicherweise mit ASS in Zusammenhang steht. Es kommt auch bei jungen Erwachsenen vor.

ASS-hältige Arzneimittel dürfen an Kinder unter 12 Jahren und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Verordnung und nur dann verabreicht werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Falls langandauerndes Erbrechen, Bewusstseinstörung und/oder abnormales 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 Acetylsalicylsäure-hältiger Arzneimittel empfohlen.

Kinder

Arzneimittel, die ASS enthalten dürfen Kindern unter 12 Jahren nur auf ärztliche Verschreibung gegeben werden.

Kopfschmerzen

Bei chronischer Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen desselben Arzneimittels behandelt werden dürfen, aber zu erneuter Einnahme und damit zu einem Weiterbestehen der Kopfschmerzen führen können. Die Patienten sollen gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Nephropathie

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln (insbesondere die Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe), kann zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Nephropathie) führen.

Die Patienten sollen gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Laborkontrollen

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

Bei bestimmten Personen mit einem Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel können hohe Dosen von Acetylsalicylsäure eine Hämolyse auslösen. Die Verabreichung von ASS bei G-6-PD-Mangel muss daher unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Acetylsalicylsäure bei einer täglichen Dosis von nicht mehr als 3000 mg auszuschließen.

Fertilität

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

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 Antikoagulantien 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 Antikoagulantien 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),
- Orale Antikoagulantien, Thrombolytika, andere Thrombozytenaggregationshemmer/Hämostaseinhibitoren, z.B. Cumarin, mit Salicylaten in niedrigen Dosierungen: verstärktes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion, Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut und Verdrängung der oralen Antikoagulantien von ihren Plasmaproteinbindungsstellen; Insbesondere Kontrolle der Blutungszeit ist erforderlich.
- Parenterale Heparine: Das Blutungsrisiko (Hemmung der Thrombozytenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut durch Salicylate) ist erhöht. Um eine analgetische und antipyretische Wirkung zu erzielen, sollten andere Substanzen als Salicylate verwendet werden.
- Andere nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika mit Salicylaten in hohen Dosen (> 3 g/Tag): durch synergistische Effekte vermehrtes Risiko von Geschwüren und Gastrointestinalblutungen und es kommt auch zu einer wechselseitigen Verminderung der Serumkonzentrationen.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs): erhöhtes Risiko für Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts durch mögliche synergistische Effekte;
- 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 Acetylsalicylsäure-Dosen von Acetylsalicylsäure und der Verdrängung von Sulfonylharnstoff aus seiner Plasmaproteinbindungsstelle; Die Patienten sollten darüber entsprechend informiert und zu häufigeren Blutzuckerselbstkontrollen angehalten werden.

- 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 überwacht werden. Furosemid und andere Schleifendiuretika: Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung – Blutdruckkontrollen werden empfohlen.
- Systemische Glukokortikoide, außer Hydrocortison zur Substitutionsbehandlung der Addison-Krankheit: verminderte Salicylatspiegel während der Cortisonbehandlung 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 Ulzera wird 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 überwacht werden.
- Valproinsäure: gesteigerte Toxizität der Valproinsäure durch Verdrängung von ihren Plasmaproteinbindungsstellen; ggf. sollten 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: verursachen erhöhte renale Ausscheidung von Salicylaten durch Alkalisierung des Urins.
- Ticlopidin: Das Blutungsrisiko (synergistische thrombozyten-aggregationshemmende 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: Acetylsalicylsäure kann die Wirkung verstärken. Das Blutungsrisiko ist erhöht (insbesondere nach ischämischem Schlaganfall).
- Metamizol: bei gleichzeitiger Anwendung kann Metamizol die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher ist diese Kombination bei Patienten, die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure als Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).
- NSARs wie Ibuprofen und Naproxen: gleichzeitige Anwendung von NSARs wie Ibuprofen und Naproxen kann die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation herabsetzen: Eine Behandlung mit Ibuprofen oder Naproxen kann den kardioprotektiven Effekt von Acetylsalicylsäure limitieren (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Abgeschwächt werden die Wirkungen von:

Aldosteronantagonisten (Spironolacton und Canrenoat), Antihypertonika, insbesondere ACE-Hemmer.

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 für Fehlbildungen, sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis, nach der Einnahme von Prostaglandin-synthesehemmern in der Frühschwangerschaft. Es wird angenommen, dass dieses Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer zunimmt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem 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 Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

- beim Feten:
 - kardiopulmonare Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonarer 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 Acetylsalicylsäure während des 3. Trimenons der Schwangerschaft kontra-indiziert.

Stillzeit:

Salicylate und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Obwohl nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, kann das Risiko einer Thrombozytenaggregationshemmung beim Säugling nicht ausgeschlossen werden. Bei kurzfristiger Anwendung und niedriger Dosis ist eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte nicht gestillt bzw. abgestillt werden.

Fertilität:

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

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

HerzschutzASS „ratiopharm“ 100 mg hat keinen bzw. vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es wurde jedoch über Benommenheit, Kopfschmerzen, Vertigo und Konfusion als Nebenwirkungen berichtet. Bei Eintreten dieser Nebenwirkungen sollte auf Tätigkeiten verzichtet werden, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ und $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1\,000$ und $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10\,000$ und $< 1/1\,000$
Sehr selten:	$< 1/10\,000$
Nicht bekannt:	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.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von NSAR, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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.

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 Antikoagulantien berichtet worden, die in manchen Fällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

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]), evtl. mit Blutdruckabfall, Anfällen von Atemnot, anaphylaktische Reaktionen, oder Quincke-Ödem, vor allem bei Asthmatikern.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Benommenheit, Kopfschmerzen, Vertigo, Konfusion.

Diese Nebenwirkungen können, insbesondere bei älteren Menschen, Symptome einer Überdosierung sein.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Verminderte Hörfähigkeit, Tinnitus.

Diese Nebenwirkungen können, insbesondere bei älteren Menschen, Symptome 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* zur Perforation führen können.

Bestehende (Hämatemesis, Melaena) oder okkulte Magen-Darm-Blutungen, die eine Eisenmangelanämie verursachen können (häufiger bei höherer Dosierung).

Leber – und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Leberwerte, Leberfunktionseinschränkung.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr 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 direkt 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, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Vertigo, Schwitzen, Tremor, Desorientierung und Konfusion 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, Delir, Koma, kardiovaskulärer Schock, respiratorische Insuffizienz, schwere Hypo-/Hyperglykämie, Hypokaliämie. Nach der 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). 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) sollte eine forcierte Diurese erwogen werden.
 - 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;
ATC-Code: B01AC06

Acetylsalicylsäure hemmt die Prostaglandinsynthese. Dadurch entfällt die prostaglandininduzierte Sensibilität peripherer Nervenendigungen für Kinine und andere Entzündungs- und Schmerzmediatoren. Acetylsalicylsäure hemmt die Plättchenaggregation durch Blockierung der Thromboxan-A₂-Synthese in den Thrombozyten.

Die Hemmung der TX-A₂-Synthese ist irreversibel, weil die kernlosen Thrombozyten mangels ihrer Fähigkeiten zur Proteinsynthese die durch Acetylsalicylsäure acetylierte Cyclooxygenase nicht neu synthetisieren können. In den Endothelzellen der Gefäßwand dagegen wird die blockierte Cyclooxygenase rasch wieder gebildet, sodaß die Resynthese des TX-A₂-Gegenspielers, des Prostacyclin (PGI₂), wieder aufgenommen werden kann. Diese Hemmung der Thrombozytenaggregation wird als pharmakologischer Angriffspunkt für die Behandlung und Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen infolge thromboembolischer Prozesse angesehen. Darüber hinaus gilt auch die Plättchenaggregationshemmung als Angriffspunkt der Acetylsalicylsäure bei der Migräne.

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Ibuprofen die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure 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 Acetylsalicylsäure (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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Während und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 10 - 20 Minuten beziehungsweise 0,3 - 2 Stunden erreicht.

Verteilung

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden intensiv an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Biotransformation

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylsäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

Elimination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische/Subchronische Toxizität

Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus und auch lokal gewebsschädigend und schleimhautreizend. Schon bei therapeutischer Dosierung können Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt entstehen. Bei chronischer Anwendung kann es daher zur Eisenmangelanämie kommen. Bei bereits vorhandenen Ulzera besteht aufgrund der durch Acetylsalicylsäure verringerten Blutgerinnungsfähigkeit die Gefahr bedrohlicher Blutungen. In Tierstudien zeigten sich nach akutem und chronischem Einsatz in hohen Dosen Nierenschäden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die Gesamtheit der bei den *in vitro* und *in vivo* -Untersuchungen gewonnenen Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Langzeitstudien an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Acetylsalicylsäure.

Reproduktionstoxizität

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Lernfähigkeitsstörungen bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Cellulosepulver

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminiumfolie

30 und 100 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-20789

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Februar 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

09.2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig