

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aspirin® Protect 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg Tablette. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

weiße, runde Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Acetylsalicylsäure ist indiziert bei Erwachsenen für folgende kardiovaskuläre Anwendungen:

- Zur Vorbeugung von Schlaganfällen nach überstandener Schlaganfall und wenn Vorläuferstadien aufgetreten sind (transitorisch ischämische Attacken, TIA).
- Zur Vorbeugung von Thrombosen der Herzkranzgefäße nach überstandener Herzinfarkt (Reinfarktprophylaxe).
- Zur Vorbeugung von arteriellen Thrombosen nach gefäßchirurgischen Eingriffen (z.B. perkutane transluminale koronare Angioplastie, PTCA).
- Zur Vorbeugung von kardio-vaskulären Ereignissen bei Patienten mit Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko

(Voraussetzungen für die Anwendung von Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Erwachsene:

1 x täglich 100 mg

Kinder und Jugendliche:

Es gibt keine Indikation für die Anwendung von Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen.

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

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Die magensaftresistenten Filmtabletten sollen unzerkaut, vorzugsweise mindestens 30 Minuten vor der Mahlzeit, mit reichlich Wasser eingenommen werden.

Die magensaftresistenten Filmtabletten dürfen nicht zerkleinert, gebrochen oder gekaut werden, um die Freisetzung im alkalischen Milieu des Darms sicherzustellen.

Üblicherweise werden Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten als Langzeitprophylaxe angewendet.

Hinweis:

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

Besondere Patientengruppen:

Ältere Personen (ab 65 Jahren) und untergewichtige Personen:

Bei älteren Patienten ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4.) Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Personen die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden.

Leberfunktionsstörungen:

Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten sind mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei schweren Leberfunktionsstörungen sind Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen:

Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten sind mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion anzuwenden, da Acetylsalicylsäure das Risiko einer beeinträchtigten Nierenfunktion und eines akuten Nierenversagens erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen sind Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Salicylate 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;
- 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 Antikoagulanzen, wenn Salicylate hochdosiert verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5);
- Tagesdosen über 100 mg während des letzten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- Hyperoxalurie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Voraussetzungen für die Anwendung von Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten 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 chronischer oder rezidivierender 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.
- Einige NSAR, wie Ibuprofen und Naproxen, können die inhibitorische Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozyten-Aggregation verringern. Patienten sind darauf hinzuweisen, vor einer geplanten Einnahme von NSAR einen Arzt zu konsultieren (siehe Abschnitt 4.5).
- 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, Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder andere Thrombozyten-Aggregationshemmer.

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 Antikoagulanzen 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 mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Verordnung und nur dann verabreicht werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Falls langandauerndes Erbrechen, Bewusstseinsstrübung 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.

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 (s. 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 (s. Abschnitt 4.6).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 g Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

- 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 Antikoagulanzen, Thrombolytika, andere Thrombozytenaggregationshemmer/Hämostaseinhibitoren, z.B. Coumarin, mit Salicylaten in niedrigen Dosierungen:
verstärktes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion, Schädigung der gastroduodenalen Schleimhaut und Verdrängung der oralen Antikoagulanzen von ihren Plasmaproteinbindungsstellen; Insbesondere Kontrolle der Blutungszeit ist erforderlich.
- 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: Acetylsalicylsäure kann die Wirkung verstärken. Das Blutungsrisiko ist erhöht (insbesondere nach ischämischem Schlaganfall).
- 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.
- Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika mit Salicylaten:
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 in Kombination mit Acetylsalicylsäure in hohen Dosen:
Blutzuckerschwankungen sind möglich, vermehrte Blutzuckerkontrollen werden empfohlen; verstärkter hypoglykämischer Effekt durch hohe Acetylsalicylsäure-Dosen 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:
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 Glucokortikoide, 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. Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko von gastrointestinalen Blutungen und Ulzera erhöhen.
- ACE-Hemmer in Verbindung mit ASS: verminderte glomeruläre Filtration durch Hemmung der vasodilatatorischen Prostaglandine, 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.
- **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.**

Abgeschwächt werden die Wirkungen von:

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

NSAR

Die gleichzeitige (gleicher Tag) Anwendung von einigen NSAR, wie Ibuprofen und Naproxen, kann die irreversible Hemmung der Thrombozyten-Aggregation durch die Acetylsalicylsäure verringern. Retrospektive Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf eine Einschränkung des kardiovaskulären Schutzes von Acetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Behandlung mit einigen NSAR, wie Ibuprofen oder Naproxen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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).

Niedrige Dosen (bis einschließlich 100 mg/Tag):

Klinische Studien zeigen, dass Dosen bis zu 100 mg/Tag für eine eingeschränkte geburtshilfliche Anwendung, die eine spezialisierte Überwachung erfordert, sicher erscheinen.

Dosen über 100 mg/Tag und bis zu 500 mg/Tag:

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Dosen über 100 mg/Tag bis zu 500 mg/Tag vor. Daher gelten die unten aufgeführten Empfehlungen für Dosen von 500 mg/Tag und mehr auch für diesen Dosisbereich.

Dosen von 500 mg/Tag und mehr:

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollten Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten sollten abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben).

die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Acetylsalicylsäure in Dosen über 100 mg/Tag und höher im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dosen bis einschließlich 100 mg/Tag dürfen nur unter strenger ärztlicher Überwachung angewendet werden.

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 soll nicht gestillt bzw. abgestillt werden.

Fertilität:

Es gibt Hinweise, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, durch einen Effekt auf die Ovulation eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität hervorrufen können. Dieser Effekt ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Tierexperimentelle Studien zeigten nachteilige Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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.

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

4.8 Nebenwirkungen

Die angeführten Nebenwirkungen basieren auf Spontanberichten zu allen Aspirin-Formulierungen nach Markteinführung und klinischen Studien mit Aspirin als Studienarzneimittel. Die Bewertung der Häufigkeiten basiert vor allem auf Daten des Aspirin-Arms der ARRIVE*-Studie.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorgan klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eisenmangelanämie ^a	Hämorrhagische Anämie	Hämolyse ^b Hämolytische Anämie ^b

Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen Allergisches Ödem und Angioödem	Anaphylaktische Reaktion	Anaphylaktischer Schock, Aspirin-verschlimmerte Atemwegserkrankung
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Hirnblutung und intrakranielle Blutungen ^c		Kopfschmerzen, gestörtes Hörvermögen, und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe Abschnitt 4.9).
Ohr- und Labyrinthkrankungen	Tinnitus			
Herzerkrankungen				Kardialbedingte Atemnot ^d
Gefäßkrankungen		Hämatome	Blutungen, Muskelblutungen	Prozedurale Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenbluten, Rhinitis	Verstopfte Nase		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie, Gastrointestinale Schmerzen und Schmerzen im Oberbauch, Gastrointestinale Entzündung, Gastrointestinale Blutungen ^c	Zahnfleischblutungen, Gastrointestinale Erosion und Ulzera	Gastrointestinale Ulzera Perforation	Bei Vorschädigungen der Darmschleimhaut kann es zur Ausbildung multipler Membranen im Darmlumen mit potentiell nachfolgender Stenosierung kommen (insbesondere bei Langzeitbehandlung)
Leber- und Gallenerkrankungen		Beeinträchtigung der Leber	Transaminasenanstieg	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Pruritus	Urtikaria	schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B.	

			Erythema exsudativum multiforme)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blutungen des Urogenitaltraktes		Beeinträchtigung der Niere ^e , akutes Nierenversagen ^e	
Allgemeine Erkrankungen				Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR – Behandlung berichtet

*ARRIVE ist eine Bayer gesponserte klinische Studie mit 6.270 Probanden im Aspirin 100 mg Arm und 6.276 Probanden im Placebo Arm. Die durchschnittliche Aspirin Einnahme betrug 5 Jahre bei einer Bandbreite von 0 bis 7 Jahren.

^a In Verbindung mit Blutung

^b In Verbindung mit schwerer Form von Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel

^c Lebensbedrohliche/letale Fälle wurden bei Aspirin und Placebogruppe mit der gleichen Frequenz mit <0,1 % berichtet

^d In Zusammenhang mit schwerwiegenden allergischen Reaktionen

^e Bei Patienten mit bereits vorliegenden Nierenfunktions- oder Herz-Kreislaufbeeinträchtigungen

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.

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 folgende 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

Mit einer Intoxikation muss bei älteren Personen und vor allem bei Kleinkindern gerechnet werden (therapeutische Überdosierung oder versehentliche Intoxikationen können bei ihnen tödlich wirken).

Symptomatologie:

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung rückläufig sein.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

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;
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ausgleich des Flüssigkeitsverlusts;
- Weitere symptomatische Therapie.

Chronische Salicylat-Vergiftung:

Eine **chronische** Vergiftung mit Salicylaten kann verdeckt sein, da Anzeichen und Symptome nicht spezifisch sind. Leichte chronische Intoxikation mit Salicylaten, oder Salicylismus, tritt im Allgemeinen nur nach wiederholter Gabe großer Mengen auf. Symptome sind u.a. Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Taubheit, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Verwirrtheit, welche durch Dosisreduktion unter Kontrolle gebracht werden können. Tinnitus kann bei Plasmakonzentrationen von 150 bis 300 Mikrogramm/ml auftreten. Schwerwiegendere unerwünschte Wirkungen treten bei Konzentrationen über 300 Mikrogramm/ml auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Acetylsalicylsäure hemmt die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A2 in den Thrombozyten blockiert. Die Hemmung der TXA2-Synthese ist irreversibel, weil die kernlosen Thrombozyten mangels ihrer Fähigkeit zur Proteinsynthese die durch Acetylsalicylsäure acetylierte Cyclooxygenase nicht neu synthetisieren können.

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

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 Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt.

Durch das bei Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten verwendete Prinzip der magensaftresistenten Formulierung, wird Acetylsalicylsäure nicht im Magen, sondern im alkalischen Milieu des Darms freigesetzt. Daher wird C_{max} der Acetylsalicylsäure 2-7 Stunden nach der Einnahme der magensaft-resistenten Tabletten erreicht und ist daher verzögert im Vergleich gegenüber einer schnell freisetzenden Tablette.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer verzögerten aber vollständigen Absorption der Acetylsalicylsäure, was bedeutet, dass die Absorptionsrate, nicht aber das Ausmaß der Absorption, durch Nahrung verändert ist. Durch das mechanistische Verhältnis zwischen der totalen Plasmaexposition der Acetylsalicylsäure und ihrer hemmenden Wirkung auf die Thrombozytenaggregation, wird die Absorptionsverzögerung bei Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten für die chronische Therapie mit niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure zur Erreichung einer adäquaten Hemmung der Thrombozytenaggregation als nicht relevant angesehen.

Dennoch, um die günstige Magensaftresistenz der Formulierung von Aspirin Protect 100 mg Filmtabletten sicherzustellen, sind die Tabletten vorzugsweise (30 Minuten oder mehr) vor den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden extensiv an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt.

Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Der ursprüngliche Wirkstoff Acetylsalicylsäure wird in seinen Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die Acetyl-Gruppe der Acetylsalicylsäure beginnt sich bereits während des Durchgangs durch die Darmschleimhaut hydrolytisch aufzuspalten, allerdings findet dieser Prozess hauptsächlich in der Leber statt. Der Hauptmetabolit Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, 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. Die renale Ausscheidung von Salicylat erfolgt frei und konjugiert. Verfügbare pharmakokinetische Daten der Acetylsalicylsäure zeigen keine klinisch aussagekräftige Abweichung von der Dosis-Abhängigkeit im Dosisbereich von 100 mg bis 500 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich bezüglich mutagener und karzinogener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene und karzinogene Wirkung.

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt (z.B. kardiale Missbildungen, skelettale Missbildungen und Bauchwanddefekte).

Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Cellulosepulver,
Maisstärke.
Tablettenüberzug:
Metacrylsäure-Copolymer Typ C,
Natriumlaurylsulfat,
Polysorbat 80,
Talkum,
Triethylcitrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Schachtel mit Blisterstreifen, bestehend aus Polypropylenfolie versiegelt mit Aluminiumfolie.

Packungsgrößen: 30 und 60 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25792

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.03.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rpfrei mit W10, apothekenpflichtig.