

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aspirin® Direkt 500 mg Granulat

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel Granulat enthält 500 mg Acetylsalicylsäure (ASS).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder Beutel enthält 5 mg Aspartam (E 951) und 19 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis leicht gelbliches Granulat zum Einnehmen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen wie z.B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen und Regelschmerzen.

Zur Linderung von Schmerzen und Fieber bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten.

Aspirin Direkt 500 mg Granulat wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzel dosis	Tagesgesamt dosis
Erwachsene und Jugendliche	1 - 2 Beutel Granulat (entsprechend 500 - 1000 mg Acetylsalicylsäure). Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, nach einem Mindestabstand von 4 Stunden wiederholt und bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.	3 - maximal 6 Beutel Granulat (entsprechend 1500 - 3000 mg Acetylsalicylsäure). Die maximale Tagesdosis von 3 g Acetylsalicylsäure darf nicht überschritten werden.

*Kinder:*

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

Mit dieser ASS-Darreichungsform sind Kinderdosierungen nicht möglich.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Geben Sie Aspirin Direkt 500 mg Granulat in den Mund direkt auf die Zunge. Das Granulat löst sich im Speichel auf und kann dann geschluckt werden. Falls gewünscht kann etwas Wasser nachgetrunken werden. Die Einnahme soll nicht auf nüchternen Magen erfolgen.

Dauer der Anwendung:

Acetylsalicylsäure darf bei Schmerzen nicht länger als 3 - 4 Tage und bei Fieber nicht länger als 3 Tage ohne ärztliche Anordnung eingenommen werden. Wenn Schmerzen oder Fieber während dieser Zeit bestehen bleiben oder sich sogar verschlimmern, wenn neue Symptome auftreten (z.B. Rötung bzw. Schwellung), ist ein Arzt aufzusuchen, da dies Zeichen einer schweren Erkrankung sein können. Die Patienten sind gegebenenfalls entsprechend zu informieren.

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:*

Acetylsalicylsäure ist mit Vorsicht bei Patienten mit abnormaler Leberfunktion zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis muss vermindert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Aspirin Direkt 500 mg Granulat kontraindiziert.

*Nierenfunktionsstörungen:*

Acetylsalicylsäure ist mit Vorsicht bei Patienten mit abnormaler Nierenfunktion zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis muss vermindert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Aspirin Direkt 500 mg Granulat kontraindiziert.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Acetylsalicylsäure), 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;
- Arzneimittel, die Acetylsalicylsäure enthalten, dürfen Kindern unter einem Jahr nicht gegeben werden;
- akute Magen-Darm-Ulzera;
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSARs 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);
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

#### **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 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;
- Patienten mit verminderter Nierenfunktion oder Patienten mit verminderter kardiovaskulärer Durchblutung (z.B. bei Nierengefäßerkrankungen, Herzinsuffizienz, Volumensverlust, größeren Operationen, Sepsis oder schweren hämorrhagischen Ereignissen), da Acetylsalicylsäure das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines akuten Nierenversagens weiter erhöhen kann;
- Verminderter Leberfunktion;
- Anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.
- bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel: Acetylsalicylsäure kann eine Hämolyse oder eine hämolytische Anämie induzieren. Das Risiko einer Hämolyse kann durch Faktoren wie z. B. hohe Dosierung, Fieber oder akute Infektionen erhöht werden.

##### **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 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 NSARs 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 Gehirnes 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, 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. Mit dieser ASS-Darreichungsform sind Kinderdosierungen nicht möglich.

### **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).

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

Die schmerzstillende Wirkung kann die Symptome einer Begleiterkrankung verschleiern. Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome (wie Schmerzen oder Fieber) über mehr als drei Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

### **Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte**

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAIDs, 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).

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Aspartam pro Beutel als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, 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, 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) (siehe Abschnitt 4.3),
- Orale Antikoagulanzen, 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 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 ischämischen 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.
- Andere nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (einschließlich COX-2-selektive Inhibitoren) 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 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 aufgrund der blutzuckersenkenden Wirkung 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: 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 Salicylat Spiegel 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: 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 Plasma-proteinbindungsstellen; 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.
- *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

Prostaglandinsynthesehemmern 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).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Aspirin Direkt 500 mg Granulat 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 sollte Aspirin Direkt 500 mg Granulat während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Aspirin Direkt 500 mg Granulat 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 Direkt 500 mg Granulat ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Aspirin Direkt 500 mg Granulat sollte 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 Aspirin Direkt 500 mg Granulat im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

#### Stillperiode:

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. Tierstudien 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, einschließlich oraler Kurz- und Langzeitanwendungen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten:</b>	≥ 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

<i>Systemorganklasse (MedDRA)</i>	<i>Unerwünschte Wirkungen</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Anämie <sup>1</sup> Eisenmangelanämie <sup>1</sup> einschl. entsprechender Laborparameter und klinischen Symptomen Hämolyse <sup>2</sup> Hämolytische Anämie <sup>2</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen <i>Selten:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts und des kardiovaskulären Systems, vor allem bei Asthmatikern. Symptome können sein: Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, Rhinitis, verstopfte Nase, anaphylaktischer Schock oder Angioödeme. <i>Nicht bekannt:</i> Arzneimittelüberempfindlichkeit Allergisches Ödem Anaphylaktische Reaktion einschl. Aspirin-verschlimmerte Atemwegserkrankung Anaphylaktischer Schock einschl. entsprechender Laborparameter und klinischen Erscheinungsformen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Nicht bekannt:</i> Hirnblutung und intrakranielle Blutung. Schwindel, Kopfschmerzen, gestörtes Hörvermögen, Tinnitus und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe Abschnitt 4.9).
Herzkrankheiten	<i>Nicht bekannt:</i> Kardialbedingte Atemnot,
Gefäßerkrankungen	<i>Selten bis sehr selten:</i> Schwerwiegende Blutungen wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen sind berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können. <i>Nicht bekannt:</i> Blutungen wie z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hautblutungen, Blutungen des Urogenitaltraktes Prozedurale Blutungen, Hämatome oder Muskelblutungen

	mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Nicht bekannt:</i> Rhinitis Verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen <i>Selten:</i> Gastroenteritis, Gastrointestinaler Ulcus, Gastrointestinale Blutung, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Perforierter gastrointestinaler Ulcus einschl. entsprechender Laborparameter und klinischen Symptomen, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert Acetylsalicylsäure unverzüglich abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren. <i>Nicht bekannt:</i> Dyspepsie gastrointestinale Schmerzen Schmerz im Oberbauch Bei Vorschädigungen der Darmschleimhaut kann es zur Ausbildung multipler Membranen im Darmlumen mit potentiell nachfolgender Stenosierung kommen (insbesondere bei Langzeitbehandlung)
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Leberinsuffizienz Transaminaseanstieg Akute, reversible hepatotoxische Episoden wurden berichtet, insbesondere bei Patienten mit juveniler Arthritis, rheumatischem Fieber, systemischem Lupus erythematodes und Leberschädigung in der Anamnese. (Bei diesen Patienten sollten Leberfunktionskontrollen durchgeführt werden.)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich:</i> Hautrötung Urtikaria Pruritus <i>Selten:</i> schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Nicht bekannt:</i> Einschränkung der Nierenfunktion akute Nierenschädigung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr selten:</i> Hypoglykämie Hyperurikämie: Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

<sup>1</sup> In Verbindung mit Blutung

<sup>2</sup> In Verbindung von schwerer Form mit Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel

**Allgemeine Erkrankungen:**

*Nicht bekannt:*

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAID – Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs, 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: Nervensystem, Analgetika, andere Analgetika und Antipyretika, Salicylsäure und Derivate, Acetylsalicylsäure; ATC-Code: N02BA01.

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. Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub> in den Thrombozyten blockiert.

Die Einnahme von 300 mg bis 1.000 mg Acetylsalicylsäure ist angezeigt zur Linderung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei leicht erhöhter Temperatur (Fieber im Rahmen von Erkältungskrankheiten oder grippalen Infekten), zur Temperatursenkung.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### 5.2.1 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 18 - 30 Minuten beziehungsweise 43 – 120 Minuten erreicht, abhängig von der Formulierung.

Bei Aspirin Direkt Granulat ist für Acetylsalicylsäure die mittlere maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) 5,4 µg/ml und die mittlere Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T<sub>max</sub>) ist nach 28 Minuten erreicht. Die mittlere Gesamtexposition von Acetylsalicylsäure (Fläche unter der Kurve [AUC]) beträgt 6,2 µg x h/ml. Für Salicylsäure beträgt der mittlere C<sub>max</sub> 25,5 µg/ml, die mittlere T<sub>max</sub> beträgt 120 Minuten und die mittlere AUC beträgt 158 µg x h/ml.

#### 5.2.2 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.

#### 5.2.3 Biotransformation

Acetylsalicylsäure wird in ihren Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die Acetylgruppe der Acetylsalicylsäure beginnt sich hydrolytisch abzuspalten, auch bereits während des Durchgangs durch die Darmschleimhaut, vor allem aber findet dieser Prozess in der Leber statt. Die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.

#### 5.2.4 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.

### **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 ergab keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene oder 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**

Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat, Natriumdihydrogencitrat, Ascorbinsäure, Cola-Aroma, Orangen-Aroma, Citronensäure, Aspartam (E 951).

### **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**

Schachtel mit Beutel aus Aluminium-PE-Folie.

Packungsgrößen zu 2, 10 oder 20 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.: 1-31667

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.11.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.05.2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2023

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei mit W10, apothekenpflichtig.