

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASS-ratiopharm® 500 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Acetylsalicylsäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runder, bikonvexer Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
- Fieber

Hinweise:

ASS-ratiopharm® 500 mg sollte jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken.

ASS-ratiopharm® 500 mg sollte längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
Kinder 6 bis 14 Jahre	½–1 Tablette (entsprechend 250–500 mg Acetylsalicylsäure)	1½–3 Tabletten (entsprechend 750–1500 mg Acetylsalicylsäure)
Jugendliche und Erwachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Acetylsalicylsäure)	3–6 Tabletten (entsprechend 1500–3000 mg Acetylsalicylsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4–8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.

Hinweis:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis vermindert bzw. das Einnahmintervall verlängert werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen.

ASS-ratiopharm® 500 mg sollte ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

ASS-ratiopharm® 500 mg darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, anderen Salicylaten oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei Magen- und Darmgeschwüren
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ASS-ratiopharm® 500 mg sollte in der Regel nicht oder nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden

- bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarin-Derivate, Heparin – mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Therapie)
- bei Asthma bronchiale
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe
- bei chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- in den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft

Hinweise:

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenspolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Anwendung von ASS-ratiopharm® 500 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma). Sie sollten vor Anwendung den Arzt befragen. Das Gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber allergisch reagieren.

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Erhöht werden

- die Wirkung von Antikoagulanzen, z. B. Cumarin-Derivate und Heparin
- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum
- die Plasmakonzentration von Digoxin oder Barbituraten sowie Lithium
- die Wirkung und unerwünschten Wirkungen aller nicht-steroidaler Analgetika/Antiphlogistika

- die Wirkung von oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen)
- die Wirkung und die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat
- die Wirkung von chemotherapeutisch wirksamen Sulfonamiden inklusive Cotrimoxazol
- die Wirkung von Trijodthyronin
- die Wirkung von Valproinsäure

Vermindert werden die Wirkungen von

- Spironolacton und Canrenoat
- Schleifendiuretika (z. B. Furosemid)
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon)
- Antihypertonika

Acetylsalicylsäure soll daher nicht zusammen mit einem der o. g. Stoffe angewendet werden, ohne dass der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

Hinweis:

In Fällen, in denen eine Dosierung von mehr als 3 g Acetylsalicylsäure/Tag bei Erwachsenen bzw. eine Überschreitung der entsprechenden Dosis bei Kindern vorgesehen ist, ist zu berücksichtigen, dass einige Antacida die erwünschten hohen, kontinuierlichen Salicylat-Blutspiegel beeinträchtigen können.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da der Einfluss einer Prostaglandinsynthesehemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollte Acetylsalicylsäure im 1. und 2. Trimenon nicht eingenommen werden. Eine Einnahme im letzten Trimenon ist kontraindiziert.

Bei längerer Einnahme höherer Dosen sollte abgestillt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

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

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eisenmangelanämie kann bei länger dauernder oder chronischer Anwendung auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Seiten: Überempfindlichkeitsreaktionen vor allem bei Asthmatikern (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen), Quincke-Ödem.

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie schwere Hautausschläge (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie
Zu Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes sowie zur Natrium- und Wasserretention kann es bei Anwendung hoher Dosen und bei entsprechender Disposition kommen.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Erkrankungen des Nervensystems

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Sehstörungen oder Somnolenz können bei länger dauernder oder chronischer Anwendung auftreten.

Gefäßerkrankungen

Blutungen wie z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen können mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit auftreten. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen, Mikrobloodungen.
Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle sowie Magen- oder Darmblutungen.
Selten: Magen- oder Darmgeschwüre, nach längerer Anwendung von Acetylsalicylsäure kann eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Leber- und Gallenerkrankung

Sehr selten: Leberfunktionsstörung
Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung können die Leberwerte (Transaminasen) ansteigen. Deshalb ist die regelmäßige Kontrolle der Transaminasen, insbesondere bei Kindern, erforderlich.

Erkrankung der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Nierenfunktionsstörung
Schwindel und Ohrenklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Symptome einer Überdosierung sein. In diesen Fällen ist der Arzt zu benachrichtigen.

Hinweise:
Bei häufiger und längerer Anwendung kann es in seltenen Fällen zu Magengeschwüren und zu schweren Magenblutungen kommen. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

Acetylsalicylsäure soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen

nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Bei chronischer Einnahme von Acetylsalicylsäure können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalten der Kopfschmerzen führen können.

Ganz allgemein kann die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Vordergrund einer akuten Acetylsalicylsäure-Vergiftung steht eine schwere Störung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes. Bereits im therapeutischen Dosisbereich kommt es zu einer respiratorischen Alkalose infolge gesteigerter Atmung. Sie wird durch eine erhöhte renale Ausscheidung von Bicarbonat kompensiert, so dass der pH-Wert des Blutes normal ist. Bei toxischen Dosen reicht diese Kompensation nicht mehr aus und der pH-Wert sowie die Bicarbonatkonzentration im Blut sinken ab. Der pCO₂-Wert des Plasmas kann zeitweilig normal sein. Es liegt scheinbar das Bild einer metabolischen Azidose vor. Tatsächlich aber handelt es sich um eine Kombination von respiratorischer und metabolischer Azidose. Die Ursachen hierfür sind: Einschränkung der Atmung durch toxische Dosen, Anhäufung von Säure, zum Teil durch verminderte renale Ausscheidung (Schwefel- und Phosphorsäure sowie Salicylsäure, Milchsäure, Acetessigsäure u. a.) infolge einer Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Hinzu tritt eine Störung des Elektrolythaushaltes. Es kommt zu größeren Kaliumverlusten.

Die Symptome bei leichteren Graden einer akuten Vergiftung (200–400 µg/ml) sind: Hyperventilation, Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände. Bei schweren Vergiftungen (über 400 µg/ml) können Delirien, Tremor, Atemnot, Schweißausbrüche, Exsikkose, Hyperthermie und Koma auftreten. Bei Intoxikationen mit letalem Ausgang tritt der Tod in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Bei der Behandlung stehen – von den allgemeinen Maßnahmen (z.B. vorsichtige Magenspülung) abgesehen – Maßnahmen im Vordergrund, die der Beschleunigung der Ausscheidung und der Normalisierung des Säuren-Basen- und Elektrolythaushaltes dienen. Neben Infusionslösungen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid werden auch Diuretika verabfolgt.

Die Reaktion des Harns soll basisch sein, damit der Ionisationsgrad der Salicylate zunimmt und damit die Rückdiffusionsrate in den Tubuli abnimmt. Eine Kontrolle der Blutwerte (pH, pCO₂, Bicarbonat, Kalium u. a.) ist sehr zu empfehlen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetikum/Antiphlogistikum
ATC-Code: N02BA01

Acetylsalicylsäure und Salicylsäure wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Zusätzlich zeigt Acetylsalicylsäure eine stark hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden.

Hauptmetaboliten der Acetylsalicylsäure sind neben der Salicylsäure das Glycinkonjugat der Salicylsäure (Salicylsäure), das Ether- und das Esterglukuronid der Salicylsäure (Salicylphenolglukuronid und Salicylacetylglukuronid) sowie die durch Oxidation von Salicylsäure entstehende Gentisinsäure und deren Glycinkonjugat.

Die Resorption von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure erfolgt schnell und vollständig. Maximale Plasmaspiegel werden nach 10–20 Minuten (Acetylsalicylsäure) bzw. 0,3–2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Die rektale Resorption ist langsamer und unvollständig. Die Eliminationshalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt nur einige Minuten, die Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure beträgt nach Einnahme einer Dosis von 0,5 g Acetylsalicylsäure 2 Stunden, nach Applikation von 1 g 4 Stunden, nach Einnahme einer Einzeldosis von 5 g verlängert sie sich auf 20 Stunden.

Die Plasmaeiweißbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 49% bis über 70% (Acetylsalicylsäure) bzw. 66–98% (Salicylsäure) wurden gefunden. In der Muttermilch, im Liquor und in der Synovialflüssigkeit wird Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachgewiesen. Die Substanz ist plazentagängig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

● **Akute Toxizität**

Eine akute Vergiftung mit tödlichem Ausgang kann beim erwachsenen Menschen ab einer einmaligen Dosis von 10 g, bei Kindern von 3 g Acetylsalicylsäure eintre-

ten. Der Tod tritt in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein (siehe Abschnitt 4.9).

- **Chronische/Subchronische Toxizität**
Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus und auch lokal gewebschädigend und schleimhautreizend. Schon bei therapeutischer Dosierung können Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt entstehen. Bei chronischer Anwendung kann es daher zur Anämie (Eisenmangelanämie) kommen.

Liegen Ulzera im Magen-Darm-Trakt vor, besteht wegen der durch Acetylsalicylsäure verringerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Gefahr bedrohlicher Blutungen. Außer diesen unerwünschten Wirkungen zeigten sich in Tierstudien nach akutem und chronischem Einsatz hoher Dosen Nierenschäden.

- **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

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

Langzeitstudien mit Acetylsalicylsäure an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein eigenständiges tumorerzeugendes Potential von Acetylsalicylsäure.

- **Reproduktionstoxikologie**

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

Eindeutige epidemiologische Befunde für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko liegen für den Menschen nicht vor. Die Einnahme von Salicylaten im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist in verschiedenen epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko (Gaumenspalten, Herzmissbildungen) in Zusammenhang gebracht worden. Dieses Risiko erscheint jedoch bei normalen therapeutischen Dosen gering zu sein, da eine prospektive Studie mit ca. 32.000 exponierten Mutter-Kind-Paaren keine Assoziation mit einer erhöhten Fehlbildungsrate ergab. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft kann die Einnahme von Salicylaten zu einer Verlängerung der Gestationsdauer und zu Wehenhemmung führen. Bei Mutter und Kind ist eine gesteigerte Blutungsneigung beobachtet worden.

Bei Einnahme von Acetylsalicylsäure kurz vor der Geburt kann es insbesondere bei Frühgeborenen zu intrakranialen Blutungen kommen. Ein vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus beim Feten ist möglich.

Salicylate und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens normalerweise nicht erforderlich sein. Bei

längerer Einnahme höherer Dosen sollte abgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1899.99.99

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Standardzulassung

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt