Aspirin Plus C Forte

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aspirin® Plus C Forte 800 mg / 480 mg Brausetabletten
Acetylsalicylsäure / Ascorbinsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Brausetablette enthält 800 mg Acetylsalicylsäure (Ph.Eur.) und 480 mg Ascorbinsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Leichte bis mäßig starke Schmerzen
  wie Kopfschmerzen; Zahnschmerzen; Regelschmerzen; schmerzhafte Beschwerden, die im Rahmen von Erkältungskrankheiten auftreten (z.B. Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen)
- Fieber

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	**1 Brausetablette** (entsprechend 800 mg Acetylsalicylsäure und 480 mg Ascorbinsäure)	**3 Brausetabletten** (entsprechend 2400 mg Acetylsalicylsäure und 1440 mg Ascorbinsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 - 8 Stunden bis zu 3x täglich eingenommen werden.
Die Gesamttagesdosis darf nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt aufgelöst in Wasser. Nicht auf nüchternen Magen einnehmen. Aspirin Plus C Forte soll nicht länger als 4 Tage ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Aspirin Plus C Forte darf bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund der Wirkstoffmenge der Einzeldosis nicht angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Acetylsalicylsäure sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.4)

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Acetylsalicylsäure sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, andere Salicylate, Ascorbinsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Asthmaanfälle in der Vergangenheit, die durch die Verabreichung von Salicylaten oder Substanzen mit ähnlicher Wirkung, insbesondere nichtsteroidalen Antiphlogistika, ausgelöst wurden;
- akute gastrointestinale Ulcera;
- hämorrhagische Diathese;
- Leber- und Nierenversagen;
- schwere, nicht eingestellte Herzinsuffizienz;
- Kombination mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5);
- letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Nephrolithiasis oder Nephrolithiasis in der Vergangenheit
- Hyperoxalurie
- Hämochromatose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

von Acetylsalicylsäure

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Analgetika / Antiphlogistika / Antirheumatika oder andere allergene Stoffe (siehe Abschnitt 4.3);
- bei Bestehen von Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber), Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen) oder chronischen Atemwegserkrankungen;
- bei gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulantien (siehe Abschnitt 4.5);
- bei gastrointestinalen Ulcera oder -Blutungen in der Vorgeschichte;
- bei eingeschränkter Leberfunktion;
- bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit verminderter kardiovaskulärer Durchblutung (z.B. renale Gefäßerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, Volumenverlust, größere Operationen, Sepsis oder schwere Blutungsereignisse): Acetylsalicylsäure kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines akuten Nierenversagens weiter erhöhen;
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen); es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen;
- bei Patienten mit schwerem 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.

Seltene Fälle von akuter myokardialer Ischämie mit oder ohne Myokardinfarkt im Rahmen einer Überempfindlichkeitsreaktion (Kounis-Syndrom) wurden bei Patienten unter Acetylsalicylsäure-Therapie berichtet. Bei bestätigtem Auftreten eines Kounis-Syndroms aufgrund von Acetylsalicylsäure ist die Behandlung mit Aspirin Plus C Forte sofort abzubrechen.

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme führen und damit wiederum eine Fortdauer der Kopfschmerzen bewirken können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nieren-schädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert eingenommen werden.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringer Harnausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder und Jugendliche
Acetylsalicylsäure soll bei Jugendlichen über 12 Jahren 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 lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Aspirin Plus C Forte enthält 473 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 24 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Aspirin Plus C ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<u>Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:</u>

- Antikoagulantien / Thrombolytika: Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolyse-Therapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutung aufmerksam geachtet werden;
- Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Ticlopidin, Clopidogrel: erhöhtes Risiko für Blutungen;
- Andere nichtsteroidale Analgetika / Antiphlogistika (in Dosierungen ab 3g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcera und Blutungen;
- Systemische Glukokortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen;
- Alkohol: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulcera und Blutungen;
- Digoxin: Erhöhung der Plasmakonzentration;
- Antidiabetika: der Blutzuckerspiegel kann sinken;
- Methotrexat: Verminderung der Ausscheidung und Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate (siehe Abschnitt 4.3);
- Valproinsäure: Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate;
- Selektiv-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen aufgrund synergistischer Effekte.

<u>Abschwächung der Wirkung:</u>

- Diuretika (in Dosierungen ab 3g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr);
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr);
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

–Deferoxamin: mögliche Dekompensation des Herzens bei gleichzeitiger Einnahme von Ascorbinsäure durch erhöhte Toxizität von Eisen im Gewebe, insbesondere des Herzens.

Wechselwirkungen von Ascorbinsäure in Labordiagnostik
Vitamin C ist ein Reduktionsmittel (d. H. Ein Elektronendonor) und kann chemische Interferenzen in Labortests, die Oxidations-Reduktions -Reaktionen beinhalten, verursachen, wie z. B. die Analyse von Glukose, Kreatinin, Carbamazepin, Harnsäure in Urin, Serum und Hämoccult. Vitamin C kann in Tests interferieren, bei denen Harn- und Blutzucker gemessen werden und zu falschen Messergebnissen führen, obwohl Vitamin C keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung ungünstig beeinflussen.
Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und für kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung von Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiale Fehlbildungen ist von weniger als 1% auf bis zu 1,5% erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer zunimmt.
Bei Tieren hat die Gabe eines Prostaglandinsynthese-Hemmstoffes zu erhöhten Prä- und Postimplantationsstörungen und embryo-fötaler Letalität geführt. Außerdem wurden bei Tieren erhöhte Inzidenzen für verschiedene Fehlbildungen, inkl. kardiovaskulärer berichtet, wenn ein Prostaglandinsynthese-Hemmstoff in der Organentwicklungsphase verabreicht wurde.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Acetylsalicylsäure 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 Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Acetylsalicylsäure 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 Acetylsalicylsäure ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Acetylsalicylsäure sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.
Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer:
den Fetus 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 auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Acetylsalicylsäure im dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit
Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, ist bei gelegentlicher Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch 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

Acetylsalicylsäure und Ascorbinsäure haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a. **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure (einschließlich der Kombinationsarzneimittel, wie Acetylsalicylsäure und Ascorbinsäure) sind leichte, größtenteils gastrointestinale Beschwerden, wie abdominale Beschwerden/Schmerzen, Übelkeit, Dyspepsie und seltene Hautreaktionen, wie Ausschlag. Schwere Nebenwirkungen sind generell selten, wenn Acetylsalicylsäure und deren Kombinationspräparate weisungsgemäß eingenommen werden. Sie schließen schwere allergische Reaktionen, gastrointestinale und hämorrhagische Ereignisse ein.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

b. Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Acetylsalicylsäure:

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Acetylsalicylsäure, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über Einzelfälle hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 3 g Acetylsalicylsäure.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Blutungen* (Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Haut-blutungen oder Blutungen des Urogenitaltraktes und schwerwiegende Blutungen wie z.B. zerebrale Blutungen)	Selten bis sehr selten
	Hämolyse und hämolytische Anämie bei Patienten mit schwerem Glukose-6- Phosphat-Dehydrogenase-mangel	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen*	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel und mentale Verwirrung (können Anzeichen einer Überdosierung sein, siehe Abschnitt 4.9)	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Kounis-Syndrom (akute myokardiale Ischämie mit oder ohne Myokardinfarkt, infolge einer Überempfindlichkeits-reaktion), mit unbekannter Häufigkeit (siehe Abschnitt 4.4).	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gestörtes Hörvermögen und Ohrensausen (Tinnitus) (können Anzeichen einer Überdosierung sein, siehe Abschnitt 4.9)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Beschwerden* wie Sodbrennen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Häufig
	Gastrointestinale Entzündungen, gastrointestinale Ulcera, gastrointestinale Blutungen	Selten
	Perforation von gastrointestinalen Ulcera*	Sehr selten
	Bei Vorschädigungen der Darmschleimhaut kann es zur Ausbildung multipler Membranen im Darmlumen mit potentiell nachfolgender Stenosierung kommen (insbesondere bei Langzeitbehandlung	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhungen der Leberwerte	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Hautreaktionen, wie Ausschlag, Urticaria, Quincke-Ödeme	Gelegentlich
	Schwere Hautreaktionen (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme)	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen	Nicht bekannt

*: zusätzliche Informationen zu diesen Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 c.

Ascorbinsäure (Vitamin C):

Die unten gelisteten Nebenwirkungen basieren auf „Spontanmeldungen", so dass eine Sortierung nach Häufigkeitsangaben nicht möglich ist (Häufigkeit ist nicht bekannt).

Erkrankungen des Immunsystems:

Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische Reaktion und anaphylaktischer Schock.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Magen- und Darmschmerzen, Bauchschmerzen.

c. Angaben zu ausgewählten Nebenwirkungen

*** Gastrointestinale Beschwerden/Erkrankungen:**
Beschwerden des Gastrointestinaltrakts sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach Acetylsalicylsäure. Dies sind am häufigsten Zeichen und Symptome von Dyspepsie, Magen-, Darm- und Bauchschmerzen und sehr selten gastrointestinale Entzündungen und Ulcera, welche potenziell sehr selten zu Blutungen und Perforation führen können.
*** Überempfindlichkeitsreaktionen:**
Bei empfindlichen Einzelpersonen kann Acetylsalicylsäure Bronchospasmen auslösen und Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen, die Haut, Respira-tionstrakt, Gastrointestinaltrakt und das kardiovaskuläre System beeinträchtigen können. Die klinische Manifestation beinhaltet Symptome wie Hautausschlag, Urticaria, Quincke-Ödeme, Juckreiz, Rhinitis, verstopfte Nase, Atemnot und sehr selten schwere Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock. Risikofaktoren für Asthmaanfälle / Bronchospasmen sind ein bereits existierendes Asthma, Heuschnupfen, nasale Polypen oder chronische Atemwegserkrankungen.
*** Blutungen:**
Aufgrund ihrer plättchenhemmenden Wirkung, kann Acetylsalicylsäure mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sein, wie z.B. perioperative Blutungen (einschließlich kleinerer Operationen, z.B. Zahnextraktion), Hämatome, Nasenbluten, Blutungen des Urogenitaltrakts und Zahnfleischbluten. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten. Selten bis sehr selten wurde von schweren Blutungen, wie z.B. Blutungen des Gastrointestinaltrakts, zerebralen Blutungen berichtet (besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien), die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.
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
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http//www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Salicylat-Toxizität kann aus chronischer, therapeutischer Überdosierung resultieren sowie aus potenziell lebensbedrohlicher, akuter Vergiftung (Überdosierung durch versehentliche Einnahme bei Kindern bis zur unbeabsichtigten Intoxikation).

Chronische Vergiftungen durch Salicylat können tückisch sein, da die Anzeichen und Symptome unspezifisch sind. Eine leichte Salicylat Intoxikation tritt in der Regel nach einer wiederholten Einnahme hoher Dosen (> 100 mg / kg / Tag über 2 Tage können toxisch sein) auf. Symptome umfassen Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Verwirrung und können durch Dosisreduktion kontrolliert werden.

Das Hauptmerkmal einer akuten Intoxikation ist eine schwere Störung des Säure-Basen-Haushaltes, die mit dem Alter und dem Grad der Vergiftung variiert. Das häufigste Anzeichen für eine akute Vergiftung bei einem Kind ist eine metabolische Azidose. Der Schweregrad der Vergiftung lässt sich allein anhand der Plasmakonzentration nicht einschätzen. Die Absorption von Acetylsalicylsäure kann aufgrund reduzierter Magenentleerung, Bildung von Konkrementen im Magen, oder als Ergebnis der Einnahme magensaftresistenter Präparate verzögert werden. Tinnitus kann bei Plasma-Konzentrationen von 150 bis 300 µg/ml auftreten. Weitere schwere Nebenwirkungen können bei Konzentrationen über 300 µg/ml auftreten.

Die pathophysiologischen Wirkungen einer Salicylat-Vergiftung sind komplex.

Eine leichte bis mittelschwere Intoxikation manifestiert sich durch Übelkeit, Erbrechen Tachypnoe, Hyperventilation, respiratorische Alkalose und Diaphorese.

Anzeichen einer mittelschweren bis schweren Intoxikation sind: respiratorische Alkalose mit kompensatorisch metabolischer Azidose, Hyperpyrexie, beeinträchtigter Glukose-Stoffwechsel und Ketose, Tinnitus, Taubheit, gastrointestinale Blutungen, Erkrankungen der Atemwege (von Hyperventilation bis hin zum Atemstillstand), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (von Arrhythmie bis hin zum kardiovaskulären Schock), Störungen des Flüssigkeits-und Elektrolythaushalts (von Dehydrierung bis hin zum Nierenversagen), hämatologische Erkrankungen (von Hemmung der Thrombozytenfunktion bis hin zu Koagulopathie), toxische Enzephalopathie und ZNS-Depression (von Lethargie bis Koma und Krampfanfällen).

Die Behandlung einer Acetylsalicylsäure Intoxikation erfolgt abhängig von der Ausprägung, dem Schweregrad und den klinischen Symptomen entsprechend standardisierter Vorgehensweisen bei Vergiftungen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein. Erste Notfallmaßnahmen sollten die beschleunigte Ausscheidung des Medikaments sowie die Wiederherstellung des Elektrolyt-und Säure-Basen-Haushalts sein.

In der Literatur sind Einzelfälle akuter und chronischer Ascorbinsäure-Überdosierung berichtet. Diese können bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel zu oxidativer Hämolyse, disseminierter intravasaler Gerinnung und signifikant erhöhtem Oxalat- Spiegeln in Serum und Urin führen.
Erhöhte Oxalat-Spiegel können bei Dialyse-Patienten zu Calcium-Oxalat-Ablagerungen führen.
Zusätzlich zeigen einige Berichte, dass hohe Dosen von Ascorbinsäure (oral oder i.v.) Calcium-Oxalat-Ablagerungen, Calcium-Oxa-

lat-Kristallurie (bei Patienten mit Prädisposition für erhöhte Kristallaggregation), tubulointerstitielle Nephropathie und akutes Nierenversagen (Resultat der Calcium-Oxalat-Kristalle) hervorrufen können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika, Salicylsäure und Derivate
ATC-Code: N02BA51

Acetylsalicylsäure
Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der säurebildenden nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften. Ihr Wirkungsmecha- nismus beruht auf der irreversiblen Hemmung von Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,3 und 1,0 g wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur, wie z.B. bei Erkältung oder Grippe, zur Temperatursenkung und zur Behandlung von Gelenk – und Muskelschmerzen.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Ostheoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A2 in den Thrombozyten blockiert. Aus diesem Grund werden bei verschiedenen kardiovaskulären Indikationen Dosierungen von 75 bis 300 mg täglich eingesetzt.

Ascorbinsäure
Die wasserlösliche Ascorbinsäure ist Bestandteil des Schutzsystems des Organismus gegen Sauerstoffradikale und andere Oxidationsmittel endogenen oder exogenen Ursprungs, welche eine besondere Rolle im Entzündungsprozess und in der Leukozytenfunktion spielen.
Sowohl in vitro als auch ex vivo Experimente zeigen, dass Ascorbinsäure einen positiven
Effekt auf die menschliche Leukozytenimmunantwort hat.
Ascorbinsäure ist ein wesentlicher Bestandteil in der Synthese intrazellularer Substanzen (Mucopolysaccharide), die, zusammen mit Collagenfasern, verantwortlich sind für die Abdichtung der Kapillarwände.
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Acetylsalicylsäure zeigte Ascorbinsäure in klinischen Studien Hinweise auf eine protektive Wirkung bezüglich Acetylsalicylsäure-induzierter Magenläsionen und oxidativen Stress.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 15 - 30 Minuten beziehungsweise 0,72 - 2
Stunden erreicht. Diese angegebenen Zeiten sind abhängig von der Darreichungsform. Die Zugabe von Ascorbinsäure führt zu einer geringen oder keiner Variabilität der PK-Parameter von Acetylsalicylsäure.
Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden weitgehend an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.
Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber eliminiert; die Metaboliten sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure und Gentisursäure.
Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die
Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertzeit 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.

Ascorbinsäure wird (konzentrationsabhängig im proximalen Dünndarm) begrenzt resorbiert. Mit steigender Einzeldosis sinkt die Bioverfügbarkeit (60 - 75% nach 1 g, 16% nach 12 g). Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu CO_2 und organischen Säuren abgebaut. Bei gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische Turnover von 40 - 50 mg/d bei Plasmakonzentrationen von 0,8 - 1,0 mg/dl erreicht. Der Gesamt-Turnover liegt in der Größenordnung von 1 mg/d. Bei extrem dosierter oraler Zufuhr sind kurzfristig Plasmakonzentrationen bis 4,2 mg/dl nach 3 h erreichbar. Unter diesen Bedingungen wird Ascorbinsäure überwiegend (>80%) unverändert im Harn ausgeschieden (HWZ 2,9 h). Der Körperpool nach regelmäßiger Zufuhr von ca. 180 mg/d beträgt mindestens 1,5 g. Starke Anreicherung in Hypophyse, Nebennieren, Augenlinsen und Leukozyten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert. Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen Nierenschädigungen und gastrointestinale Ulcera hervorgerufen. Acetylsalicylsäure wurde angemessen auf Mutagenität und Karzinogenität untersucht; es wurden keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes oder karzinogenes Potenzial festgestellt. Salicylate haben bei einer Reihe von Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Es wurden Implantationsstörungen, embryotoxische und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit der Jungtiere nach pränataler Exposition angegeben. In nicht-klinischen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität nach Mehrfachgabe und Toxizität für Reproduktion und Entwicklung zeigten sich keine besondere Gefahren für den Menschen. Vereinzelte positive Befunde in in-vitro Genotoxizitätsstudien wurden in in-

vivo Studien nicht bestätigt und werden nicht als klinisch relevant betrachtet. In 2-Jahres Kanzerogenitätsstudien mit F344/N Ratten und B6C3F1 Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Ascorbinsäure.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Citronensäure, Povidon (K-30), hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tablettenstreifen Aluminium / Papier kaschiert Originalpackungen mit 10 oder 20 Brausetabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

87893.00.00 / 88013.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.03.2015 / 17.06.2020

10. STAND DER INFORMATION

03.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig