

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acesal, 500 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Acetylsalicylsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runder, gewölbter Tablette mit der Prägung „ACESAL“ beidseitig.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen; Fieber.

Bitte beachten Sie die Angaben für Kinder (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
10 - 14 Jahre	1 Tablette Acesal (entsprechend 500 mg Acetylsalicylsäure)	3 Tabletten Acesal (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure)
Jugendliche und Erwachsene	1 - 2 Tabletten Acesal (entsprechend 500 - 1000 mg Acetylsalicylsäure)	3 - 6 Tabletten Acesal (entsprechend 1500 - 3000 mg Acetylsalicylsäure)

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

Acesal soll längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

Art der Anwendung

Acesal mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Acesal darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde;
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darm-Durchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR bedingt waren;
- bei aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwüren/Hämorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen;
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung (Thrombozytopenie, Vitamin-K-Mangel, Hämophilie);
- bei Leber- und Nierenversagen (GFR weniger als 10 ml/min);
- bei schwerer Herzinsuffizienz;
- bei Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche;
- bei Jugendlichen unter 15 Jahren mit Fieber aufgrund eines erhöhten Risikos für das Reye-Syndrom;
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe;
- Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen;
- gleichzeitiger Therapie mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln;
- Magen- oder Darm-Geschwüren oder Magen-Darm-Blutungen in der Vorgeschichte;
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion;
- bekannten Läsionen der Magenschleimhaut;
- Dyspepsie;
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: Vor der Behandlung ist der Arzt oder der Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.
- vor anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen). Es kann zur Verlängerung der Blutungszeit kommen.
- Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel;
- Hyperurikämie.

Hinweise zu gastrointestinalen Wirkungen

- Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR, einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren, sollte vermieden werden.
- Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre und Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet worden.
- Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem 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, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulanzen, Warfarin, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.
- Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera sollte die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).
- 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 Protonenpumpenhemmer) 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).

Sonstige Hinweise

- Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zu einer Fortdauer der Kopfschmerzen führen können.
- Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung 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 Harnsäureausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.
- Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die geringste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Die maximale Dosis von 3 g pro Tag sollte nicht überschritten werden.
- Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.
- Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als 3 Tage muss der Arzt konsultiert werden.
- Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden, und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Anwendung von Acesal durch Asthmaanfälle (Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), örtliche Haut-, Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Urtikaria eher gefährdet als andere Patienten. Das gleiche gilt für Patienten, die auch gegen andere Stoffe allergisch reagieren, wie z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.
- Vor operativen Eingriffen sollte Acesal abgesetzt werden, sofern keine zwingende Indikation für die Anwendung besteht.

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Kinder und Jugendliche

Acesal 500 mg 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 lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung der nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Präparategruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Acesal beeinflusst werden:

Gastrointestinale Organe und Stoffwechsel

- Antidiabetika: erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie.

- Antazida: erhöhen den Harn-pH und damit die renale Clearance durch verminderte tubuläre Reabsorption von Acetylsalicylsäure, Risiko für reduzierte Wirkung von Acetylsalicylsäure.
- NSAR: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr.
- Alkohol: erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und Blutungen.

Blut und blutbildendes System

Acetylsalicylsäure kann bei gleichzeitiger Einnahme folgender Wirkstoffe das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolysetherapie eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen aufmerksam geachtet werden.

- Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol: Hemmung der Gerinnungskaskade und eventuell antagonistische Wirkung auf Vitamin K.
- Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid: Thrombozytenaggregationshemmung und eventuell Inhibierung von Glykoproteinen IIb und IIIa.
- Clopidogrel, Ticlopidin (ADP-Hemmer): Thrombozytenaggregationshemmung.
- Heparin, Cumarin (Antikoagulanzen): Inhibierung von Antithrombin III.

Herz- und Kreislaufsystem

- Chinidin (Antiarrhythmikum): Hemmung der Gerinnungsreaktion und Verlängerung der Blutungszeit.
- Digoxin: Erhöhung der Digoxin-Spiegel.
- ACE-Hemmer: Verminderung der Prostaglandinsynthese und damit mögliche Wirkungsabschwächung von ACE-Hemmern bei Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag.
- Furosemid, Spironolacton und andere Diuretika: Hemmung der proximalen tubulären Sekretion von Furosemid, veränderte Reninwirkung bei Spironolacton und damit Verminderung der diuretischen Wirkung bei Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag.
- Probenecid, Sulfinpyrazon, Benzbromaron und andere Urikosurika: Abnahme der Harnsäureausscheidung, besonders bei hohen Dosierungen.

Endokrines System

Kortikosteroide (wie z. B. systemische Glukokortikoide): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Störungen wie Blutungen oder Magen-Darm-Geschwüre, Steigerung der renalen Clearance, erhöhter Metabolismus und subtherapeutische Serumkonzentrationen von Salicylaten, Ausnahme: Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison.

Muskeln, Gelenke und Knochen

- NSAR und COX-2-Hemmer wie Celecoxib: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Störungen und Blutungen.
- Ibuprofen*: verminderte Wirkung niedrigdosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation bei gleichzeitiger Anwendung (siehe Abschnitt 5.1).
- Methotrexat (Zytostatikum): Reduktion der Clearance durch Acetylsalicylsäure, erhöhtes Risiko toxischer Methotrexatwirkungen und somit von Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Nephrotoxizität und mukosalen Geschwüren.

* Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von *Ex-vivo*-Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Zentrales Nervensystem

- NSAR und orale Glukokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen in Dosierungen ab 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr.

- Valproinsäure: Veränderung der Proteinbindung und des Metabolismus von Valproinsäure bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure, erhöhtes Risiko einer Überdosierung mit Valproinsäure, ZNS-Depression und gastrointestinale Störungen.

Sinnesorgane

- Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer: erhöhtes Risiko von Magen-Darm-Geschwüren und Blutungen.
- Acetazolamid (Augeninnendruck- und blutdrucksenkende Arzneimittel): eventuell Wirkungsverstärkung von Salicylaten durch Verschiebung der Konzentrationen vom Plasma ins Gewebe (Erbrechen, Tachypnoe, Tachykardie, Verwirrtheit) sowie Toxizität durch erhöhte Acetazolamidkonzentration (Müdigkeit, Lethargie, Somnolenz, Verwirrung, hyperchlorämische metabolische Azidose).

Sonstige

- Varizellen-Impfung (Windpockenimpfung): erhöhtes Risiko für das Reye-Syndrom.
- Ciclosporin, Tacrolimus (Immunsuppressiva): Risiko für dosisabhängige Störung der Thrombozytenfunktion und eine Verstärkung der Wirkung von Acesal.
- Gingko (*Gingko biloba*): erhöhtes Blutungsrisiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Acetylsalicylsäure nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder wenn Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer: den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Acetylsalicylsäure und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte dennoch abgestellt 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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Da bei Anwendung von Acesal in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel oder Übelkeit auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges und zur Bedienung von Maschinen wie auch zum Arbeiten ohne sicheren Halt eingeschränkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

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

Systemorgan-klasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	verlängerte Blutungszeiten, Hemmung der Thrombozytenaggregation	verborgene gastrointestinale Blutungen	Anämie bei Langzeittherapie, Hämolyse bei Patienten mit einem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (G6PD)	Blutgerinnungsstörungen (Hypoprothrombinämie) bei hoher Dosierung, Thrombozytopenie, Neutropenie, Eosinophilie, Agranulozytose und aplastische Anämie; schwerwiegende Blutungen wie z. B. intrazerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können; Eisenmangelanämie	Blutungen wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen. Diese Wirkung kann 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Hautreaktionen	Überempfindlichkeitsreaktionen wie schwere Hautreaktionen (bis hin zu Erythema multiforme) eventuell mit Blutdruckabfall,		

			Anfälle von Atemnot, anaphylaktische Reaktionen, Quincke-Ödeme, vor allem bei Asthmatikern		
<i>Endokrine Erkrankungen</i>			Hypoglykämie		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit	Schwindelanfälle, Benommenheit (Schwindel und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein)	intrazerebrale Blutung		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Gestörtes Hörvermögen und Tinnitus können Anzeichen einer Überdosierung sein.	dosisabhängiger reversibler Hörverlust und Taubheit bereits bei einer niedrigen Plasma-Salicylat-Konzentration		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Bronchospasmen bei Asthma-Patienten				
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Erytheme und Erosionen im oberen Gastrointestinaltrakt, Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall	Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt mit Begleitsymptomatik wie Erbrechen von Blut (Hämatemesis) und Teerstuhl (Meläna) [#]	schwere Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, Magen-Darm-Blutungen, Magen-Darm-Geschwüre, die selten zur Perforation führen können, insbesondere bei älteren Patienten; Magen-Darm-Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können	Stomatitis und Ösophagitis; toxische Wirkungen am unteren Gastrointestinaltrakt mit Ulzeration, Strikturen, Kolitis, Verschärfung bestehender Darmentzündungen	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			erhöhte Transaminasewerte im Blut	leichte, reversible und dosisabhängige toxische Begleithepatitis, besonders während bestimmter viraler Erkrankungen (Influenza A, Influenza B, Varizellen). Die Verwendung von Salicylaten ist möglicherweise einer der Faktoren in der Pathogenese des Reye-Syndroms bei Kindern.	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		allergische Reaktionen wie Urtikaria oder Angioödem bei Allergikern		Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z. B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom), kleinfleckige	

				Kapillarblutungen in der Haut (Purpura, hämorrhagische Vaskulitis)	
--	--	--	--	--	--

Der Patient sollte angehalten werden, beim Auftreten von abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis Acetylsalicylsäure abzusetzen und den Arzt sofort zu informieren.

Hinweise

Bei hochdosierter Langzeittherapie sollten regelmäßige Kontrollen des Hb-Wertes durchgeführt werden.

Die Häufigkeit der dosisabhängigen Nebenwirkungen kann bei entsprechend disponierten Patienten durch gleichzeitige Gabe von die Magensekretion hemmenden oder H⁺-Ionen puffernden Prinzipien gemindert werden.

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

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

Bei Erwachsenen können deutliche Vergiftungszeichen bei Dosierungen von 300 mg/kg Körpergewicht auftreten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern kann eine akute Vergiftung mit Acetylsalicylsäure bereits durch eine einzige Dosis von 150 mg/kg Körpergewicht bzw. durch eine Tagesdosis von 100 mg/kg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen auftreten.

Symptome einer Überdosierung

Leichte Intoxikation

Zu den Symptomen einer leichten Intoxikation gehören Fieber, Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Vertigo, leichte Exsikkose, Übelkeit, Erbrechen, metabolische Azidose, respiratorische Alkalose, Tachypnoe. Diese Symptome werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Dosisreduktion abgestellt werden.

Schwere Intoxikation

Zu den Symptomen einer schweren Intoxikation gehören: Fieber, Hyperventilation, Hypotonie, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie (besonders bei Kindern), Enzephalopathie, Herzrhythmusstörungen, zerebrale und pulmonale Ödeme, Krämpfe, Gerinnungsstörungen, epileptische Anfälle.

Notfallbehandlung

- Sofortige Einweisung in die Fachabteilung eines Krankenhauses;
- Magenspülung und orale Verabreichung von Aktivkohle (besonders bei Verdacht auf Überdosierung mit mehr als 120 mg/kg Körpergewicht);
- Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts und der Serum-Elektrolyte (mindestens alle 2 Stunden);

- forcierte alkalische Diurese, um einen Urin-pH-Wert zwischen 7,5 und 8 zu erreichen (eine gesteigerte alkalische Diurese muss berücksichtigt werden, wenn die Plasmasalicylatkonzentration bei Erwachsenen größer als 500 mg/l (3,6 mmol/l) oder bei Kindern größer als 300 mg/l (2,2 mmol/l) ist;
- Möglichkeit der Hämodialyse bei schwerer Intoxikation;
- Flüssigkeitsverlust muss ersetzt werden;
- Überwachung der Prothrombinzeit und/oder des INR;
- weitere symptomatische Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika, ATC-Code: N02BA01

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Acetylsalicylsäure in oralen Dosierungen zwischen 0,5 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.

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

Sie wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans angewendet. Dafür werden generell hohe Dosierungen von 4 bis 8 g pro Tag, auf mehrere Einzeldosen verteilt, benutzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird nicht-ionisierte Acetylsalicylsäure schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Nahrung kann die Resorption von Acetylsalicylsäure verzögern.

Während eines Migräneanfalls wird auch eine Verzögerung der Resorption von Acetylsalicylsäure bei Patienten beobachtet.

Erhöhte Resorption wiederum wird bei Patienten mit Achlorhydrie bzw. durch gleichzeitige Einnahme von Polysorbaten und Antazida beobachtet.

Verteilung

Während und nach der Resorption wird Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt.

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden zu 80 – 90 % an Plasmaproteine gebunden und schnell in alle Teile des Körpers verteilt.

Die maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach 10 – 20 Minuten beziehungsweise 0,3 – 2 Stunden erreicht.

Höchste Serumkonzentrationen von Acetylsalicylsäure werden nach 30 min und von Salicylsäure innerhalb von 1 – 2 Stunden beobachtet.

Schmerzstillende Wirkung wird nach 30 – 60 min erwartet.

Maximal schmerzlindernde Leistung wird nach 2 – 4 Stunden beobachtet. Die Wirkungsdauer einer Einzeldosis kann 4 – 8 Stunden betragen.

Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Biotransformation

Die Umwandlung von Acetylsalicylsäure zu Salicylat erfolgt sehr schnell. Dennoch wird in den ersten 20 min nach oraler Einnahme überwiegend Acetylsalicylsäure im Blutplasma beobachtet.

Weitere Metabolite sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentsinsäure und Gentsursäure.

Elimination

Salicylsäure wird vor allem durch Metabolisierung in der Leber abgebaut.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit liegt daher bei niedrigen Dosierungen (z. B. 325 mg) zwischen 2 bis 3 Stunden und bei hohen Dosierungen zwischen 15 – 30 Stunden.

Salicylsäure und ihre Metabolite werden vor allem über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden, in Abhängigkeit von der Dosis und dem pH-Wert des Urins. Etwa 30 % einer Einzeldosis werden dabei mit alkalischem Urin und nur 2 % mit saurem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Nieren erfolgt mittels glomerulärer Filtration, aktiver tubulärer Sekretion sowie passiver tubulärer Resorption.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat folgendes Ergebnis:

Acetylsalicylsäure	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) in mg/l	6,70 (4.45 - 10.09)	5,50 ¹⁾ (3.90 - 7.77)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) in h	0.76 ± 0.53	0.85 ± 0.61
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) in mg/l h	7.48 (6.11 - 9.15)	7.12 (5.68 - 8.92)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite (siehe Abb. 1)

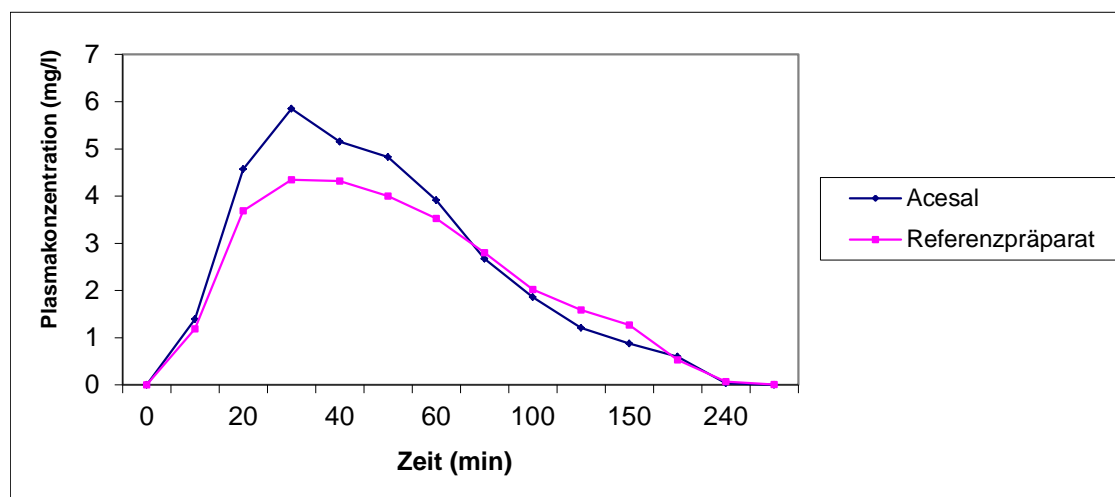


Abb. 1: Mittlere Acetylsalicylsäure-Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm

Salicylsäure	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) in mg/l	34.8 (28.9 - 41.8)	33.4 ¹⁾ (27.3 - 40.9)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) in h	2.15 ± 0.76	2.28 ± 0,71
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) in mg/l h	182.8 (150.4 - 222.1)	179.7 (144.1 - 224.1)

¹⁾ Geometrisches Mittel und geometrischer 68 %-Bereich entsprechend Mittelwert ± Standardabweichung nach logarithmischer Transformation. Gemäß "Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP working party on efficacy of medicinal products. III/54/89-EN, Final, December 1991" ist für AUC und C_{max} eine logarithmische Normalverteilung zugrunde zu legen.

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite (siehe Abb. 2)

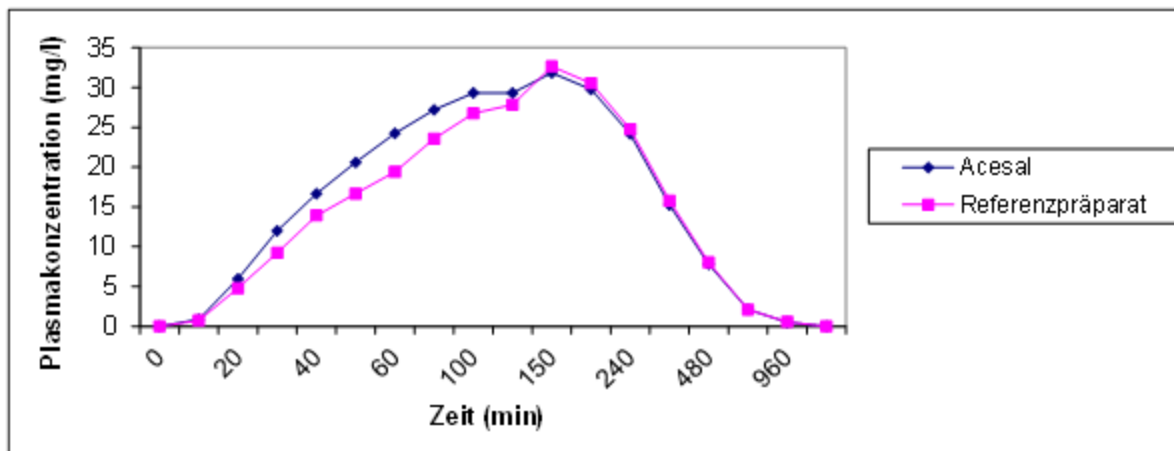


Abb. 2: Mittlere Salicylsäure-Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen traten neben den bereits unter „Nebenwirkungen“ beschriebenen Effekten Nierenschäden nach Verabreichung hoher Acetylsalicylsäuredosen auf. Acetylsalicylsäure wurde ausführlich *in vitro* und *in vivo* bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung. Gleiches gilt für Untersuchungen zur Kanzerogenität.

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierpezies teratogene Wirkungen gezeigt (z. B. kardiale Missbildungen, skeletale Missbildungen und Bauchwanddefekte). Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit sind bei Nachkommen nach pränataler Exposition beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Kartoffelstärke
Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Acesal sind weiße, runde, gewölbte Tabletten mit der Prägung „ACESAL“ beidseitig. Packungen mit 20 und 50 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin
Telefon: +49 30 72082-0
Telefax: +49 30 72082-200
E-Mail: info@kade.de
www.kade.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000022.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Oktober 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Januar 2004

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig