

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASS-ratiopharm® 100 mg TAH
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Acetylsalicylsäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Thrombozytenaggregationshemmung bei

- instabile Angina pectoris – als Teil der Standardtherapie
- akuter Myokardinfarkt – als Teil der Standardtherapie
- Reinfarktprophylaxe
- nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z.B. nach ACVB, bei PTCA).
- Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind.

Hinweis:

ASS-ratiopharm® 100 mg TAH eignet sich auf Grund seines Wirkstoffgehaltes nicht zur Behandlung von Schmerzzuständen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Bei instabiler Angina pectoris

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Bei akutem Myokardinfarkt

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Zur Reinfarktprophylaxe

Es wird eine Tagesdosis von 3 Tabletten **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** (entsprechend 300 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z.B. nach ACVB; bei PTCA)

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Der günstigste Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** nach aortokoronarem Venen-Bypass (ACVB) scheint 24 Stunden nach der Operation zu sein.

Zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind

Es wird eine Tagesdosis von 1 Tablette **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** (entsprechend 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag) empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut möglichst nach der Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Wasser) eingenommen werden.

Nicht auf nüchternen Magen einnehmen!

Zur Behandlung bei akutem Myokardinfarkt sollte die 1. Tablette zerbrochen oder zerkaugt werden.

4.3 Gegenanzeigen

ASS-ratiopharm® 100 mg TAH darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder einen der sonstigen Bestandteile von **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH**
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde
- bei akuten Magen- und Darmgeschwüren
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese)
- bei Leber- und Nierenversagen
- bei schwerer nicht ausreichend behandelter Herzinsuffizienz
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche
- in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft in einer Dosierung oberhalb von 150 mg Acetylsalicylsäure/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Überempfindlichkeit gegen andere Analgetika/Antiphlogistika/Antirheumatika oder gegen andere allergene Stoffe
- bei Bestehen von anderen Allergien (z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber)
- bei Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasendolypen), chronischen Atemwegserkrankungen
- bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z.B. Cumarinderivate, Heparin – mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Therapie)
- bei Magen- oder Darmgeschwüren oder Magen-Darm-Blutungen in der Anamnese
- bei eingeschränkter Leber und/oder Nierenfunktion
- vor Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen): es kann zur Verlängerung der Blutungszeit kommen.

Besondere Hinweise

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei entsprechend gefährdeten Patienten kann

dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

ASS-ratiopharm® 100 mg TAH 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 langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Die regelmäßige Anwendung von Acetylsalicylsäure kann die Prognose von Patienten mit Hirnblutungen verschlechtern.

Acetylsalicylsäure-haltige Arzneimittel sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden Arzneimittel und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

- Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus)

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien (z.B. Cumarin, Heparin): Acetylsalicylsäure kann das Blutungsrisiko erhöhen, wenn es vor einer Thrombolysebehandlung eingenommen wurde. Daher muss bei Patienten, bei denen eine Thrombolysebehandlung durchgeführt werden soll, auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen (z.B. blaue Flecken) aufmerksam geachtet werden
- andere Thrombozytenaggregationshemmer, z.B. Ticlopidin, Clopidogrel: Es kann zu einer Verlängerung der Blutungszeit kommen
- systemische Glukocortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison) oder bei Alkoholkonsum: Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen ist erhöht
- andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika sowie Antirheumatika allgemein
- Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe): der Blutzuckerspiegel kann sinken
- Digoxin: erhöhte Plasma-Spiegel
- Methotrexat
- Valproinsäure

Abschwächung der Wirkung:

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

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter 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 An-

ASS-ratiopharm® 100 mg TAH

ratiopharm
GmbH

wendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

ASS-ratiopharm® 100 mg TAH sollte daher nicht zusammen mit einem der o.g. Stoffe angewendet werden, ohne dass der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus epidemiologischen Studien liegen widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen einer Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Frühschwangerschaft und einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen (Gaumenspalten, Herzmissbildungen) vor, jedoch scheint dieses Risiko im therapeutischen Dosisbereich gering zu sein.

Bisherige Erfahrungen bei Schwangeren mit der Anwendung von ASS in Tagesdosen zwischen 50 und 150 mg im zweiten und dritten Trimenon haben keine Hinweise auf eine Wehenhemmung, eine erhöhte Blutungsneigung oder einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus ergeben. Für Tagesdosen zwischen 150 und 300 mg liegen keine Erkenntnisse vor. Analgetisch wirkende ASS-Dosierungen können bei der Einnahme im letzten Trimenon der Schwangerschaft durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese zu einer Verlängerung der Gestationsdauer, einer Wehenhemmung und ab der 28.-30. Schwangerschaftswoche zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus führen. In diesen Dosierungen ist außerdem mit einer erhöhten Blutungsneigung bei Mutter und Kind sowie bei einer Einnahme kurz vor der Geburt vermehrt mit intracranialen Blutungen bei Frühgeborenen zu rechnen.

1. und 2. Trimenon

ASS-ratiopharm® 100 mg TAH sollte in Tagesdosen bis zu 300 mg ASS im ersten und zweiten Trimenon nur nach strenger Indikationsstellung verordnet werden.

3. Trimenon

Die Einnahme einer Tagesdosis von bis zu 150 mg ASS im dritten Trimenon sollte ebenfalls nur bei zwingender Indikation erfolgen. Eine Einnahme von **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** in Tagesdosen oberhalb von 150 mg ASS ist im letzten Trimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei Anwendung einer Tagesdosis von bis zu 150 mg eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei Einnahmen höherer Dosen (über 150 mg Tagesdosis) sollte abgestillt werden.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 10\%$

Häufig: $\geq 1\% - < 10\%$

Gelegentlich: $\geq 0,1\% - < 1\%$

Selten: $\geq 0,01\% - < 0,1\%$

Sehr selten: $< 0,01\%$, einschl. Einzelfälle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig

Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfälle.

Geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Bereich (Mikroblutungen).

Gelegentlich:

Magen- oder Darm-Blutungen.

Nach längerer Anwendung von **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** kann eine Eisenmangelanämie durch verborgene Blutverluste aus dem Magen- oder Darmbereich auftreten.

Magen- oder Darmgeschwüre, die sehr selten zur Perforation führen können.

Bei Auftreten von schwarzem Stuhl oder blutigem Erbrechen (Zeichen einer schweren Magenblutung) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie schwere Hautreaktionen (in Einzelfällen bis hin zu Erythema exsudativum multiforme) evtl. mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktische Reaktionen, Bronchospasmus oder Quincke-Ödem, vor allem bei Asthmatikern.

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, gestörtes Hörvermögen oder Ohrensausen (Tinnitus) können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe auch Abschnitt 4.9).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Rhinitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Blutungen wie z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4–8 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.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

Erhöhungen der Leberwerte.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten:

Nierenfunktionsstörungen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:

Hypoglykämie.

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

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

Unterschieden werden die chronische Überdosierung von Acetylsalicylsäure mit überwiegend zentralnervösen Störungen wie Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit oder Übelkeit („Salicylismus“) und die akute Intoxikation.

Im Vordergrund einer akuten Acetylsalicylsäure-Vergiftung steht eine schwere Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Bereits im therapeutischen Dosisbereich kommt es zu einer respiratorischen Alkalose infolge gesteigerter Atmung. Sie wird durch eine erhöhte renale Ausscheidung von Hydrogencarbonat 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 Hydrogencarbonatkonzentration 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. Hierzu tritt eine Störung des Elektrolythaushaltes auf. Es kommt zu größeren Kaliumverlusten.

Symptome der akuten Intoxikation

Die Symptome bei leichteren Graden einer akuten Vergiftung (200–400 µg/ml):

Neben Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, des Elektrolythaushaltes (z.B. Kaliumverluste), Hypoglykämie, Hautausschlägen sowie gastrointestinalen Blutungen werden Hyperventilation, Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände beobachtet.

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.

Therapie der Intoxikation

Die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Acetylsalicylsäureintoxikation richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen der Intoxikation. Sie entsprechen den üblichen Maßnahmen zur Verminderung der Resorption des Wirkstoffs, Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie der gestörten Temperaturregulation und Atmung.

Im Vordergrund stehen Maßnahmen, die der Beschleunigung der Ausscheidung und der Normalisierung des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes dienen. Neben Infusionslösungen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid werden auch Diuretika verabreicht. Die Reaktion des Harns soll basisch sein, damit der Ionisationsgrad der Salicylate zu- und damit die Rückdiffusionsrate in den Tubuli abnimmt.

Eine Kontrolle der Blut-Werte (pH, PCO₂, Hydrogencarbonat, Kalium u. a.) ist sehr zu empfehlen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Thrombozytenaggregationshemmer
ATC-Code: B01AC06

Acetylsalicylsäure hat eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Diese Wirkung auf die Thrombozyten wird über eine Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht. Dadurch wird irreversibel die Bildung von Thromboxan A₂ (einem die Thrombozytenaggregation fördernden und vasokonstringierend wirkenden Prostaglandin) in den Thrombozyten gehemmt. Dieser Effekt ist dauerhaft und hält gewöhnlich für die gesamte achttägige Lebensdauer eines Thrombozyten an.

Paradoxiere Weise hemmt die Acetylsalicylsäure auch die Bildung von Prostacyclin (einem thrombozytenaggregationshemmenden aber vasodilatatorisch wirksamen Prostaglandin) in den Endothelzellen der Gefäßwände. Dieser Effekt ist vorübergehend.

Sobald die Acetylsalicylsäure aus dem Blut ausgewaschen ist, produzieren die kernhaltigen Endothelzellen wieder Prostacyclin. Infolgedessen bewirkt Acetylsalicylsäure bei einmal täglicher Gabe in niedriger Dosierung (< 300 mg/Tag) eine Blockade von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten ohne ausgeprägte Beeinträchtigung der Prostacyclinbildung.

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

Acetylsalicylsäure wird in oralen Dosierungen zwischen 0,5 und 1,0 g zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und bei erhöhter Temperatur angewendet.

Es wird ebenfalls zur Behandlung akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis) angewendet, wobei generell hohe Dosierungen von 4–8 g pro Tag auf mehrere Einzeldosen verteilt benutzt werden.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzenenden Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Blutplättchenaggregation. 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.

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

Die Resorption nach oraler Gabe von Acetylsalicylsäure erfolgt, abhängig von der galenischen Formulierung, schnell und vollständig. Der Acetylrest der Acetylsalicylsäure wird teilweise bereits während der Passage durch die Mukosa des Gastrointestinaltraktes hydrolytisch gespalten.

Maximale Plasmaspiegel werden nach 10–20 Minuten (Acetylsalicylsäure) bzw. 0,3–2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist in starkem Maße von der Dosis abhängig, da die Metabolisierung von Salicylsäure kapazitätslimitiert ist (fluktuierende Eliminationshalbwertszeit zwischen 2 und 30 Stunden). Die Eliminationshalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt nur einige Minuten, die Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure beträgt nach Einnahme einer Dosis von 0,5 g Acetylsalicylsäure 2 h, nach Applikation von 1 g 4 h, nach Einnahme einer Einzeldosis von 5 g verlängert sie sich auf 20 h. Die Plasmaeiweißbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 49 % bis über 70 % (Acetylsalicylsäure) bzw. 66 % bis 98 % (Salicylsäure) wurden gefunden.

Im Liquor und in der Synovialflüssigkeit ist Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisbar.

Salicylsäure ist placentagängig und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tiexperimentellen Untersuchungen traten neben den bereits unter „Nebenwirkungen“ beschriebenen Effekten im hohen Dosisbereich Nierenschäden 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 Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. 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

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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)

46074.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Mai 2000
Datum der Verlängerung der Zulassung:
31. Mai 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von ASS-ratiopharm® 100 mg TAH

Eine im Jahr 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Acetylsalicylsäure nach Einmalgabe von 2 Tabletten **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** bzw. Referenzpräparat:

	ASS-ratiopharm® 100 TAH (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	2,69 ± 0,68	2,72 ± 0,95
t_{max} [h]	0,64 ± 0,32	0,64 ± 0,33
AUC [h × µg/ml]	2,50 ± 0,74	2,56 ± 0,51

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von Salicylsäure nach Einmalgabe von 2 Tabletten **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** bzw. Referenzpräparat:

	ASS-ratiopharm® 100 TAH (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	10,81 ± 1,4	10,9 ± 2,2
t_{max} [h]	1,25 ± 0,44	1,35 ± 0,51
AUC [h × µg/ml]	39,83 ± 7,8	40,26 ± 7,46

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **ASS-ratiopharm® 100 mg TAH** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,6 % für Acetylsalicylsäure und 98,9 % für Salicylsäure (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

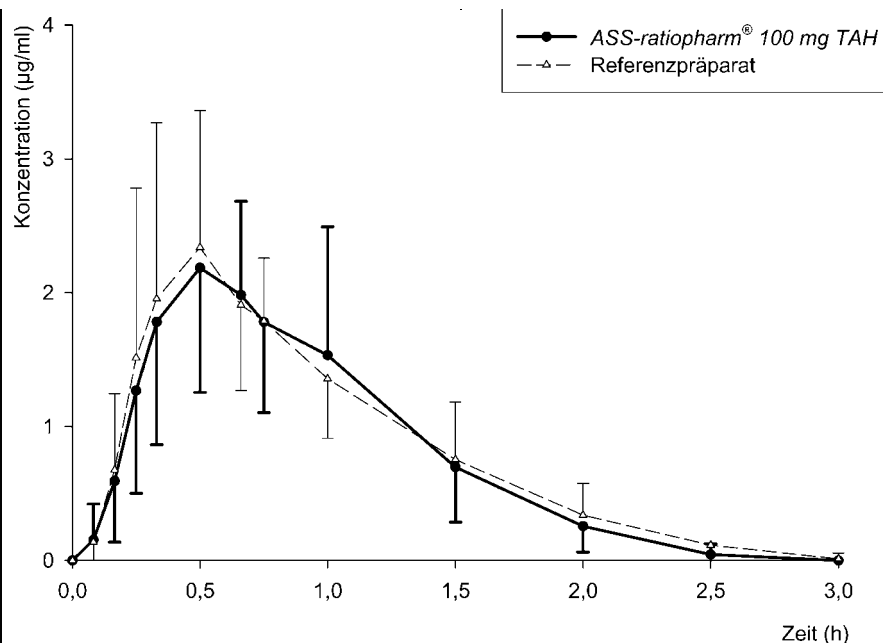


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Acetylsalicylsäure nach Einmalgabe von 2 Tabletten **ASS-ratiopharm® 100 TAH** bzw. Referenzpräparat.

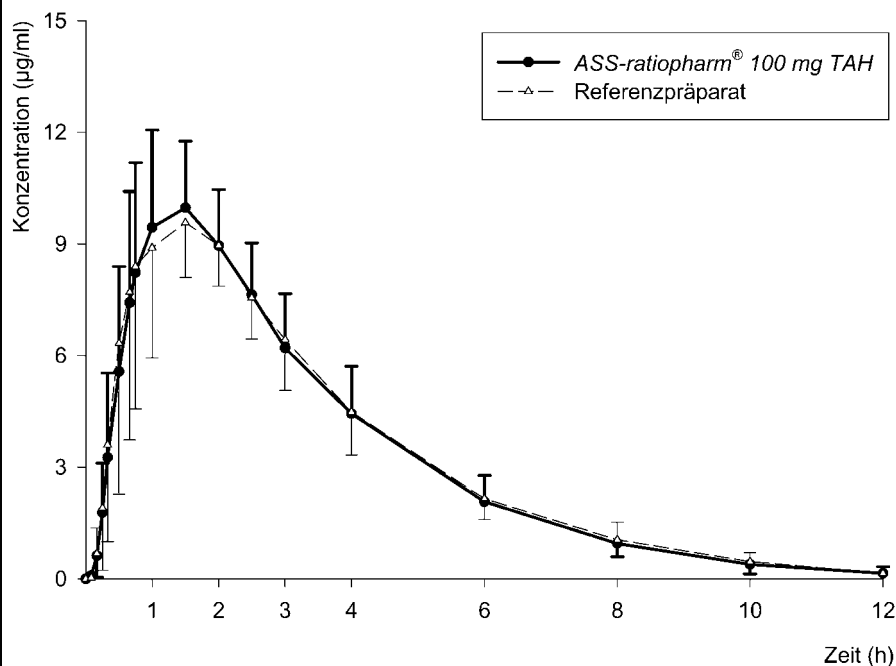


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Salicylsäure nach Einmalgabe von 2 Tabletten **ASS-ratiopharm® 100 TAH** bzw. Referenzpräparat.