



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aspirin® Direkt
500 mg Kautablette
Acetylsalicylsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kautablette enthält: 500 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzel-dosis	Tages-gesamtdosis
Kinder ab 12 Jahren	1 Kautablette (entsprechend 500 mg Acetylsalicylsäure)	bis zu 3 Kautabletten (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure)
Jugendliche und Erwachsene	1–2 Kautabletten (entsprechend 500–1000 mg Acetylsalicylsäure)	3–6 Kautabletten (entsprechend 1500–3000 mg Acetylsalicylsäure)

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

Art der Anwendung

Die Tabletten zerkauen; falls gewünscht, etwas Flüssigkeit nachtrinken. Die Einnahme soll nicht auf nüchternen Magen erfolgen.

Aspirin Direkt soll nicht länger als 4 Tage ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, andere Salicylate, den Farbstoff Gelborange S (E 110) 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- 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;
- 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 Blutungsergebnisse): 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.

Worauf müssen Sie noch achten?

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 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 Harnausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Kinder und Jugendliche 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 lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- 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 3 g 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;
- Valproinsäure: Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Salicylate;
- Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen aufgrund synergistischer Effekte.

Abschwächung der Wirkung:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung ungünstig beeinflussen. Aufgrund von Daten aus epidemiologischen Studien ergeben sich Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Fehlgeburten und Fehlbildungen nach der Einnahme von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühschwangerschaft. Es wird angenommen, dass dieses Risiko mit der Dosis und der Anwendungsdauer zunimmt.

Die verfügbaren epidemiologischen Daten für Acetylsalicylsäure deuten auf ein erhöhtes Risiko für Gastroschisis hin.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft darf Acetylsalicylsäure nicht gegeben werden, außer dies ist eindeutig notwendig. Frauen mit Kinderwunsch oder Frauen im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft sollten bei Einnahme acetylsalicylsäurehaltiger Arzneimittel die Dosis niedrig und die Behandlung so kurz wie möglich halten.

Während des 3. Trimenons der Schwangerschaft ist eine Exposition mit Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen mit folgenden Risiken verbunden:

- beim Feten:
 - kardiopulmonare Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonarer Hypertonie)
 - renale Dysfunktion, die bis zum Nierenversagen mit Oligohydramniosis fortschreiten kann
- bei der Mutter und beim Kind am Ende der Schwangerschaft:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein anti-aggagatorischer Effekt, der auch schon bei sehr geringer Dosierung auftreten kann
 - Hemmung der Wehentätigkeit, die zu einer verzögerten oder verlängerten Geburt führen kann

Folglich ist Acetylsalicylsäure während des 3. Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 abgestellt werden.

Fertilität

Es gibt Hinweise, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, durch einen Effekt auf die Ovulation eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität hervorrufen können. Dieser Effekt ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

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

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.

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 Datenlage nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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.

Hämolyse und hämolytische Anämie wurden bei Patienten mit schwerem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel berichtet.

Blutungen wie z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hautblutungen oder Blutungen des Urogenitaltraktes mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.4). Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts und des kardiovaskulären Systems, vor allem bei Asthmatikern.

Symptome können sein: Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, Rhinitis, verstopfte Nase, anaphylaktischer Schock oder Quincke-Ödeme.

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung, können Anzeichen einer Überdosierung sein (siehe Abschnitt 4.9).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Selten:

Gastrointestinale Ulcera, die sehr selten zur Perforation führen können.

Gastrointestinale Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Gastrointestinale Entzündungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

Erhöhungen der Leberwerte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen wie schwere Hautreaktionen (bis hin zu Erythema exsudativum multiforme).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden berichtet.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

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

Symptomatologie:

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung abgestellt werden.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

Notfallbehandlung:

- sofortige Einweisung in die Fachabteilung des Krankenhauses;
- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle, Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts;
- 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;
- symptomatische Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika, Salicylsäure und Derivate

ATC-Code: N02BA01



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

Acetylsalicylsäure 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, Osteoarthritis 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.

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 10–20 min. beziehungsweise 0,3–2 h erreicht.

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, Gentisinäure und Gentisursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da der Metabolismus durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit variiert daher und liegt nach niedrigen Dosen zwischen 2 bis 3 h, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 h beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden vor allem über die Nieren ausgeschieden.

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 Kanzerogenität untersucht; es wurden keine relevanten Hinweise auf mutagenes oder karzinogenes Potenzial festgestellt.

Salicylate haben bei einer Reihe von Tierespezies teratogene Wirkungen gezeigt. Es wurden Implantationsstörungen, embryotoxische- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit der Jung-

tiere nach pränataler Exposition angeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Mannitol, Magnesiumcarbonat, vorverkleisterte Stärke, Citronensäure, Maisstärke, Carmellose-Natrium, Natriumcarbonat, Ascorbinsäure, Aspartam, Calciumstearat, Farbstoff Gelborange S (E 110), Aromastoff.

6.2 Inkompatibilitäten

keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tablettenstreifen, Alu/Papier-Kaschiert
OP mit 10 Kautabletten
OP mit 20 Kautabletten
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. ZULASSUNGSNUMMERN

51094.00.00, 38117.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

51094.00.00: 09.01.2003/26.05.2008
38117.00.00: 13.05.1998/03.12.2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

**Zusätzliche Angaben der Firma Bayer Vital GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Aspirin® Direkt**

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1997 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden ergab für Aspirin Direkt im Vergleich zum Referenzpräparat in Bezug auf Acetylsalicylsäure- und Salicylsäurewerte die folgenden Ergebnisse:

Werte für Acetylsalicylsäure:	Aspirin Direkt	Referenzpräparat
maximale Plasma-konzentration (C_{max}) in $\mu\text{g/ml}$	6,42 (4,24–9,20)	3,10 (1,39–6,24)
Zeitpunkt der maximalen Plasma-konzentration (t_{max}) in h*	0,333 (0,167 – 0,667)	0,75 (0,333 – 3,000)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) in $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$	4,69 (3,52–6,44)	4,39 (2,96–6,09)

Werte für Salicylsäure	Aspirin Direkt	Referenzpräparat
maximale Plasma-konzentration (C_{max}) in $\mu\text{g/ml}$	24,06 (17,80–32,20)	20,72 (14,00–33,30)
Zeitpunkt der maximalen Plasma-konzentration (t_{max}) in h*	1,25 (0,50–2,00)	2,0 (1,00–3,00)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) in $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$	123,01 (91,00–179,00)	121,95 (75,60–186,00)

Angabe der Werte als geometrisches Mittel (Streubreite)

* Angabe der Werte als Median (Streubreite)