

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über die Einleitung eines  
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Acetylsalicylsäure und Kombinationen von  
Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw.  
Puffersubstanzen, Gruppe 1, in Stufe 3 nach  
§ 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 12. August 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	3
4. Anlage .....	5

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. August 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Acetylsalicylsäure und Kombinationen von Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw. Puffersubstanzen, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Acetylsalicylsäure und Kombinationen von Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw. Puffersubstanzen, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3
Wirkstoffgruppe:	Acetylsalicylsäure und Kombinationen von Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw. Puffersubstanzen
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	nicht verschreibungspflichtig
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff Äquivalenzfaktor Acetylsalicylsäure 1
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen, normal freisetzend
Darreichungsformen:	Brausetabletten, Granulat, Kapseln, Kautabletten, Pastillen, Pulver zum Einnehmen, Tabletten, überzogene Tabletten“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Acetylsalicylsäure und Kombinationen von Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw. Puffersubstanzen, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „überzogene Tabletten“

- redaktionelle Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Acetylsalicylsäure ist zugelassen zur Behandlung von Schmerzen und/oder Fieber sowie zur Thrombozytenaggregationshemmung und bildet insoweit das therapeutische Potenzial des Wirkstoffs ab.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

### 3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 12. August 2014 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12.08.2014	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

## Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 12. August 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

#### 4. Anlage

##### Arzneimittel-Festbeträge

##### Eingruppierung einer neuen Darreichungsform sowie redaktionelle Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen an die Standard Terms

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
<p>Acetylsalicylsäure und Kombinationen von Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw. Puffersubstanzen Gruppe: 1</p> <p><u>Wirkstoff</u> Acetylsalicylsäure</p>	<p>überzogene Tabletten</p>	<p>500 mg = 500 wäf</p> <p>(wäf = Wirkstärke : Äquivalenzfaktor)</p>	<p>8, 20, 40</p>	<p>ASPIRIN</p>	<p>Bayer Vital GmbH, Selbstmedikation</p>

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Acetylsalicylsäure und Kombinationen von  
Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw.  
Puffersubstanzen**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

orale Darreichungsformen, normal freisetzend  
verschreibungsfrei  
Brausetabletten, Granulat, Kapseln, Kautabletten, Pastillen, Pulver zum  
Einnehmen, Tabletten, **überzogene Tabletten** \*

**Wirkstoff**

**Äquivalenzfaktor**

Acetylsalicylsäure

1

Wirkstoff	Acetylsalicylsäure
Präparat	ASPIRIN
Hersteller	Bayer Vital GmbH, Selbstmedikation
<b>Darreichungsform</b>	<b>überzogene Tabletten</b>
	500 mg
Packungsgröße	8, 20, 40

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis-/Produktstand: 15.07.2014

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.04.2010

Stand 15.07.2014

**Acetylsalicylsäure und Kombinationen von Acetylsalicylsäure mit Antacida bzw. Puffersubstanzen**

**Gruppe: 1**

verschreibungsfrei

orale Darreichungsformen, normal freisetzend

Beutel, Granulat, Tabletten, Brausetabletten, Kapseln, Pastillen, Kautabletten, Pulver

**Einzelwirkstoff**

**Kürzel**

**Äquivalenzfaktor**

Acetylsalicylsäure

\_ASS

1

<b>Wirkstärken- äquivalenzfaktor</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
30	100	2,26	
50	100	2,67	
75	50	1,98	
75	100	3,08	
100	14	1,00	
100	20	1,24	
100	50	2,20	
100	98	3,33	
100	100	3,38	
250	20	1,70	
250	50	2,99	
300	50	3,17	
300	98	4,84	
300	100	4,91	
324	24	2,06	
324	40	2,82	
400	10	1,26	
400	14	1,58	
400	30	2,55	
400	42	3,14	
400	50	3,51	

<b>Wirkstärken- äquivalenzfaktor</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
500	2	0,50	
500	10	1,38	
500	12	1,54	
500	20	2,12	
500	24	2,38	
500	30	2,74	
500	50	3,78	
500	100	5,82	
600	20	2,26	

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der bis 31.12.2003 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
10203595	ASPIRIN 500 mg überzogene Tabl...	8	UTA	Bayer Selbstm.	N1	1,55	2,99	,-
10203603	ASPIRIN 500 mg überzogene Tabl...	20	UTA	Bayer Selbstm.	+	3,36	6,47	,-
10203626	ASPIRIN 500 mg überzogene Tabl...	40	UTA	Bayer Selbstm.	+	6,15	11,50	,-
10203632	ASPIRIN 500 mg überzogene Tabl...	80	UTA	Bayer Selbstm.	-	10,71	18,86	,-

- 24 -

Anlage

10. Juni 2014

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 86750.00.00

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

### FACHINFORMATION

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aspirin 500 mg überzogene Tabletten

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede überzogene Tablette enthält 500 mg Acetylsalicylsäure (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Wgr. B .....

Überzogene Tablette.

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 12 mm und der Prägung „BA 500“ auf der einen Seite und dem Bayer-Kreuz auf der anderen Seite.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber.

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

###### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren):*

1-2 Tabletten pro Dosis. Die Dosis kann bei Bedarf im Abstand von mindestens 4 Stunden wiederholt werden. Die maximale Tagesdosis darf 6 Tabletten nicht überschreiten.

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren):*

1 Tablette pro Dosis. Die Dosis kann bei Bedarf im Abstand von mindestens 4 Stunden wiederholt werden. Die maximale Tagesdosis darf 4 Tabletten nicht überschreiten.

- 25 -

- 25 -

*Jugendliche im Alter von 12–15 Jahren (40–50 kg Körpergewicht):*

1 Tablette pro Dosis. Die Dosis kann bei Bedarf im Abstand von mindestens 4 Stunden wiederholt werden. Die maximale Tagesdosis darf 6 Tabletten nicht überschreiten.

Acetylsalicylsäure darf nicht länger als 3 Tage (gegen Fieber) bzw. 3–4 Tage (gegen Schmerzen) eingenommen werden, es sei denn, auf ärztliche Anweisung.

*Kinder und Jugendliche:*

Acetylsalicylsäure darf bei Kindern unter 12 Jahren (unter 40 kg) nur auf ärztliche Verordnung angewendet werden.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 60 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 4–6 Einzeldosen, d. h. 15 mg/kg alle 6 Stunden oder 10 mg/kg alle 4 Stunden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder mit Kreislaufproblemen ist Acetylsalicylsäure mit Vorsicht anzuwenden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure oder andere Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Früheres Auftreten von Asthma oder Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, schwere Rhinitis, Schock) nach Verabreichung von Salicylaten oder Substanzen mit ähnlicher Wirkung, insbesondere nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSARs),
- aktives peptisches Ulkus,
- hämorrhagische Diathese,
- schwere Niereninsuffizienz,
- schwere Leberinsuffizienz,
- schwere, nicht eingestellte Herzinsuffizienz,
- gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in Dosierungen von > 20 mg/Woche; dies gilt für Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer sowie in analgetischer bzw. antipyretischer Dosierung (siehe Abschnitt 4.5),
- gleichzeitige Behandlung mit oraler Antikoagulation; dies gilt für Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer sowie in analgetischer bzw. antipyretischer Dosierung und für Patienten mit Gastroduodenalulcus in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5),
- Schwangerschaft ab dem 6. Monat (> 24 Wochen nach der letzten Monatsblutung) (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln ist zur Vermeidung einer Überdosierung sicherzustellen, dass die anderen Arzneimittel keine Acetylsalicylsäure enthalten.

- 26 -

- 26 -

- Bei Kindern mit Zeichen einer Virusinfektion (insbesondere Varicella-Infektionen und grippalen Infekten), von denen ein Teil, aber nicht alle Acetylsalicylsäure erhalten hatten, wurde das Reye-Syndrom beobachtet; dies ist eine sehr seltene, lebensgefährliche Krankheit. Aus diesem Grund darf Acetylsalicylsäure Kindern in dieser Situation nur auf ärztliche Anweisung verabreicht werden, wenn andere Maßnahmen nicht zum Erfolg geführt haben. Bei anhaltendem Erbrechen, Bewusstseinsstörungen oder auffälligem Verhalten muss die Behandlung mit Acetylsalicylsäure beendet werden.
- Neu auftretende Kopfschmerzen bei Patienten, die seit längerer Zeit Analgetika in hoher Dosierung einnehmen, dürfen nicht durch eine weitere Dosissteigerung behandelt werden.
- Bei regelmäßiger Anwendung von Analgetika, insbesondere bei Kombination mehrerer Analgetika, können bleibende Nierenschäden auftreten. Es besteht die Gefahr einer Niereninsuffizienz.
- Bei schweren Formen des G6PD-Mangels kann Acetylsalicylsäure in hoher Dosierung eine Hämolyse auslösen. Bei Patienten mit G6PD-Mangel darf Acetylsalicylsäure nur unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden.
- Bei folgenden Patientengruppen sollte die Behandlung unter verstärktem Monitoring durchgeführt werden:
  - Patienten mit Magen- oder Duodenalulkus, Gastrointestinalblutungen oder Gastritis in der Anamnese
  - Patienten mit Niereninsuffizienz
  - Patienten mit Leberinsuffizienz
  - Patienten mit Asthma: bei manchen Patienten kann dem Auftreten eines Asthma-Anfalls eine Allergie gegen nichtsteroidale Antiphlogistika oder gegen Acetylsalicylsäure zugrunde liegen; in diesem Fall ist dieses Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
  - Patientinnen mit Metrorrhagie oder Menorrhagie (Gefahr der Verstärkung und Verlängerung der Monatsblutung)
- Gastrointestinalblutungen oder -ulzera/-perforationen können während der Behandlung jederzeit auftreten, ohne dass dies notwendigerweise durch irgendwelche Vorzeichen angekündigt würde oder aufgrund der Anamnese zu befürchten gewesen wäre. Das relative Risiko hierfür steigt bei älteren Patienten, Patienten mit niedrigem Körpergewicht und Patienten, die mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Im Falle einer Gastrointestinalblutung muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.
- In Anbetracht der Hemmwirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation, die schon bei sehr niedriger Dosierung auftritt und über mehrere Tage andauert, müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass im Falle einer Operation, selbst wenn es sich um einen geringfügigen Eingriff (z. B. eine Zahnextraktion) handelt, ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.
- In analgetischer oder antipyretischer Dosierung hemmt Acetylsalicylsäure die Harnsäureausscheidung; in Dosierungen, wie sie in der Rheumatologie angewendet werden (antiinflammatorische Dosen), wirkt Acetylsalicylsäure urikosurisch.
- Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Stillzeit wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Verabreichung von Acetylsalicylsäure in folgenden Situationen wird nicht empfohlen:

- Bei gleichzeitiger Anwendung oraler Antikoagulantien; dies gilt für Acetylsalicylsäure in analgetischer oder antipyretischer Dosierung ( $\geq 500$  mg pro Einzeldosis und/oder  $\leq 3$  g/Tag) und für Patienten ohne Gastroduodenalulkus in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

- 27 -

- 27 -

- Bei gleichzeitiger Anwendung anderer nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSARs); dies gilt für Acetylsalicylsäure in antinflammatorischer Dosierung ( $\geq 1$  g pro Einzeldosis und/oder  $\geq 3$  g/Tag) sowie in analgetischer oder antipyretischer Dosierung ( $\geq 500$  mg pro Einzeldosis und/oder  $< 3$  g/Tag) (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei gleichzeitiger Anwendung niedermolekularer Heparine (und ähnlicher Substanzen) und unfraktionierter Heparine in kurativer Dosierung sowie, unabhängig von der Heparindosis, bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre); dies gilt für Acetylsalicylsäure in antinflammatorischer ( $\geq 1$  g pro Einzeldosis und/oder  $\geq 3$  g/Tag) sowie in analgetischer oder antipyretischer Dosierung ( $\geq 500$  mg pro Einzeldosis und/oder  $< 3$  g/Tag) (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Clopidogrel (außerhalb der zugelassenen Indikationen für diese Kombination bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticlopidin (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Urikosurika (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Glucocorticoiden (ausgenommen eine Ersatztherapie mit Hydrocortison); dies gilt für Acetylsalicylsäure in antinflammatorischer Dosierung ( $\geq 1$  g pro Einzeldosis und/oder  $\geq 3$  g/Tag) (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Pemetrexed bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 45 ml/min und 80 ml/min) (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Anagrelid: Erhöhtes Blutungsrisiko und Schmälerung der antithrombotischen Wirkung (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im weiteren Text werden folgende Definitionen verwendet:

Antinflammatorische Acetylsalicylsäure-Dosen sind folgendermaßen definiert:  $\geq 1$  g als Einzeldosis und/oder  $\geq 3$  g/Tag.

Analgetische oder antipyretische Acetylsalicylsäure-Dosen sind folgendermaßen definiert:  $\geq 500$  mg als Einzeldosis und/oder  $< 3$  g/Tag.

Zwischen den folgenden Substanzen treten Infolge ihrer Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation Wechselwirkungen auf: Abciximab, Acetylsalicylsäure, Cilostazol, Clopidogrel, Epoprostenol, Eptifibatid, Iloprost, Iloprost-Trometamol, Prasugrel, Ticlopidin, Tirofiban, Ticagrelor.

Die Anwendung mehrerer Thrombozytenaggregationshemmer erhöht das Blutungsrisiko; dasselbe gilt für die Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern und Heparin oder verwandten Substanzen, oralen Antikoagulantien oder sonstigen Thrombolytika. Dieser Sachlage muss durch regelmäßige klinische Überwachung Rechnung getragen werden.

Die folgenden Kombinationen sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

- Methotrexat in Dosen von  $> 20$  mg/Woche und Acetylsalicylsäure in antinflammatorischer sowie in analgetischer und antipyretischer Dosierung; Erhöhte Toxizität von Methotrexat, dies betrifft insbesondere die hämatologische Toxizität (infolge einer durch Acetylsalicylsäure reduzierten renalen Clearance von Methotrexat).
- Orale Antikoagulantien und Acetylsalicylsäure in antinflammatorischer sowie in analgetischer und antipyretischer Dosierung und bei Patienten mit Gastroduodenalulcus in der Anamnese: Erhöhtes Blutungsrisiko.

- 28 -

- 28 -

Die folgenden Kombinationen werden nicht empfohlen:

- Orale Antikoagulanzen und Acetylsalicylsäure in analgetischer und antipyretischer Dosierung bei Patienten ohne Gastroduodenalulcus in der Anamnese: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Andere nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs) und Acetylsalicylsäure in antientzündlicher sowie in analgetischer und antipyretischer Dosierung: Erhöhtes Risiko für Gastrointestinalulzera und Blutungen.
- Niedermolekulare Heparine (und verwandte Substanzen) und unfraktionierte Heparine in kurativer Dosierung oder bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre), unabhängig von der Heparin-Dosis, und Acetylsalicylsäure in antientzündlicher sowie in analgetischer und antipyretischer Dosierung: Erhöhtes Blutungsrisiko (Hemmung der Thrombozytenaggregation und Schädigung der Gastroduodenalschleimhaut durch Acetylsalicylsäure). Es wird empfohlen, ein anderes Antiphlogistikum bzw. ein anderes Analgetikum oder Antipyretikum anzuwenden.
- Clopidogrel (außerhalb der zugelassenen Indikationen für diese Kombination bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom): Erhöhtes Blutungsrisiko. Wenn die gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen.
- Ticlopidin: Erhöhtes Blutungsrisiko. Wenn die gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen.
- Urikosurika (Benzbromaron, Probenecid): Verminderung der urikosurischen Wirkung aufgrund kompetitiver Verdrängung der Harnsäure bei der Elimination in den Nierentubuli.
- Glucocorticoide (ausgenommen Ersatztherapie mit Hydrocortison) und Acetylsalicylsäure in antientzündlicher Dosierung: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Pemetrexed bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 45 ml/min und 80 ml/min): Erhöhtes Toxizitätsrisiko durch Pemetrexed (infolge der durch Acetylsalicylsäure reduzierten renalen Clearance von Pemetrexed) bei Kombination mit Acetylsalicylsäure in antientzündlicher Dosierung.
- Anagrelid: Erhöhtes Blutungsrisiko und Verminderung der antithrombotischen Wirkung. Wenn die gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen.

Bei Kombination mit folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten:

- Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Dies gilt für Acetylsalicylsäure in antientzündlicher sowie in analgetischer und antipyretischer Dosierung: Bei dehydrierten Patienten kann es aufgrund einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate als Folge verminderter Synthese renaler Prostaglandine zu einem akuten Nierenversagen kommen. Außerdem kann die antihypertensive Wirkung reduziert sein. Zu Beginn der Behandlung muss auf eine ausreichende Hydratation des Patienten geachtet und die Nierenfunktion überwacht werden.
- Methotrexat in Dosen von  $\leq 20$  mg/Woche. Dies gilt für Acetylsalicylsäure in antientzündlicher sowie in analgetischer und antipyretischer Dosierung: Verstärkte Toxizität von Methotrexat, betroffen ist insbesondere die hämatologische Toxizität (aufgrund der durch Acetylsalicylsäure reduzierten renalen Clearance von Methotrexat). In den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sollte das Blutbild wöchentlich kontrolliert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (auch leichten Formen) sowie bei älteren Patienten ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.
- Clopidogrel (bei den zugelassenen Indikationen für diese Kombination bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom): Erhöhtes Blutungsrisiko. Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen.

- 29 -

- 29 -

- Arzneimittel zur topischen Anwendung im Gastrointestinaltrakt, Antacida und Aktivkohle: Verstärkte renale Ausscheidung von Acetylsalicylsäure aufgrund einer Alkalisierung des Urins. Es wird empfohlen, zwischen der Anwendung von Arzneimitteln zur topischen Behandlung des Gastrointestinaltrakts oder Antacida und der Gabe von Acetylsalicylsäure einen Mindestabstand von 2 Stunden einzuhalten.
- Pemetrexed bei Patienten mit normaler Nierenfunktion: Erhöhtes Toxizitätsrisiko durch Pemetrexed (aufgrund einer durch Acetylsalicylsäure reduzierten renalen Clearance) bei Kombination mit Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden.

Kombinationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Glucocorticoide (ausgenommen Ersatztherapie mit Hydrocortison) bei Kombination mit Acetylsalicylsäure in analgetischer und antipyretischer Dosierung: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Deferasirox bei Kombination mit Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer sowie in analgetischer und antipyretischer Dosierung: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen.
- Niedermolekulare Heparine (und verwandte Substanzen) und unfraktionierte Heparine in prophylaktischer Dosierung bei Patienten unter 65 Jahren: Die gleichzeitige Anwendung beeinflusst die Hämostase auf unterschiedlichen Ebenen und erhöht das Blutungsrisiko. Dieser Sachlage sollte bei Patienten unter 65 Jahren, die gleichzeitig Heparine (oder verwandte Substanzen) in prophylaktischer Dosierung und Acetylsalicylsäure in beliebiger Dosierung erhalten, durch dauerhaftes klinisches Monitoring, bei Bedarf ergänzt durch Laborkontrollen, Rechnung getragen werden.
- Thrombolytika: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin): Erhöhtes Blutungsrisiko.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann der Schwangerschaftsverlauf und/oder die Entwicklung des Embryos/Feten negativ beeinflusst werden. Die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Hemmstoffs der Prostaglandinsynthese während der Frühschwangerschaft hin.

Das absolute Risiko kardiovaskulärer Fehlbildungen stieg von unter 1 % auf ca. 1,5 %. Das Risiko scheint mit der Dosis und der Behandlungsdauer zuzunehmen.

Bei Tieren konnte nachgewiesen werden, dass die Verabreichung eines Hemmstoffs der Prostaglandinsynthese zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und zu erhöhter embryonaler/fetaler Mortalität führt. Außerdem wurde über eine erhöhte Inzidenz verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Organogenese einer Substanz mit hemmender Wirkung auf die Prostaglandinsynthese ausgesetzt waren.

Acetylsalicylsäure sollte in den ersten 24 Wochen der Amenorrhoe nur bei zwingender Indikation verabreicht werden. Wird Acetylsalicylsäure bei einer Frau, die schwanger werden möchte, oder einer Frau angewendet, die schwanger ist und bei der die letzte Monatsblutung noch nicht 24 Wochen zurückliegt, muss die Dosis so niedrig wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

- 30 -

- 30 -

Nach 24-wöchiger Amenorrhoe können alle Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese den Feten folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen mit Oligohydramnion.

In der späten Schwangerschaft können bei Mutter und Kind folgende Störungen auftreten:

- Verlängerung der Blutungszeit infolge der Hemmung der Thrombozytenaggregation; diese Wirkung kann schon nach sehr geringen Dosen Acetylsalicylsäure auftreten.
- Hemmung der Uteruskontraktionen mit der Folge einer Verzögerung oder Verlängerung der Wehen.

Infolgedessen ist Acetylsalicylsäure nach dem 5. Schwangerschaftsmonat (wenn die letzte Monatsblutung mehr als 24 Wochen zurückliegt) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Acetylsalicylsäure tritt in die Muttermilch über: Die Anwendung von Acetylsalicylsäure während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Fertilität

Es gibt Hinweise darauf, dass Arzneimittel, die die Aktivität der Cyclooxygenase / die Prostaglandinsynthese hemmen, über eine Wirkung auf die Ovulation die weibliche Fertilität beeinträchtigen können. Diese Wirkung ist nach dem Absetzen der Therapie 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**

Häufigkeiten: Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Blutungen und Blutungsneigung (Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Purpura etc.) bei Verlängerung der Blutungszeit. Das Blutungsrisiko kann nach dem Absetzen von Acetylsalicylsäure noch 4 bis 8 Tage weiter bestehen. Infolgedessen kann das Blutungsrisiko bei Operationen erhöht sein. Auch intrakranielle und gastrointestinale Blutungen können vorkommen.

##### Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Asthma, Angioödem.

##### Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindel, Hörverlust, Tinnitus; diese Störungen sind gewöhnlich Zeichen für eine Überdosierung.  
Intrakranielle Blutung

- 31 -

- 31 -

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Bauchschmerzen

Okkulte oder offenkundige Gastrointestinalblutungen (Hämatemesis, Meläna etc.) mit der Folge einer Eisenmangelanämie. Das Blutungsrisiko ist dosisabhängig.

Magenulzera und -perforationen

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Anstieg der Leberenzyme, weitgehend reversibel nach Absetzen der Therapie, Leberschädigungen, hauptsächlich hepatozellulär.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Urtikaria, Hautreaktionen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Reye-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

**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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.**4.9 Überdosierung**

Die Gefahr einer Überdosierung ist bei älteren Patienten und insbesondere bei kleinen Kindern von Bedeutung (therapeutische Überdosierung oder, häufiger, versehentliche Vergiftung); sie kann bei Ihnen zum Tode führen.

**Symptome**

Mäßig schwere Vergiftung:

Symptome wie z. B. Ohrensausen, Hörverlust, Kopfschmerzen und Schwindel weisen auf eine Überdosierung hin und lassen sich durch Senken der Dosierung beherrschen.

**Schwere Vergiftung:**

Symptome: Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Acidose, Koma, Herzkreislaufkollaps, Ateminsuffizienz, schwere Hypoglykämie.

Bei Kindern kann schon eine Einzeldosis von 100 mg/kg eine tödliche Überdosierung darstellen.

**Notfallmanagement**

- Sofortige Verlegung in eine Spezialklinik
- Magen-Darm-Spülung und Verabreichung von Aktivkohle
- Einstellung des Säure-Basen-Gleichgewichts
- Alkalisierung des Urins und Überwachung des Urin-pH
- Hämodialyse bei schwerer Vergiftung
- Symptomatische Behandlung

- 32 -

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Acetylsalicylsäure gehört zur Gruppe der sauren nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen, antipyretischen und antientzündlichen Eigenschaften. Ihr Wirkmechanismus basiert auf einer irreversiblen Inhibition der Cyclooxygenase-Enzyme, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Klinische Studien zur oralen Anwendung von Acetylsalicylsäure in Dosierungen, die gewöhnlich zwischen 0,3 und 1,0 g lagen, belegen die Wirksamkeit hinsichtlich der Schmerzlinderung, z. B. bei Spannungskopfschmerzen, Migräne-Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Halsschmerzen, primärer Dysmenorrhoe, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie bei fieberhaften Erkrankungen wie z. B. Erkältungskrankheiten oder Grippe, und hinsichtlich der Fiebersenkung. Acetylsalicylsäure wird auch bei akuten und chronischen Entzündungen wie z. B. rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans eingesetzt.

Acetylsalicylsäure hemmt zudem die Thrombozytenaggregation durch Blockade der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese in den Thrombozyten. Aus diesem Grund wird die Substanz bei verschiedenen vaskulären Indikationen eingesetzt; die Dosierung beträgt dabei im Allgemeinen 75–300 mg täglich.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption:

Diese Formulierung führt zu einer raschen Schmerzlinderung bei Krankheiten, die mit leichten bis mäßig starken akuten Schmerzen einher gehen. Der rasche Eintritt der schmerzlindernden Wirkung beruht auf einer Verkürzung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Kennzeichen dieser Formulierung ist die Kombination gemahlener Partikel des Wirkstoffs Acetylsalicylsäure und einer Brausekomponente mit der Folge, dass der Tablettenkern rasch zerfällt. Durch die rasche Auflösung der Tabletten wird eine schnellere Resorption der Acetylsalicylsäure erzielt (Eintragung als Handelsmarke für MicroActive beantragt).

Nach oraler Verabreichung erfolgt die gastrointestinale Resorption von Acetylsalicylsäure aus dieser Formulierung sehr schnell und vollständig. Während und nach der Resorption wird die Acetylsalicylsäure in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Messungen im Rahmen von Studien zur Bioverfügbarkeit ergaben, dass die mittleren maximalen Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure nach ca. 17,5 Minuten und von Salicylsäure nach ca. 45 Minuten erreicht werden. Verglichen mit herkömmlichen Acetylsalicylsäure-Tabletten (Aspirin), war bei dieser Formulierung die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure um den Faktor 2,6 bzw. 4,0 reduziert.

- 33 -

Eine daraus resultierende Verkürzung der Zeit bis zum Einsetzen der klinischen Wirkung wurde in klinischen Vergleichsstudien zur Wirksamkeit bei mehr als 1000 Patienten mit postoperativen Zahnschmerzen nachgewiesen. In diesen Studien war eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich der Zeit bis zur ersten wahrnehmbaren Schmerzlinderung, der Zeit bis zur ersten bestätigten wahrnehmbaren Schmerzlinderung und der Zeit bis zu einer bedeutsamen Schmerzlinderung im Vergleich zu herkömmlichen Acetylsalicylsäure-Tabletten bei unveränderter Gesamtwirksamkeit (Dauer und Intensität der Wirkung) zu beobachten. Gegenüber herkömmlichen Acetylsalicylsäure-Tabletten war die Zeit bis zu einer bedeutsamen Schmerzlinderung auf die Hälfte verkürzt (49 Minuten versus 99 Minuten).

Verteilung:

Sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure werden in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden und rasch im gesamten Körper verteilt. Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und passiert die Placenta.

Elimination:

Salicylsäure wird überwiegend in der Leber abgebaut; die Metabolite sind Salicylursäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentsilsäure und Gentsiursäure.

Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist dosisabhängig, da die Verstoffwechslung durch die Kapazität der Leberenzyme begrenzt ist. Die Eliminationshalbwertszeit schwankt daher zwischen 2–3 Stunden nach niedrigen Dosen und ca. 15 Stunden nach hohen Dosen. Salicylsäure und ihre Metabolite werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert.

In Tierstudien verursachten Salicylate bei hoher Dosierung Nierenschäden; andere Organschädigungen wurden nicht beobachtet. Acetylsalicylsäure wurde *in vitro* und *in vivo* ausführlich auf Mutagenität untersucht; dabei wurden keine nennenswerten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial gefunden. Dasselbe gilt für Studien zur Kanzerogenität.

Salicylate haben sich in Tierstudien mit einer Reihe verschiedener Tierarten als teratogen erwiesen (registriert wurden z. B. Herz- und Knochenfehlbildungen, Mittelliniendefekte). Beschrieben wurden auch Implantationsstörungen, embryotoxische und fetotoxische Wirkungen sowie eine Beeinträchtigung der Lernfähigkeit bei den Jungtieren nach pränataler Exposition.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern  
Natriumcarbonat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug  
Hypermellose  
Zinkstearat (Ph.Eur.)  
Carnaubawachs

- 34 -

- 34 -

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 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

Folienstreifen (Papier-PE-Aluminium-Copolymerfolie) mit 8 bzw. 12, 20, 24 Tabletten sind in Faltkartons verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH  
Kaiser-Wilhelm-Allee 70  
51373 Leverkusen  
Deutschland  
Telefon: (0214) 301  
Telefax: (0214) 30 57 209  
E-Mail-Adresse: bayer-vital@bayerhealthcare.com

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

86750.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

- 35 -

- 35 -

**10. STAND DER INFORMATION**

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

 Apothekenpflichtig

- 36 -