

Merkblatt Mustertext für Acetylsalicylsäure Selbstmedikation Fachinformation

Identifikationsnummer: ZL000_00_042
Version: 1.2
Gültig ab Datum: 01.05.2023

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Geltungsbereich | 3 |
| 2 | Beschreibung..... | 3 |
| 2.1 | Name des Präparates..... | 3 |
| 2.2 | Zusammensetzung | 3 |
| 2.3 | Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit..... | 3 |
| 2.4 | Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten | 3 |
| 2.5 | Dosierung / Anwendung | 3 |
| 2.6 | Kontraindikationen..... | 4 |
| 2.7 | Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen | 4 |
| 2.8 | Interaktionen..... | 6 |
| 2.9 | Schwangerschaft und Stillzeit | 6 |
| 2.10 | Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen | 7 |
| 2.11 | Unerwünschte Wirkungen..... | 7 |
| 2.12 | Überdosierung | 8 |
| 2.13 | Eigenschaften / Wirkungen | 9 |
| 2.14 | Pharmakokinetik..... | 9 |
| 2.15 | Präklinische Daten..... | 11 |
| 2.16 | Sonstige Hinweise | 11 |
| 2.17 | Zulassungsnummer | 11 |
| 2.18 | Packungen | 11 |
| 2.19 | Zulassungsinhaberin | 12 |
| 2.20 | Stand der Information | 12 |
| 3 | Anhang: Publikation Swissmedic Journal 5/2003, S. 407..... | 13 |

1 Geltungsbereich

Das vorliegende Merkblatt enthält den Mustertext für die Fachinformation für Acetylsalicylsäure-Monopräparate und gilt für Humanarzneimittel bei Anwendung als Schmerzmittel in der Selbstmedikation. Es stellt sicher, dass die Fachinformation die Anforderungen von Swissmedic erfüllt.

2 Beschreibung

Mustertext für Acetylsalicylsäure-Monopräparate als Schmerzmittel in der Selbstmedikation:

Arzneimittelfachinformation

Standardschrift = Fixtexte

Blau = empfohlene Texte

Kursiv = flexible Texte oder Hinweise

2.1 Name des Präparates

2.2 Zusammensetzung

Wie bisher

2.3 Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Im Falle von Acetylsalicylsäure sind für diese Rubrik weiterhin die Erläuterungen im Swissmedic Journal 5/2003, S. 407 verbindlich (siehe Anhang).

2.4 Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten

- Behandlung von leichten bis mässig starken, akuten Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern, Rückenschmerzen
- Symptomatische Behandlung von Fieber und Schmerzen bei Erkältungskrankheiten. Kinder und Jugendliche nur nach ärztlicher Verschreibung und nur als Mittel der zweiten Wahl (siehe Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“) ist in der Selbstmedikation für die Kurzzeitbehandlung von maximal 3 Tagen zugelassen.

2.5 Dosierung / Anwendung

Im Falle von Acetylsalicylsäure sind für diese Rubrik weiterhin die Erläuterungen im Swissmedic Journal 5/2003, S. 407 verbindlich (siehe Anhang):

- *Übliche*, evtl. maximale Einzel- oder Tagesdosis, Dosisintervall

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren und schwerer als 40 kg

übliche Einzeldosis: 0,5 – 1 g

übliches Applikationsintervall: 4 - 8 Stunden

maximale Tagesdosis: 3 g

- *Spezielle* Dosierungsanweisungen
Muss auch eine Dosierungsempfehlung für Kinder beinhalten.

| Alter | Körpergewicht | Einzeldosis | max. Tagesdosis |
|---------------|---------------|-------------|-----------------|
| 6 - 12 Monate | 7 - 10 kg | 50 - 100 mg | 300 mg |

| | | | |
|----------------------------|------------|-----------|----------|
| 1 - 3-jährig | 10 - 15 kg | 100 mg | 400 mg |
| 3 - 6-jährig | 15 - 22 kg | 200 mg | 800 mg |
| 6 - 9-jährig | 22 - 30 kg | 300 mg | 1'200 mg |
| 9 - 12-jährig | 30 - 40 kg | 400 mg | 1'600 mg |
| > 12-jährig und Erwachsene | > 40 kg | 0.5 - 1 g | 3 g |

Wird keine Dosierungsempfehlung für Kinder gegeben, muss ein Standardtext gemäss Merkblatt Erläuterungen zur Fachinformation aufgeführt werden, z.B.:

„Die Sicherheit und Wirksamkeit bei (Kindern und Jugendlichen) oder (Kindern unter xx Jahren) ist nicht gezeigt.“

- Therapiedauer, evtl. Einschränkungen
- Korrekte Art der Einnahme, gegebenenfalls spezielle Anweisungen für Applikationsart
Das Medikament sollte mit viel Flüssigkeit (200 – 300 ml) möglichst nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

2.6 Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure, anderen Salicylaten oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung
- Anamnese von Bronchospasmus, Urtikaria oder allergieähnlichen Symptomen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika
- Aktive Magen- und/oder Duodenalulzera oder gastrointestinale Blutungen
- Hämorrhagische Diathese
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Leberzirrhose und Aszites)
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
- Kombination mit Methotrexat in Dosen von 15 mg/Woche oder mehr (siehe Rubrik „Interaktionen“)
- Entzündliche Darmerkrankungen (wie M. Crohn, Colitis ulcerosa)
- Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (resp. Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine)
- Letztes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Rubrik „Schwangerschaft, Stillzeit“)

2.7 Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die Bioverfügbarkeit dieses Präparates wurde nicht ausreichend untersucht, um es in höheren Dosen als Antirheumatikum zu verwenden.

Gastrointestinale Ulzerationen, Blutungen oder Perforationen können während der Behandlung mit nicht-steroidalen Analgetika / Antirheumatika (NSAR), COX-2 selektiv oder nicht, jederzeit auch ohne Warnsymptome oder anamnestische Hinweise auftreten. Um dieses Risiko zu verringern, sollte die kleinste wirksame Dosis während der kürzest möglichen Therapiedauer verabreicht werden. Die renalen Effekte der NSAR umfassen Flüssigkeitsretention mit Ödemen und/oder arterieller Hypertonie. Bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion und anderen Zuständen, die zur Flüssigkeitsretention prädisponieren, sollte Acetylsalicylsäure deshalb nur mit Vorsicht angewendet werden. Vorsicht ist ebenfalls geboten bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder ACE-Hemmer einnehmen, sowie bei erhöhtem Risiko einer Hypovolämie.

In folgenden Situationen ist Vorsicht geboten bzw. darf nur gemäss ärztlicher Verschreibung und unter ärztlicher Überwachung eingenommen werden:

- Bei Patienten in hohem Alter ist aus grundsätzlichen medizinischen Überlegungen Vorsicht geboten. Vor allem wird empfohlen, bei gebrechlichen älteren Patienten oder solchen mit einem niedrigen Körpergewicht die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden

Bei Asthma bronchiale oder allgemeiner Neigung zu Überempfindlichkeit; **Acetylsalicylsäure kann Bronchospasmen begünstigen und Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Risikofaktoren sind bestehendes Asthma, Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronische Atemwegserkrankungen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe allergisch reagieren (z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber)**

- Bei chronischen oder rezidivierenden Magen- oder Duodenalbeschwerden
- Bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Herz-Kreislauf-Funktion (wie z.B. Erkrankung der Nierengefässe, kongestiver Herzinsuffizienz, Volumenmangel, grössere Operationen, Sepsis oder grössere Blutungen), da Acetylsalicylsäure das Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung oder eines akuten Nierenversagens erhöhen könnte
- Bei eingeschränkter Leberfunktion
- Bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel, da Acetylsalicylsäure eine Hämolyse oder hämolytische Anämie induzieren könnte. Faktoren, die dieses Risiko erhöhen, sind z.B. hohe Dosierungen, Fieber oder akute Infektionen
- Bei Zuständen mit erhöhter Blutungsgefahr (z.B. Monatsblutung oder Verletzungen). Aufgrund der Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Verlängerung der Blutungszeit, die mehrere Tage nach Einnahme von Acetylsalicylsäure anhält, kann es insbesondere während als auch nach operativen Eingriffen (auch bei kleineren Eingriffen wie z.B. Zahnextraktionen) zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen

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

Kinder und Jugendliche dürfen bei Fieber und/oder viralen Erkrankungen nur auf ärztliche Verschreibung und nur als Mittel der zweiten Wahl einnehmen (wegen des möglichen Auftretens des Reye-Syndroms, einer lebensbedrohlichen Encephalopathie mit Leitsymptomen starkes Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Leberfunktionsstörungen).

Der Patient bzw. die Patientin müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass Schmerzmittel nicht ohne ärztliche Verschreibung über längere Zeit regelmässig eingenommen werden dürfen. Längerdauernde Schmerzen bedürfen einer ärztlichen Abklärung.

Die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Der Patient bzw. die Patientin ist darauf hinzuweisen, dass bei chronischer Einnahme von Analgetika Kopfschmerzen auftreten können, die zu erneuter Einnahme und damit wiederum zum Unterhalt der Kopfschmerzen führen können (sogenanntes Analgetika-Kopfweh).

2.8 Interaktionen

Kontraindizierte Kombinationen:

- Methotrexat in Dosen von 15 mg/Woche oder mehr: verstärkte Toxizität von Methotrexat ([generell verringern entzündungshemmende Wirkstoffe die Ausscheidung von Methotrexat und Salicylate verdrängen es aus seiner Plasmaproteinbindung](#)), siehe Rubrik „Kontraindikationen“.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:

- Methotrexat in Dosen unter 15 mg/Woche oder mehr: verstärkte Toxizität von Methotrexat ([generell verringern entzündungshemmende Wirkstoffe die Ausscheidung von Methotrexat und Salicylate verdrängen es aus seiner Plasmaproteinbindung](#))
- Antidiabetika (z.B. Insulin, Sulfonylharnstoffe): der Blutzuckerspiegel kann sinken
- Verstärkung der Wirkung von Antikoagulantien/Thrombolytika, Barbituraten, Lithium, Sulfonamiden und Trijodthyronin
- Es können pharmakodynamische Interaktionen zwischen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Acetylsalicylsäure auftreten: erhöhtes Risiko für Blutungen aufgrund synergistischer Effekte
- Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Clopidogrel: erhöhtes Risiko für Blutungen
- Erhöhte Plasmaspiegel von Digoxin, [verursacht durch eine verminderte renale Ausscheidung](#)
- Erhöhung der Plasmakonzentration von Phenytoin und Valproat. [ASS bewirkt eine Freisetzung der gebundenen Valproinsäure aus den Serumproteinen und eine Herabsetzung dessen Metabolismus. Somit werden die Plasmakonzentrationen von Valproat erhöht, was zu einer höheren Rate von unerwünschten Wirkungen bis zu Zeichen einer Intoxikation wie Tremor, Nystagmus, Ataxie und Persönlichkeitsveränderungen führen kann](#)
- Verstärkung von Wirkung und Nebenwirkungen von allen nicht-steroidalen Antirheumatika
- Antihypertensiva (ACE-Hemmer und β -Blocker): Bei Hypertonikern, die mit diesen Arzneimitteln und Aspirin behandelt werden, soll der Blutdruck engmaschig überwacht und gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden
- Diuretika in Kombination mit Acetylsalicylsäure in höheren Dosen: Abschwächung der diuretischen Wirkung
- Abschwächung der Wirkung von Urikosurika (z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon)
- Systemische Glukokortikoide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen; verminderte Salicylatspiegel während der Cortisonbehandlung, Risiko einer Salicylatüberdosierung nach Beendigung der Behandlung mit Glukokortikoiden
- Alkohol: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen; verlängerte Blutungszeit
- Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Penicillinen

2.9 Schwangerschaft und Stillzeit

(falls zutreffend: *Dieses Präparat ist nur für die Anwendung bei Säuglingen oder Kindern bestimmt. Bei eventueller Anwendung durch jugendliche oder erwachsene Frauen gelten folgende Hinweise*):

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-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 es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters ist Acetylsalicylsäure kontraindiziert. Alle Prostaglandinsynthesehemmer können:

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

Fertilität: Die Anwendung von Acetylsalicylsäure kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Acetylsalicylsäure in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Salicylate treten in die Muttermilch über. Vorsichtshalber soll Acetylsalicylsäure deshalb von stillenden Frauen nicht eingenommen werden. Ist die Behandlung unerlässlich, ist der Säugling auf Flaschennahrung umzustellen.

2.10 Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Acetylsalicylsäure hat keinen nachgewiesenen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen.

2.11 Unerwünschte Wirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$).

[Ausserdem wurden in Spontanmeldungen zu allen Acetylsalicylsäure-Formulierungen, inkl. oraler Kurz- und Langzeitbehandlung, weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet; eine Angabe der Häufigkeit ist in diesen Fällen nicht möglich.](#)

Störungen des Blut- und Lymphsystems:

- verlängerte Blutungszeit
- Selten: Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, aplastische Anämie, Eisenmangelanämie

Über Hämolyse und hämolytische Anämie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PD) Mangel wurde berichtet.

Durch seine plättchenhemmende Wirkung und die Verlängerung der Blutungszeit kann Acetylsalicylsäure das Blutungsrisiko erhöhen. Blutungen wie perioperative Blutungen, Hämatome, Epistaxis, Urogenitalblutungen, Zahnfleischblutungen wurden beobachtet.

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z.B. gastrointestinale Blutungen, cerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien berichtet worden, die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

Störungen des *Immunsystems*:

- Gelegentlich: Auftreten von Asthma
- Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von erythematösen/ekzematösen Hauterscheinungen, Urtikaria, Rhinitis, verstopfter Nase, Bronchospasmus, angioneurotischem Ödem, Blutdruckabfall bis hin zum Schock
- Selten: schwere Hautreaktionen bis hin zum Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (**Lyell-Syndrom**)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Selten: Hypoglykämie, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Störungen des *Nervensystems*

- Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen, Schwerhörigkeit, Verwirrheitszustände

Gastrointestinale Störungen

- Sehr häufig: Mikroblutungen (70 %)
- Häufig: Magenbeschwerden
- Gelegentlich: Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen
- Selten: Magen-Darm-Blutungen, Magen-Darm-Ulzerationen, die sehr selten zur Perforation führen können.

Funktionsstörungen der *Leber und der Galle*:

- Selten: Leberfunktionsstörungen
- Sehr selten: Transaminasenerhöhung

Funktionsstörungen der *Nieren und ableitenden Harnwege*:

- Selten: Nierenfunktionsstörungen
- Über akutes Nierenversagen wurde berichtet.

Sonstige

- Sehr selten: Reye-Syndrom (siehe Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“)

2.12 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). Schwere Vergiftungserscheinungen können sich langsam, d.h. innert 12 - 24 Stunden nach Einnahme entwickeln. Nach oraler Einnahme einer Dosis bis 150 mg ASS/kg Körpergewicht ist mit leichten, bei Dosen > 300 mg/kg Körpergewicht mit schweren Intoxikationen zu rechnen.

Die Schwere der Vergiftung kann nicht alleine über die Plasmakonzentrationen abgeschätzt werden. Die Absorption von Acetylsalicylsäure kann durch eine Verlangsamung der Magenentleerung, Konkrementbildung im Magen, oder durch magensaftresistente Überzüge verzögert sein.

Die Symptome einer chronischen Salicylatvergiftung sind nicht spezifisch (z. B. Tinnitus, Kopfschmerzen, Exzitation, Schwitzen, Hyperventilation) und können deshalb übersehen werden.

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Ohrensausen (Tinnitus), Hörstörungen, Tremor, Verwirrheitszustände, Hyperthermie, Hyperventilation, Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts und der Elektrolyte, Exsikkose, Koma, Ateminsuffizienz.

Therapie:

Angesichts der lebensbedrohenden Situation bei einer schweren Vergiftung müssen unverzüglich die notwendigen Massnahmen ergriffen werden: sofortige Krankenhauseinweisung, Verhinderung resp. Verminderung der Resorption, Magenspülung in Frühfällen (bis eine Stunde nach Einnahme), wiederholte Gabe von Aktivkohle. Elektrolyte kontrollieren und korrigieren. Glucosezufuhr. Natriumbikarbonat zur Azidosekorrektur und zur Förderung der Ausscheidung (Urin-pH > 8). Glycin: initial 8 g oral, dann alle 2 Stunden 4 g während 16 Stunden. Eventuell Hämo-perfusion oder Hämodialyse (Indikationen können im Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) erfragt werden).

2.13 Eigenschaften / Wirkungen

ATC-Code: N02BA01

Wirkungsmechanismus

Acetylsalicylsäure (ASS) ist der Essig-Ester der Salicylsäure und gehört als Vertreter der Salicylate zur Arzneistoffgruppe der sauren nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika.

Acetylsalicylsäure besitzt analgetische, antipyretische und entzündungshemmende Eigenschaften.

Die periphere *analgetische* Wirkung kommt durch die Hemmung der Cyclooxygenase zustande.

Dadurch wird die Bildung der Prostaglandine gehemmt, die an der Entstehung von Schmerzen beteiligt sind.

Auf demselben Mechanismus beruhen die Thrombozytenaggregationshemmung und die ulzerogene Wirkung, die Natrium- und Wasserretention sowie bronchospastische Reaktionen als mögliche unerwünschte Wirkungen.

Die *antipyretische* Wirkung beruht auf einer zentralen Wirkung auf das hypothalamische temperaturregulierende Zentrum, wodurch eine periphere Dilatation der Hautgefässe mit Schwitzen und Wärmeverlust resultiert. Die zentrale Wirkung beinhaltet wahrscheinlich auch eine Hemmung der Synthese der Prostaglandine, die den Effekt endogener Pyrogene im Hypothalamus übertragen.

Pharmakodynamik

Klinische Wirksamkeit

Aussage zum Wirkungseintritt (nur falls durch spezifische, qualitativ hochstehende Studien für die zugelassenen Dosierungen belegt).

2.14 Pharmakokinetik

Die Resultate aus den Bioverfügbarkeitsstudien müssen in die Fachinformation übernommen werden (Daten gemäss Dokumentation Modul 5 (Teil Klinik)).

Absorption

Für wurde nach einer oralen Einzeldosis von ... mg für Acetylsalicylsäure bzw. Salicylsäure eine maximale Plasmakonzentration von ... µg/ml (C_{max}) in ... Min./Std. (t_{max}) bzw. ... µg/ml (C_{max}) in ... Min./Std. (t_{max}) erreicht.

Distribution

Die freie Salicylsäure verteilt sich rasch auf alle Gewebe und Flüssigkeitsräume. Das Verteilungsvolumen ist Dosis- und pH-abhängig und beträgt ... (0.1-0.2) l/kg. Salicylsäure ist bei klinisch üblicher Dosierung zu 60 - 90 % an Plasmaproteine, vorwiegend Albumin, gebunden; die Bioverfügbarkeit beträgt 80 - 100 %.

Analgetische und antipyretische Eigenschaften entfaltet die ASS bei Gesamt-Salicylat-Plasmaspiegeln von 20-100 mg/l. Nach der Gabe von 650 mg ASS werden maximale Plasmaspiegel von rund 50 mg/l gemessen.

Salicylsäure tritt in die Muttermilch über und ist plazentagängig.

Metabolismus

ASS wird bereits im Magen, in der Darmwand und bei der ersten Leberpassage («First-pass-effect») kurz nach der Resorption esterolytisch gespalten und besitzt damit eine relativ kurze Halbwertszeit von etwa 15 Minuten. Die Biotransformation der Salicylsäure erfolgt vor allem in der Leber. Durch Bindung der Salicylsäure an Glyzin entsteht Salicylursäure, die durch Konjugation mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure weiter umgesetzt wird. Die Plasmahalbwertszeit der Salicylsäure beträgt nach Einnahme niedriger Dosen (<2 – 3 g täglich) 2 bis 3 Std. nach Gabe von >3,0 g 15 – 30 Std.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig renal als Salicylsäure (ca. 10%), als Salicylursäure (ca. 75%) und als Konjugate der Salicylursäure (ca. 10%).

Für den relativen Anteil der renal ausgeschiedenen Metaboliten spielt neben der Dosis besonders auch der pH-Wert des Urins eine bedeutende Rolle. Im basischen Bereich liegt die Salicylsäure in dissoziierter Form als Salicylat vor und wird tubulär nicht rückresorbiert; dadurch werden im Vergleich zur Ausscheidung im sauren Harn erheblich höhere Anteile der eingenommenen ASS als freies Salicylat ausgeschieden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberinsuffizienz:

- Da die Metabolisierung von ASS und Salicylsäure überwiegend in der Leber erfolgt, muss mit einem verlangsamten Abbau von Salicylaten gerechnet werden (Kumulierung).

Niereninsuffizienz:

- Bei Niereninsuffizienz wird die Abbaugeschwindigkeit für die Salicylsäure im Blutplasma nicht beeinträchtigt; dagegen nimmt der Gehalt an inaktiven Salicylsäure-Metaboliten, vor allem an konjugierter Salicylsäure zu.

Alte Leute:

- Über die Kinetik bei älteren Leuten liegt kein spezielles Erkenntnismaterial vor.

Kinder:

- Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Plasmaproteinbindung vermindert. Im Weiteren liegt über die Kinetik bei Kindern kein spezielles Erkenntnismaterial vor.

2.15 Präklinische Daten

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert. Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen ausser Nierenschädigungen keine weiteren Organschädigungen gezeigt.

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich auf Mutagenität und Kanzerogenität untersucht; es wurden keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potential festgestellt.

Es wurde beobachtet, dass Salicylate bei einer Reihe von Tierarten embryotoxische als auch teratogene Effekte haben (z. B. Fehlbildungen an Herz und Skelett, Gastroschisis).

Es gibt auch Berichte über Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Effekte und Beeinträchtigung der Lernfähigkeit bei den Nachkommen bei Einnahme von Salicylaten während der Trächtigkeit.

2.16 Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

(falls zutreffend): Bei Raumtemperatur (15-25 C) lagern. Das Arzneimittel ist ausserhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren.

Hinweise für die Handhabung

2.17 Zulassungsnummer

..... (Swissmedic)

2.18 Packungen

Im Falle von Acetylsalicylsäure sind für diese Rubrik weiterhin die Erläuterungen im Swissmedic Journal 5/2003, S. 407 (siehe Anhang) verbindlich, d.h.:

Kleinpackungen mit für den OTC-Gebrauch zugelassenen Indikationen (vgl. Rubrik «Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten») verbleiben unter folgenden Bedingungen:

- *Orale Formen:*
 - maximale Dosierungsstärke: 500 mg
 - maximale Einzeldosis: 1000 mg
 - maximale Tagesdosis: 3 g
 - maximale Packungsgrösse: 10 g

Wichtig:

Höhere Dosierungsstärken, höhere Einzeldosen, höhere Tagesdosen, grössere Packungen und andere Indikationen sind verschreibungspflichtig.

2.19 Zulassungsinhaberin

.....

2.20 Stand der Information

..... (Monat / Jahr)

3 Anhang: Publikation Swissmedic Journal 5/2003, S. 407

Abschluss der Gruppenrevision Analgetika

Grundsätzliches

Die IKS kündigte im IKS-Monatsbericht 12/1993 (S. 1080) die «Gruppenrevision Analgetika» an mit dem Ziel, die grosse Gruppe der Analgetika mit zum Teil seit Jahrzehnten zugelassenen Präparaten dem damaligen Stand des Wissens anzupassen und dabei folgende Schwerpunkte zu setzen:

- Überprüfung der Wirksamkeit (Pharmakokinetik), Sicherheit und Qualität
- Überprüfung von Sinn und Vorteil von fixen Kombinationspräparaten
- Festlegung von Begutachtungsgrundsätzen für Analgetika
- Aktualisierung der Arzneimittelinformation

Von der Gruppenrevision betroffen waren die Analgetika der IT-Gruppen

- 01.01.1: Antipyretische Analgetika
- 01.01.2: Kombinierte antipyretische Analgetika

Bei den betroffenen Präparaten handelte es sich vor allem um solche aus dem OTC-Bereich für das Indikationsgebiet «kurzfristige Behandlung von leichten bis mässig starken Schmerzen». In die Revision nicht eingeschlossen waren dagegen die Grippe- und Erkältungsmittel, sowie die topischen Arzneiformen und Migränemittel. Ebenfalls ausgenommen waren die für den OTC-Markt später zugelassenen und deshalb besser dokumentierten Analgetika der Abgabekategorie C mit den Wirkstoffen Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen der IT-Gruppe 07.10.1 (Einfache entzündungshemmende Mittel NSA).

Da es sich bei den Analgetika um eine sehr grosse Präparategruppe handelt und die Revision nicht gleichzeitig für alle Präparate eröffnet werden konnte, wurden vier Untergruppen gebildet und die Revision gestaffelt eröffnet. Um die zuerst revidierten Präparategruppen im Markt nicht unverhältnismässig zu benachteiligen, sicherte die IKS angemessene Übergangsfristen zu.

Diese im Laufe der Jahre 1994 bis 1997 durch die IKS gestaffelt eröffnete Gruppenrevision wird auf Ende 2003 nun definitiv durch Swissmedic abgeschlossen.

Zum besseren Verständnis nachfolgend ein kurzer Überblick über die vier Untergruppen:

Gruppenrevision Analgetika 1

Am 30. September 1994 startete die Aktion mit der Eröffnung der Gruppenrevision für die erste Untergruppe. Eingeschlossen waren Präparate mit folgenden Wirkstoffen:

| Monopräparate | Kombinationspräparate |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure (ASS) • Paracetamol • Benorilat | <ul style="list-style-type: none"> • ASS + Paracetamol • ASS + Coffein • Paracetamol + Coffein • ASS + Paracetamol + Coffein |

Gruppenrevision Analgetika 2

Am 30. September 1996 fand die Eröffnung der Revision für die zweite Untergruppe statt. Eingeschlossen waren Präparate mit folgenden Wirkstoffen:

| | |
|---|-------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure (ASS) • Paracetamol | } in Kombination mit Antacida |
|---|-------------------------------|

Gruppenrevision Analgetika 3

Am 30. September 1997 folgte die Eröffnung für die dritte Untergruppe. Betroffen waren diesmal die Mono- und Kombinationspräparate mit folgenden Wirkstoffen:

- Dextropropoxyphen
- Ethenzamid
- Phenazon
- Propyphenazon
- Salicylamid

Gruppenrevision Analgetika 4

Am 17. Dezember 1997 schliesslich wurde die Revision für die vierte Untergruppe eröffnet. Betroffen waren Präparate mit folgenden Wirkstoffen:

| Monopräparate | Kombinationspräparate |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nefopam | <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol-Kombinationspräparate, welche von den Gruppenrevisionen Analgetika 1,2,3 oder Myotonolytika bisher nicht betroffen waren |

Entscheid

Im Rahmen der Gruppenrevision wurde die Zulassung jener Präparate gelöscht, welche die Anforderungen der Gruppenrevision Analgetika nicht erfüllten. Für einige Präparate reichten die Firmen Umformulierungsgesuche ein oder verzichteten freiwillig auf den weiteren Vertrieb.

Die Revision hat zu einer Bereinigung des Analgetika-Angebotes geführt. Diverse Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen werden ab dem 1. Januar 2004 nicht mehr auf dem Markt erhältlich sein.

Nebst den durch die Revision nicht betroffenen Grippe- und Erkältungsmitteln bleiben folgende Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen ab dem 1. Januar 2004 für Analgetika der IT-Gruppen 01.01.1 (Antipyretische Analgetika) und 01.01.2 (Kombinierte antipyretische Analgetika) im OTC-Bereich weiterhin verfügbar:

| Wirkstoff | Abgabekategorie | Bedingungen |
|--------------------------|-----------------|--|
| Acetylsalicylsäure (ASS) | D | Orale Formen: – maximale Dosierungsstärke 500 mg – maximale Einzeldosis 1000 mg – maximale Tagesdosis 3 g – maximale Packungsgrösse 10 g |
| Benorilat | C | Orale Formen: – Beutel zu 1 g – 10 g pro Packung |
| Paracetamol | D | Orale Formen: – maximale Dosierungsstärke 500 mg – maximale Einzeldosis 1000 mg – maximale Tagesdosis 4 g – maximale Packungsgrösse 10 g Suppositorien: – maximale Dosierungsstärke 750 mg – maximale Einzeldosis 750 mg – maximale Tagesdosis 6 g – maximale Packungsgrösse 12 g |
| Paracetamol + Coffein | D | Verkaufsabgrenzung D für Packungen bis maximal 10 Tabletten à 500 mg Paracetamol plus 50–65 mg Coffein |

Ausführlichere Informationen zu diesen Wirkstoffen und den bei der Beurteilung der Präparate angewandten Begutachtungsgrundsätzen sind im IKS Monatsbericht 1/1997 Seiten 4 bis 6 publiziert.

Ferner stehen als Analgetika für den OTC-Bereich aus der IT-Gruppe 07.10.1 (Einfache entzündungshemmende Mittel NSA) folgende Wirkstoffe zur Verfügung:

| Wirkstoff | Abgabekategorie | Bedingungen |
|--|-----------------|---|
| Diclofenacum Kalicum | C | Orale Formen: – maximale Dosierungsstärke 12,5 mg – maximale Einzeldosis 25 mg – maximale Tagesdosis 75 mg – maximale Packungsgrösse 250 mg |
| Ibuprofenum und Salze mit Lysin oder Arginin berechnet als Ibuprofen | C | Orale Formen: – maximale Dosierungsstärke 400 mg – maximale Einzeldosis 400 mg – maximale Tagesdosis 1,2 g – maximale Packungsgrösse 4,0 g |
| Naproxenum Natricum | C | Orale Formen: – maximale Dosierungsstärke 220 mg – maximale Einzeldosis 440 mg – maximale Tagesdosis 660 mg – maximale Packungsgrösse 2,2 g |

Fazit

Die Gruppenrevision Analgetika wird mit der Publikation der letzten Löschungen und Verzichte von Zulassungen mit einer Ausverkaufsfrist bis am 31. Dezember 2003 im Swissmedic-Journal 6/2003 abgeschlossen. Dies wird per 1. Januar 2004 zu einem transparenteren Analgetika-Markt im OTC-Bereich führen. Ab diesem Zeitpunkt werden nur noch Präparate verfügbar sein, welche die im IKS Monatsbericht 1/1997

S. 4–6 publizierten sowie oben beschriebene Kriterien erfüllen. Zahlreiche Kombinationspräparate werden nicht mehr erhältlich sein. Sobald die Übergangszeit abgelaufen ist, werden wir Anfang 2004 im Swissmedic-Journal eine aktuelle Liste sämtlicher dann zugelassener Analgetika des OTC-Bereiches publizieren. Dies ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da das Zulassungsverfahren einiger angemeldeter Ersatzpräparate noch nicht abgeschlossen ist.

Änderungshistorie

| Version | Beschreibung | sig |
|---------|--|-----|
| 1.2 | Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion. | dei |
| 1.1 | Revision. Keine Anpassungen. | jst |
| 1.0 | Umsetzung HMV4 | ze |