

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1000 mg D,L-Lysinacetylsalicylat · Glycin, entsprechend 500 mg Acetylsalicylsäure.
1 ml rekonstituierte Lösung enthält 87,5 mg Acetylsalicylsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.
Die Farbe des Pulvers ist weiß.
Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von 4,5 bis 6,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Initialbehandlung des akuten Koronarsyndroms einschließlich instabiler Angina und Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Hebung bei Patienten, bei denen eine orale Anwendung aufgrund fehlender verlässlicher Absorption nicht angezeigt ist
- akute mäßig starke bis starke Schmerzen (falls eine orale Anwendung nicht angezeigt ist)
- akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura
- Fieber (wenn eine sofortige Temperatursenkung erforderlich und eine orale Anwendung nicht angezeigt ist)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Richtdosen empfohlen:

Anwendungsgebiete	Einzeldosen bei Erwachsenen Anzahl Durchstechflaschen (bzw. mg Acetylsalicylsäure) zu verabreichen als rekonstituierte filtrierte Lösung
Initialbehandlung des akuten Koronarsyndroms einschließlich instabiler Angina und Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Hebung	½ Durchstechflasche (250 mg Acetylsalicylsäure) (Von der rekonstituierten Lösung sind 2,9 ml zur Injektion zu verwenden).
Akute mäßig starke bis starke Schmerzen Fieber	1 – 2 Durchstechflaschen (500–1000 mg Acetylsalicylsäure) Bei Bedarf ist eine wiederholte Anwendung möglich; maximale Tagesdosis: 10 Durchstechflaschen (5000 mg Acetylsalicylsäure).
Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura	2 Durchstechflaschen (1000 mg Acetylsalicylsäure)

Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiet	Tagesdosen bei Kindern und Jugendlichen Rekonstituierte filtrierte Lösung in ml (bzw. mg Acetylsalicylsäure)
Fieber	0,11 - 0,29 ml/kg KG/Tag (10 - 25 mg Acetylsalicylsäure/kg KG/Tag), verteilt auf 2 - 3 Gaben im Abstand von 4 - 8 Stunden je nach individueller Dosis

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die Injektionslösung muss stets frisch hergestellt und gleich nach der Herstellung filtriert verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verabreicht werden. Auch wenn ½ Durchstechflasche für die Therapie verwendet wird, ist der gesamte Inhalt der Durchstechflasche mit dem gesamten Lösungsmittel aufzulösen, wobei für die Injektion 2,9 ml Lösung zu verwenden sind. Die Lösung ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Die Lösung wird langsam intravenös injiziert. Sie kann auch einer Kurzinfusion beigemischt (siehe Abschnitt 6.6) oder langsam in den Infusionsschlauch nahe der Kanüle einer bereits laufenden Infusion injiziert werden.

Zur Initialbehandlung des akuten Koronarsyndroms erfolgt eine einmalige intravenöse Bolusinjektion innerhalb von ca. 30 Sekunden.

Dauer der Anwendung

Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg ist nicht für eine Dauerbehandlung vorgesehen.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Salicylate 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;
- Es wurden Fälle von akuter Myokardischämie mit oder ohne Myokardinfarkt im Rahmen einer Überempfindlichkeitsreaktion (Kounis-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle eines Kounis-Syndroms während der Behandlung mit Acetylsalicylsäure ist die Gabe von Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg sofort abzubrechen;
- bei gleichzeitiger Therapie mit Antikoagulantien;
- bei gastrointestinalen Ulcera oder Blutungen in der Vorgeschichte;
- bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion;
- bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit verminderter kardiovaskulärer Durchblutung (z. B. renale Gefäßerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, Volumenverlust, größere Operationen, Sepsis oder schwere Blutungsereignisse): 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.

Bei Operationen, bei denen intraoperativ eine absolute Blutstillung erforderlich ist, sollte Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg möglichst nicht präoperativ gegeben 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 Panpharma i.v. 500 mg soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko

- Antikoagulanzen/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-Wiederaufnahme-Hemmer (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

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.

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 für Fehlbildungen nach der Einnahme von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühschwangerschaft. Es wird angenommen, dass dieses Risiko mit der Dosis und Anwendungsdauer zunimmt.

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

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

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.

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

Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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 Daten nicht abschätzbar

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Acetylsalicylsäure:

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Blutungen* (Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hautblutungen oder Blutungen des Urogenitaltraktes und schwerwiegende Blutungen wie z.B. zerebrale Blutungen)	Selten bis sehr selten

	Hämolyse und hämolytische Anämie bei Patienten mit schwerem Glukose-6- Phosphat-Dehydrogenasemangel	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen*	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel und mentale Verwirrung (können Anzeichen einer Überdosierung sein, siehe Abschnitt 4.9)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gestörtes Hörvermögen und Ohrensausen (Tinnitus) (können Anzeichen einer Überdosierung sein, siehe Abschnitt 4.9)	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Kounis-Syndrom *	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Häufig
	Gastrointestinale Entzündungen, gastrointestinale Ulcera, gastrointestinale Blutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können	Selten
	Perforation von gastrointestinalen Ulcera	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberwerte	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautreaktionen, wie Ausschlag, Urticaria, Quincke-Ödeme	Gelegentlich
	Schwere Hautreaktionen (sehr selten bis hin zu Erythema exsudativum multiforme)	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Schmerzen, Rötung)	Selten

*: zusätzliche Informationen zu diesen Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 „Angaben zu ausgewählten Nebenwirkungen“.

a) im Kontext von Überempfindlichkeitsreaktionen

b) im Kontext von Blutungen

c) im Kontext von Kounis-Syndrom

Angaben zu ausgewählten Nebenwirkungen

a) Überempfindlichkeitsreaktionen:

Bei empfindlichen Einzelpersonen kann Acetylsalicylsäure Bronchospasmen auslösen und Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen, die Haut, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt und das kardiovaskuläre System beeinträchtigen können. Die klinische Manifestation beinhaltet Symptome wie Hautausschlag, Urticaria, Quincke-Ödeme, Juckreiz, Rhinitis, verstopfte Nase, Blutdruckabfall, Atemnot und sehr selten schwere Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock. Risikofaktoren für Asthmaanfälle / Bronchospasmen sind ein bereits existierendes Asthma, Heuschnupfen, nasale Polypen oder chronische Atemwegserkrankungen.

b) Blutungen:

Aufgrund ihrer plättchenhemmenden Wirkung, kann Acetylsalicylsäure mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sein, wie z.B. perioperative Blutungen (einschließlich kleinerer

Operationen, z.B. Zahnextraktion), Hämatome, Nasenbluten, Blutungen des Urogenitaltrakts und Zahnfleischbluten mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten. Selten bis sehr selten wurde von schweren Blutungen, wie z.B. Blutungen des Gastrointestinaltrakts, zerebralen Blutungen berichtet (besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien), die in Einzelfällen möglicherweise lebensbedrohlich sein können.

c) Kounis-Syndrom:

Akute Myokardischämie mit oder ohne Myokardinfarkt als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion.

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: 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 Cyclo-Oxygenase-Enzymen, die an der Prostaglandinsynthese beteiligt sind.

Nach intravenöser Applikation einer wässrigen Lösung einer Lysin-Acetylsalicylsäure-Verbindung (Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg) ist die analgetische Wirkung wesentlich stärker als die nach oraler Gabe von Acetylsalicylsäure. Das Wirkungsspektrum entspricht jedoch qualitativ dem der Acetylsalicylsäure.

Acetylsalicylsäure hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation, da sie die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten blockiert.

In einer prospektiven, randomisierten, Verum-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie wurde bei 270 Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Änderung der Thromboxan(TxB₂)-Plasmakonzentration in Abhängigkeit von der Zeit nach intravenöser (i.v.) Einmalapplikation von 500 mg bzw. 250 mg Acetylsalicylsäure oder oraler (p.o.) Einmalgabe von 300 mg Acetylsalicylsäure untersucht (ACUTE-Studie).

Primärer Endpunkt war die Änderung der TxB₂-Plasmakonzentration 5 Minuten nach der Applikation von Acetylsalicylsäure. Von den TxB₂-Baselinewerten (Median) 1312 ng/ml, 1264 ng/ml bzw. 1398 ng/ml in der 500 mg i.v. Gruppe, 250 mg i.v. Gruppe bzw. 300 mg p.o. Gruppe sank die TxB₂-Konzentration (Median) nach 5 Minuten auf 2,1 ng/ml, 2,6 ng/ml bzw. 386 ng/ml (p=0,001 für i.v. gegen p.o.). Nach 20 Minuten (sekundärer Endpunkt) betrugen die TxB₂-Konzentrationen (Median) in den drei Gruppen 1,5 ng/ml, 1,8 ng/ml bzw. 18,4 ng/ml (p=0,001 für i.v. gegen p.o.).

Parallel zur TxB₂-Hemmung wurde die Plättchenaggregation effektiv gehemmt. Im Median betrug die Hemmung 5 Minuten nach intravenöser Gabe von Acetylsalicylsäure 77%. Nach oraler Gabe von 300 mg Acetylsalicylsäure dauerte es 20 Minuten, um einen vergleichbaren Effekt zu erreichen. In der ACUTE Studie wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Ergebnisse identifiziert.

Zusätzlich wurden zu Acetylsalicylsäure i.v. Informationen aus dem Deutschen PCI-Register analysiert. Das Deutsche PCI-Register wurde angelegt, um Folgeinformationen über hospitalisierte Patienten, die eine PCI-Behandlung bekommen, zur Verfügung zu stellen. Das Register sammelte Daten von 45.152 hospitalisierten Patienten (26.662 retrospektiv, 18.490 prospektiv), die eine PCI erhalten haben (31.314 i.v., 13.838 p.o.). Die Gesamt-In-Hospital-Mortalität bei mit Acetylsalicylsäure i.v. behandelten Patienten betrug 5,1%. Die höchste Rate wurde bei Patienten mit kardiogenem Schock beobachtet (43,1%), gefolgt von Patienten mit STEMI (ACS mit ST-Streckenhebung) (4,2%) und NSTEMI (ACS ohne ST-Streckenhebung) (2,2%).

Die In-Hospital-Mortalitäts-Raten zeigten bei Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock im Vergleich der Applikationsform (i.v. gegen p.o.) keinen signifikanten Unterschied. In der NSTEMI-ACS-Gruppe war bei Patienten, die Acetylsalicylsäure i.v. erhielten, die In-Hospital-Mortalität höher als bei Patienten, die Acetylsalicylsäure oral erhielten. Auch unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren hatte dieses Ergebnis Bestand (Mortalität (Odds-ratio mit 95% Konfidenzintervall) bei intravenöser im Vergleich zu oraler Einnahme: Patienten mit kardiovaskulärem Schock: 1,18 (0,87 – 1,60), STEMI: 1,25 (0,99 – 1,57), NSTEMI-ACS: 1,56 (1,29 – 1,90), NSTEMI 1,30 (1,02 – 1,66)). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für eine Therapie mit Acetylsalicylsäure 250 mg i.v. ist derzeit unklar. Die überwiegende Anzahl an i.v. behandelten Patienten erhielt eine Dosis von 500 mg. Eine ungleiche Verteilung von Risikofaktoren und Faktoren, die im Register nicht erfasst wurden, können das Ergebnis maßgeblich beeinflusst haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe von Acetylsalicylsäure erfolgt durch die hohe Invasionsgeschwindigkeit in das Gewebe ein schneller Wirkungseintritt.

Acetylsalicylsäure wird rasch in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Nach Injektion von 1 Durchstechflasche Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg (entsprechend 500 mg Acetylsalicylsäure) werden die maximalen Plasmaspiegel von Salicylsäure nach ca. 30 Minuten 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 Salicylsäure, Salicylphenolglucuronid, Salicylacylglucuronid, Gentisinsäure 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 Stunden, während sie nach hohen Dosen bis zu etwa 15 Stunden beträgt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden überwiegend über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Acetylsalicylsäure ist gut dokumentiert.

Salicylate haben in tierexperimentellen Untersuchungen außer Nierenschäden bei hohen Dosierungen keine weiteren Organschädigungen gezeigt.

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 (z. B. kardiale Missbildungen, skelettale Missbildungen und Bauchwanddefekte).

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

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Haltbarkeit nach Rekonstitution/Verdünnung

Die gebrauchsfertige Lösung kann für 2 Stunden bei 25 °C gelagert werden.

Aus mikrobiologischen Aspekten ist eine sofortige Verwendung des rekonstituierten Arzneimittels zu empfehlen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver

8 ml Typ 3 Klarglas-Durchstechflaschen mit Bromobutyl-Stopfen, Aluminium-Bördelkappe und Plastik-Schutzkappe

Lösungsmittel

5 ml Typ 1 Klarglas-Ampullen

Packungsgrößen

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 1 g Pulver und 5 Ampullen zu 5 ml Lösungsmittel.

Packung (gebündelt) mit 20 (4x5) Durchstechflaschen zu 1 g Pulver und 20 (4x5) Ampullen zu 5 ml Lösungsmittel.

Klinikpackung (gebündelt) mit 25 (5x5) Durchstechflaschen zu 1 g Pulver und 25 (5x5) Ampullen zu 5 ml Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Bitte das Produkt unmittelbar nach Zugabe des Lösungsmittels bis zur vollständigen Auflösung des Pulvers schütteln.

Die Injektionslösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel untersucht werden. Es darf nur eine klare, partikelfreie Lösung angewendet werden.

Verwenden Sie als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme einen 5 µm Filter, um das rekonstituierte Produkt **vor oder bei der Anwendung** gemäß Herstellerangaben **zu filtrieren**,

Für die folgenden Infusionslösungen wurde Kompatibilität mit Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg nachgewiesen

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%),
- Glucose 50 mg/ml (5%),
- Glucose 100 mg/ml (10%),
- Ringer-Lösung,
- Ringer-Lactat-Lösung.

Wird das Arzneimittel einer Kurzinfusion beigemischt, soll eine Durchstechflasche Acetylsalicylsäure Panpharma i.v. 500 mg auf nicht mehr als 250 ml Lösung zur Infusion hinzugefügt werden. Die rekonstituierte Lösung ist nur für den einmaligen Gebrauch und nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PANMEDICA S.A.S
406 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankreich

Mitvertrieb

PANPHARMA GmbH
Bunsenstraße 4
22946 Tritttau
Deutschland

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: 0214/30 - 5 13 48
Fax: 0214/2605 - 5 16 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

54243.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 06. Juli 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 30. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig