

Aspirin

M

Bayer

Dragerad tablett 500 mg

(Tillhandahålls ej) (Vita till benvita, runda bikonvexa, dragerade tabletter 12 mm präglade med "BA 500" på ena sidan och "BAYER" på den andra sidan.)

Analgetikum, antipyretikum och antiflogistikum

Aktiv substans:

Acetylsalicylsyra

ATC-kod:

N02BA01

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-01

Indikationer

Huvudvärk, menstruationssmärter, tandvärk, led- och muskelsmärter, feber vid infektions- och förkylningssjukdomar.

Till barn med feber som ej svarat på gängse behandling.
Administreras endast efter kontakt med läkare.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot acetylsalicylsyra, andra salicylater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- På grund av korsreaktion skall preparatet ej ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.
- Hemofili.
- Hemorragisk diates.
- Trombocytopeni.
- Aktivt ulcus ventriculi och duodeni.
- Levercirrhos.
- Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/min).
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Vuxna och ungdomar över 14 år:

1-2 tabletter upp till 3 gånger dagligen med minst 4 timmars intervall. En maximal daglig dos på 3 g får inte överskridas.

Pediatrisk population:

10-14 år (30-50 kg): 1 tablett (500 mg) 1-3 gånger dagligen med minst 4 timmars intervall högst 2-3 dagar i följd. En maximal daglig dos på 1500 mg får inte överskridas.

I allmänhet är den rekommenderade dagliga dosen av acetylsalicylsyra hos barn ca 60 mg/kg givet som 4-6 uppdelade doser, t ex ca 15 mg/kg varje 6 timme eller 10 mg/kg varje 4 timme.

Ska inte användas av barn under 10 år.

Administreringssätt

Oral administrering. Aspirin dragerade tabletter ska sväljas med en riklig mängd vatten.

Varningar och försiktighet

Acetylsalicylsyra används i följande fall först efter noggrann bedömning av risker och fördelar:

- Vid samtidig antikoagulationsbehandling.
- Vid behandling av patienter med gastrointestinala sjukdomar eller de som tidigare har haft gastrointestinala sjukdomar.
- Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njur- eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas.
- Personer under 18 år uppmanas att ej använda Aspirin vid virala infektioner med feber utan att först ha kontaktat läkare (användning av acetylsalicylsyra har förknippats med Reyes syndrom, en ovanlig encefalopati). (se avsnitt Biverkningar).
- Till patienter som har riskfaktorer som astma, hösnuva, näspolyper eller kronisk lungsjukdom. Acetylsalicylsyra kan

utlösa bronkospasm och framkalla astmaattacker eller andra överkänslighetsreaktioner (t.ex. Quinckes ödem eller urtikaria). Detta gäller även patienter som uppvisar allergiska reaktioner (t.ex. hudreaktioner, klåda, urtikaria) mot andra ämnen (se avsnitt Kontraindikationer).

- Acetylsalicylsyra har en hämmande effekt på trombocyttaggregationen som varar i flera dagar efter administrering och kan därför öka risken för blödning under och efter kirurgiska ingrepp, även mindre kirurgiska ingrepp som tandextraktioner.
- Låga doser av acetylsalicylsyra kan minska utsöndringen av urinsyra. Detta kan utlösa giktanfall hos predisponerade patienter.
- Hos patienter som lider av svår glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) brist, kan acetylsalicylsyra framkalla hemolys eller hemolytisk anemi. Faktorer som t.ex. kan öka risken för hemolys är hög dosering, feber eller akuta infektioner.
- Aspirin kan öka risken för gastrointestinala blödningar vid samtidigt intag av alkohol.
- Vid långvarig användning (>3 månader) av analgetika kan huvudvärken bli värre och mer frekvent (MOH, medication-overuse headache). Om detta tillstånd uppstår eller misstänks, ska läkare kontaktas för att seponera analgetikabehandlingen. MOH bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av smärtstillande medel.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3 mmol (72 mg) natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dragerad tablett, motsvarande 5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antikoagulantia, Trombolytika/Övriga hämmare av trombocytaggregationen:

Salicylater hämmar trombocytfunktionen och förstärker därför antikoagulantias effekt. På grund av ökad blödningsrisk bör försiktighet iakttas vid kombinationsbehandling. Monitorering av koagulationen rekommenderas.

Ciklosporin, takrolimus:

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när NSAIDs och något av dessa läkemedel kombineras.

Diuretika och antihypertensiva (ACE-hämmare, alfa-blockerare, beta-blockerare):

NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Som för andra NSAID kan risken för akut njurinsufficiens öka när ACE-hämmare kombineras med acetylsalicylsyra.

Kortikosteroider och andra icke-steroida antiinflammatoriska medel, NSAID:

Kombinationen av acetylsalicylsyra och kortikosteroider eller andra NSAID kan ge en ökad risk för gastrointestinal blödning.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

Kombinationen kan ge en ökad risk för övre gastrointestinal blödning p g a möjlig synergistisk effekt.

Medel som ökar utsöndringen av urinsyra (t ex probenecid):

Salicylater motverkar effekten av probenecid och kombinationen bör därför undvikas.

Farmakokinetiska interaktioner

Metotrexat:

Acetylsalicylsyra och andra NSAIDs hämmar den tubulära sekretion en av metotrexat. Kombination ger därför ökade plasmakoncentrationer av metotrexat. Detta ökar risken för biverkningar av metotrexat vilket är särskilt allvarligt vid höga (onkologiska) doser. Kombination med hög dos metotrexat (15 mg/vecka eller mer) bör därför undvikas. Studier av acetylsalicylsyra och en låg dos metotrexat visar att ASA kraftigt ökar halterna av den potentiellt cytotoxiska metaboliten 7-OH-metotrexat i plasma.

Digoxin och litium:

Acetylsalicylsyra hämmar den renala utsöndringen av digoxin och litium, med förhöjda plasmakoncentrationer av medlen som följd. Plasmakoncentrationsbestämning av digoxin respektive litium rekommenderas vid in- och utsättning av acetylsalicylsyra. En dosjustering kan krävas.

Valproinsyra:

Acetylsalicylsyra har rapporterats minska bindningen av valproat till serumalbumin och därigenom öka dess fria plasma koncentrationsnivåer vid steady state.

Fenytoin:

Salicylat minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Detta kan ge sänkta halter av totalt fenytoin i plasma men en ökning av den fria fraktionen fenytoin. Den obundna plasma koncentrationen, och därmed den terapeutiska effekten förefaller dock inte påverkas signifikant.

Antidiabetika (t ex insulin och sulfonureider):

Salicylika anses kunna potentiera den hypoglukemiska effekten av sulfonureidpreparat. En rad fallrapporter talar härför. Mekanismen är oklar men kan innefatta en minskad binding av sulfonureiderna till serumalbumin. I motsats till detta har den totala serumkoncentrationen av glibenklamid observerats minska och orala clearance öka vid samtidig administrering av acetylsalicylsyra .

Nikotinsyra:

Vid tillförsel av acetylsalicylsyra (1 g) steg plasmanivåerna av nikotinsyra kraftigt i en experimentell studie.

Acetazolamid:

Höga doser av acetylsalicylsyra kan intensifiera effekten av acetazolamid. Acetazolamid bör därför undvikas eller dosjusteras.

Graviditet

Låga doser (upp till 100 mg/dag):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag vid vissa obstetriska tillstånd, vilka kräver särskild uppföljning, förefaller säkra.

Doser om 100 – 500 mg/dag:

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet från doser mellan 100 mg/dag och 500 mg/dag. Således gäller rekommendationen nedan också för detta dosintervall.

Doser om 500 mg/dag och högre:

Hämning av prostaglandinsyntes kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt risk för hjärtmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster, samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av acetylsalicylsyra orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall

acetylsalicylsyra därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av en kvinna som försöker bli gravid eller används under den första och andra trimestern av graviditeten ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig **konstriktion**/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Nedsatt njurfunktion (**se ovan**)

Modern och fostret kan vid graviditetens slut utsättas för:

- Ökad blödningstid, beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att acetylsalicylsyra i doser högre än 100 mg/dag är kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Acetylsalicylsyra passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Fertilitet

Behandling med acetylsalicylsyra kan leda till nedsatt fertilitet hos kvinnor och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av läkemedel bör övervägas hos kvinnor som har svårt för att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning.

Tillgängliga publicerade data är begränsade, studier på människa visar ingen konsekvent effekt av acetylsalicylsyra på fertilitet. Djurstudier har inte heller visat på några konklusiva bevis gällande fertilitet.

Trafik

Aspirin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Mer än 10 % av de behandlade patienterna upplever biverkningar. Den vanligaste biverkningen är magtarmsbesvär, till exempel värk i magen och halsbränna. Biverkningarna är i allmänhet relaterade till dosen och behandlingstiden.

Undersökningar Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Förlängd blödningstid, hämning av trombocytfunktionen.
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Ockult blödning.
Sällsynta ($> 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Förhöjda nivåer av transaminas och alkalisk fosfatas.
Blodet och lymfsystemet Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Ökad blödningstendens.
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Anemi (hemorragisk järnbrist) efter långvarig behandling, hemolys och hemolytisk anemi vid

Mycket sällsynta (<1/10 000)	medfödd glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist. Hypoprotrombinemi efter höga doser, trombocytopeni, neutropeni, eosinofili, agranulocytos och aplastisk anemi.
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Huvudvärk. Dåsighet, yrsel. Intracerebral blödning.
Öron och balansorgan Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Svindel, tinnitus. Dosrelaterad reversibel hörsselförlust.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynt (<1/10 000)	Bronkialspasm hos astmatiska patienter. Dyspné, astma. Aspirinexacerberad respiratorisk sjukdom.

Magtarmkanalen Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)	Magvärk, eruktation, halsbränna. Erytem och erosion i övre delen av magtarmkanalen, illamående, dyspepsi, kräkning, diarré. Sår och blödning i övre delen av magtarmkanalen, hematemes, melena. Allvarlig blödning från övre delen av magtarmkanalen, perforation, allvarlig gastrointestinal blödning. Stomatit, esofagit, sår i nedre delen av magtarmkanalen, strikturer, kolit, förvärrande av inflammatoriska tarmsjukdomar.
Njurar och urinvägar Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Njurfunktionsrubbningsar. Akut njursvikt.
Hud och subkutan vävnad Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Nässelutslag. Hudutslag, tendens till svettning.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Allvarliga hudreaktioner (angioödem ¹), allergisk vaskulit.
Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)	Purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom).
Metabolism och nutrition Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Hypoglykemi.
Infektioner och infestationer Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Rinit, nästäppa.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Trötthet.
Immunsystemet Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Anafylaktiska reaktioner.
Lever och gallvägar Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)	Dosrelaterad lindrig, reversibel toxisk hepatit i samband med olika virussjukdomar (influenza A och B samt varicella). Salicylater kan ha betydelse för patogenesen för Reyes syndrom hos barn.
Psykiska störningar	

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Sömnlöshet.
--	-------------

¹ Angioödem förekommer mera frekvent hos allergiska patienter

Personer med känd allergi eller astma löper ökad risk för överkänslighetsreaktioner. Mindre blodförluster kan i enstaka fall leda till anemi.

Reversibel hepatotoxicitet är vanlig vid höga doser hos patienter vid reumatoid artrit. Denna effekt beror på plasma salicylatkoncentrationen, bakomliggande sjukdom och leverfunktion.

Yrsel och öronsusningar kan vara symtom på överdosering, speciellt hos barn och äldre.

Acetylsalicylsyra ökar risken för Reyes syndrom hos barn och ungdom i samband med viroser, framför allt vattkoppor och influensa. Reyes syndrom är sällsynt. Symtomen utgörs av tecken på hjärnödem och leverpåverkan, ibland med hypoglykemi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet:

Barn under 3 år är speciellt känsliga. 150 mg/kg ger lindrig, 150-300 mg/kg lindrig-måttlig, mer än 300 mg/kg allvarlig och mer än 500 mg/kg mycket allvarlig (eventuell letal) intoxication. Salicylatnivån i blod är värdefull för bedömningen men måste alltid relateras till tidsfaktor och klinisk bild. (Över 2,5 mmol/l kan innebära lindrig, 3,5-4,5 mmol/l måttlig, 4,5-6,0 mmol/l allvarlig och >6,0 mmol/l mycket allvarlig intoxication; observera att detta gäller ungefärliga initiala värden, senare kan relativt lågt salicylatvärde föreligga vid grav intoxication.) 0,9-5 g till 3 mån-3-åringar gav måttlig-allvarlig intoxication, 10-25 g till 14-15-åringar gav efter ventrikeltömning lindrig-måttlig intoxication. Svåra överkänslighetsreaktioner kan förekomma speciellt hos barn under första levnadshalvåret. Vid överdosering av preparat som upplöses först i tarmen utvecklas förgiftningssymtom med fördröjning och S-salicylatnivån är i tidigt skede missvisande låg. Vid passagesvårigheter magsäck-tarm kan terapeutiska doser av sådana preparat också resultera i ansamling av tabletter i ventrikeln och så småningom utveckling av förgiftning. Förgiftning kan även uppkomma genom hudabsorption efter upprepade administrering (psoriasis- och iktyospatienter).

Symtom:

Eventuellt några timmars latenstid. Yrsel, tinnitus, hörselnedsättning, oro, irritation, hallucinos, tremor, asterixis. Hyperventilation, törst, hudrodnad, svettningar. I svåra fall medvetslöshet, kramper, hypertermi. Illamående, kräkningar, buksmärtor. Respiratorisk alkalos initialt hos vuxna. Metabolisk acidosis hos småbarn och alltid vid kraftig exposition hos både vuxna och barn (uttalad acidosis anger allvarlig förgiftning). Hyperglykemi

eller hypoglykemi (framförallt hos småbarn). Hypokalemi, dehydrering, ammoniakstegring. Oliguri. Koagulationsrubbningar. Leverpåverkan. I svåra fall risk för lungödem av ickekardiell natur samt rhabdomyolys och njursvikt, ev ARDS samt arytmier och hjärtsvikt.

Behandling:

Om befogat ventrikelsköljning. Kol i upprepade doser, (förkortar halveringstiden avsevärt). S-salicylat bör bestämmas. Rehydrering, korrektion av metabolisk acidosis och eventuellt elektrolyt-rubbningar. Omeprazol för att skydda magslemhinnan. Antiemetikum tex ondansetron vid behov (för att kunna ge kol upprepat vid frekventa kräkningar). Alkalisering av urinen med natriumbikarbonat (natriumvätekarbonat) i.v. för påskyndad elimination. Tillför glukos. Följ koagulationsstatus. K-vitamin ges vid massiv förgiftning eller koagulationsrubbning. Vid blödningskomplikation ges trombocyt koncentrat och/eller färskfrusen plasma. Vid otillräcklig effekt ges fibrinolyshämmare i samråd med koagulationsexpert. Respiratorbehandling vid medvetslöshet eller kraftig allmänpåverkan. Vid svår förgiftning (högt salicylatvärde eller måttligt värde i kombination med uttalad acidosis och CNS-påverkan) samt vid njursvikt bör dessutom hemodialys övervägas. Symtomatisk terapi (avseende t ex hypertermi, hjärnödem, lungödem).

Farmakodynamik

Acetylsalicylsyra hör till gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel med analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt.

Mekanismen baseras på irreversibel inhibering av cyklo-oxygenas enzymer involverade i prostaglandinsyntesen. Den antipyretiska effekten uppnås genom påverkan av temperaturreglerande centra i CNS genom att hämma syntesen av prostaglandiner som förmedlar förhöjning av kroppstemperaturen. Värmeavgivningen ökas också genom perifer vasodilatation.

Kliniska studier med acetylsalicylsyra i orala doser om 0,3 till 1,0 g har visat effekt på lindring av smärta, såsom spänningshuvudvärk, migrän, tandvärk, primär dysmenorré, halsont, led- och muskelvärk, och feber vid förkylningssjukdomar eller influensa, för att reducera temperaturen.

Aspirin dragerade tablett absorberas snabbt och ger därmed en snabb effekt. Effekten insätter i regel inom 15-20 minuter. Adekvat smärtlindring uppnås efter ca 50 minuter och varar ca 4-6 timmar.

Acetylsalicylsyrans antiinflammatoriska effekt hänger samman med förmågan att blockera syntesen av prostaglandiner, vilket påverkar deras gastroprotektiva effekt negativt. Acetylsalicylsyra har dessutom en viss lokalirriterande effekt på magslemhinnan. Trombocyttaggregationen hämmas genom att blockera tromboxan A₂ syntes i trombocyter och ger ökad blödningsrisk. Även den renala prostacyklinsyntesen hämmas. Hos patienter med normal njurfunktion har denna effekt ingen betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmande prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt. Se Kontraindikationer samt Varningar och försiktighet.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering är den gastrointestinala absorptionen av acetylsalicylsyra från den dragerade tabletten snabb och fullständig. Acetylsalicylsyra omvandlas till sin aktiva huvudmetabolit salicylsyra under och efter absorptionen. För Aspirin 500 mg dragerade tabletter är medelvärdet för maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) 13,9 µg/ml för acetylsalicylsyra, och mediantiden för maximal plasmakoncentration ($T_{\max}$) nås inom 18 minuter. Medelvärdet för den totala exponeringen av acetylsalicylsyra (area under kurvan (AUC)) är 6,9 µg x timme/ml. För salicylsyra är medelvärdet för $C_{\max}$ 31,8 µg/ml, mediantiden $T_{\max}$ är 45 minuter och medelvärdet för AUC är 179 µg x timme/ml. För Aspirin 500 mg dragerade tabletter kan den första plasmakoncentrationen (0,56 µg/ml ± 0,447 µg/ml (mean SD)) mätas redan inom 5 minuter efter administrering.

Distribution

Både acetylsalicylsyra och salicylsyra binds i stor utsträckning till plasmaproteiner och distribueras snabbt i hela kroppen. Efter administration av höga doser är acetylsalicylsyra detekterbart i cerebral-, spinal- och synovialvätska. Salicylsyra passerar över i bröstmjölk och passerar placenta. Plasmaproteinbindningsgraden för salicylsyra är 66-98% och koncentrationsberoende.

Metabolism

Acetylsalicylsyra omvandlas till sin huvudmetabolit salicylsyra. Acetylgruppen hydrolysernas redan under absorptionen i tarmväggen, men huvudsakligen sker denna process i levern. Dess metaboliter är salicylurinsyra, salicylsyra fenolglukuronid, salicylacyl glukuronid, gentisinsyra, och gentisursyra.

Eliminering

Eliminationen av salicylsyra är dosberoende eftersom metabolismen begränsas av leverenzymernas kapacitet. Halveringstiden varierar därför från 2 till 3 timmar efter låga doser upp till ca 15 timmar vid höga doser. Vid upprepad dosering oftare än var 8:e timma sker ackumulering. Alkalisk urin ger kortare halveringstid.

Acetylsalicylsyra utsöndras huvudsakligen via njurarna och då som fritt eller konjugerat salicylat.

Prekliniska uppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för acetylsalicylsyra är väl dokumenterad.

I djurstudier orsakade salicylater njurskador vid höga doser men inga andra organiska skador. Acetylsalicylsyra har studerats *in vitro* och *in vivo* för mutagenicitet, men inga relevanta tecken på någon mutagen potential hittades. Detsamma gäller karcinogenicitetsstudier.

Salicylater har uppvisat teratogena effekter i djurstudier för ett antal olika arter. Störningar i implantationen, embryotoxiska och fetotoxiska effekter och försämrad inlärningsförmåga hos avkomman efter prenatal exponering har beskrivits.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 dragerad tablett innehåller: acetylsalicylsyra 500 mg.

Hjälpämne med känd effekt: 1 tablett innehåller 3 mmol (72 mg) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal silikondioxid

Vattenfri natriumkarbonat

Karnaubawax

Hypromellos

Zinkstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Acetylsalicylsyra

Miljörisk: Användning av acetylsalicylsyra har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Acetylsalicylsyra bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Acetylsalicylsyra har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 11 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 80 016.0202 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA/LIF).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default (Reference 1))

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default (Reference 1))

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (green alga, *Desmodesmus subspicatus*):

NOEC/72 hours (growth rate) 14700 $\mu\text{g/L}$,

$E_r C_{50}$ 72 hours (growth rate) >48 600 $\mu\text{g/L}$. Guideline OECD 201) (Reference 2)

Crustacean (waterflea *Daphnia magna*):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) $\geq 1000 \mu\text{g/L}$. Guideline OECD 211) (Reference 3)

Fish (Zebrafish, *Danio rerio*)

Chronic toxicity

NOEC 30 days (growth) = 283 $\mu\text{g/L}$. Guideline OECD 210) (Reference 4)

Other toxicity

NOEC 30 minutes (respiration inhibition) > 100 000 µg/L. Guideline OECD 209) (Reference 5)

The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (NOEC) of the most sensitive taxonomic group considering an appropriate assessment factor (AF). The most sensitive taxonomic group were fish, and the lowest effect level was reported as NOEC = 283 µg/L. The regulatory default standard AF of 10 was used, which is applicable when there are chronic aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).
$$\text{PNEC} = 283 \text{ µg/L} / 10 = 28.3 \text{ µg/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with $11 \text{ µg/L} / 28.3 \text{ µg/L} = 0.39$. Justification of chosen environmental phrase:

A risk quotient between 0.1 and 1 qualifies for the phrase "*Use of acetylsalicylic acid has been considered to result in low environmental risk.*"

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Biodegradation of acetylsalicylic acid was assessed in a manometric respiration study. The test item concentration was 200 mg/L (ThOD). The study reported 69.6% biodegradation after 10 days and 83.3 % after 28 days, fulfilling the 10-day window criterion and is therefore considered readily biodegradable.

Guideline OECD 301F (Reference 6)

Justification of the chosen degradation phrase: Acetylsalicylic acid is readily biodegradable, which qualifies for the phrase:

Acetylsalicylic acid is degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

A study on the n-octanol/water partition coefficient was conducted. The log D_{OW} reported with - 1.62 at pH 7 . Guideline OECD 107 (Reference 7)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the log D_{OW} was < 4 acetylsalicylic acid is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase *Acetylsalicylic acid has a low potential for bioaccumulation.*

Excretion (metabolism)

In human body acetylsalicylic acid is deacetylated to salicylic acid and then further metabolized. It is predominantly excreted via urine as salicylic acid and subsequent salicylate metabolites salicyluric acid (glycine conjugate), salicyl phenolic glucuronide, salicyl acyl glucuronide, gentisic acid (oxidation product), gentisuric acid (glycine conjugate) and to a lesser extent in the unmetabolized form as parent compound (Reference 8). However, the acetylsalicylic acid metabolism in humans and therefore the proportions of the excreted urine metabolites significantly vary inter-individually depending on urine pH, sex, ethnicity, and variants in metabolizing enzymes (Reference 9).

References

(1) Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.

- (2) Growth inhibition test of BAY e4465 (Acetylsalicylic acid) with *Desmodesmus subspicatus*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering AG, study no. T100981-9, report no. PH-38090
- (3) Reproduction study of BAY e4465 (Acetylsalicylic acid) in *Daphnia magna*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering AG Study no. T100979-6, report no. PH-38263
- (4) ASS 180/840 KG Early-life-stage test with Zebrafish (*Danio rerio*) under Flow-Through Conditions). Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering AG Study no. T100876-2, report no. R-9373
- (5) Respiration inhibition test with BAY e4465 (Acetylsalicylic acid) on activated sludge microorganisms. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no T101029-3, report no. PH-3898
- (6) Study on the biodegradability of BAY e4465 (Acetylsalicylic acid) in the manometric respiration test. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no T101073-2, report no. PH-37791
- (7) BAY e 4465: Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) by the shake-flask method at different pH values. Nonclinical Drug Safety, Bayer Pharma AG, study no T101857-2, report no. R-9744
- (8) Jjemba PK. Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2006; 63(1): 113-130.
- (9) Navarro SL, Saracino MR, Makar KW, Sushma TS, Li L, Zheng Y, Levy L, Schwarz Y, Bigler J, Potter JD, Lampe JW. Determinants of aspirin metabolism in healthy men and women: effects of dietary inducers of UDP-glucuronosyltransferases. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2011; 4(2): 110-118.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Information om förpackningar saknas för denna produkt