

Tiplo Citrus

Orifarm Generics AB

Brustablett 500 mg/50 mg

(Vit till benvit runda, plana brustabletter med ojämn fördelade gula prickar (diameter 20 mm, tjocklek 5,2 mm))

Lätta analgetika och antipyretika

Aktiva substanser:

Acetylsalicylsyra

Koffein

ATC-kod:

N02BA51

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2018-03-12.

Indikationer

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

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

- På grund av korsreaktion ska preparatet ej ges till patienter som fått symtom på astma, andningssvårigheter, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.
- Hemofili.
- Trombocytopeni.
- Aktivt ulcus ventriculi och duodeni.
- Levercirrhos.
- Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/min).
- Doser > 100 mg/dag under tredje trimestern av graviditeten.

Dosering

Dosering

Pediatrik population

Tiplo Citrus ska inte användas av barn under 14 år.

Vuxna och ungdomar över 14 år:

1-2 brustabletter 1-3 gånger per dygn.

Administreringsätt

Brustabletten ska lösas upp i ett ½ glas vatten.

Varningar och försiktighet

- Vid antikoagulationsbehandling.
- Tiplo Citrus Brustabletter innehåller natrium. Detta bör beaktas vid hypertoni, hjärt- och njurinsufficiens.
- Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njursjukdom eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas.
- Vid behandling av personer med astma.
- Personer med tidigare ulcusanamnes eller med känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra, ibuprofen eller andra antiinflammatoriska medel.
- Personer under 18 år uppmanas att ej intaga Tiplo Citrus vid feber utan att först ha kontaktat läkare p.g.a. att användningen av acetylsalicylsyra förknippats med Reyes syndrom, en ovanlig encefalopati.

Tiplo Citrus är avsett för tillfälliga besvär.

Varje Brustablett innehåller ca 15 mmol natrium varför dessa ej bör användas av patienter som ordinerats saltinskränkning i kosten.

Tiplo Citrus kan på grund av koffeininnehållet försvåra insomnandet om den tas nära sänggåendet.

Tiplo Citrus innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel;

fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Tiplo Citrus kan öka risken för gastrointestinala blödningar vid samtidigt intag av alkohol.

Användning av Tiplo Citrus kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättande av dessa typer av läkemedel.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antikoagulantia, Trombolytika/Övriga hämmare av trombocyttaggregationen:

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

Acetazolamid:

Acetylsalicylsyra vid höga doser kan intensifiera effekten av acetazolamid. Acetazolamid bör därför undvikas eller dosjusteras.

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:

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.

Medel som ökar utsöndringen av urinsyra:

Salicylater motverkar effekten av probenecid och kombinationen bör därför undvikas.

Adenosin:

Metylxantiner är adenosinantagonister, varför pågående behandling med sådana medel förväntas öka den effektiva dosen av adenosin. Kombinationen bör därför undvikas.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

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

Farmakokinetiska interaktioner

Metotrexat:

Acetylsalicylsyra och andra NSAIDs hämmar den tubulära sekretionen 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 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 serum albumin och därigenom öka dess fria plasma koncentrationer 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.

Sulfonureider:

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

Nikotinsyra:

Vid tillförel av acetylsalicylsyra (1 g) steg plasmanivåerna av nikotinsyra kraftigt i en experimentell studie. Mekanismen innefattar sannolikt kompetitiv hämning av glycykonjugeringen av nikotinsyra.

Ciprofloxacin:

Metabolismen av koffein hämmas av ciprofloxacin med upp till fördubblade plasmahalter som följd.

Fenylpropanolamin:

Vid kombinationsbehandling med fenylpropanolamin ökar plasma-koncentrationen av koffein 4-faldigt jämfört med monoterapi. Additiva CNS-biverkningar kan utlösas. Ett fall av manisk psykos har satts i samband med kombinationen kaffe (motsvarande ca 1 g koffein per dag) och fenylpropanolamin (150 mg). Det har vidare rapporterats att kombinationen utlöser en högre blodtrycksstegring än varje medel för sig.

Fluvoxamin:

Fluvoxamin är en potent hämmare *in vitro* av CYP 1 A2 som katalyserar metabolismen av koffein. Experimentella studier på friska försökspersoner visar att fluvoxamin minskar clearance av koffein från 107 till 21 ml/min. Detta innebär risk för koffeinintoxikation vid samtidig administrering av medlen.

Norfloxacin:

Studier med perfloxacin talar för att dess huvudmetabolit norfloxacin kan minska clearance av koffein 2-faldigt.

Karbamazepin:

Karbamazepin inducerar metabolismen av koffein på barn.

Klozapin:

Plasmakoncentrationerna av klozapin påverkas av koffein-intaget. De sjunker med nära 50% om patienterna får koffeinfri diet under 5 dagar. Koncentrationerna stiger till utgångsvärdena när patienterna återgår till normal koffeinkonsumtion. Mekanismen är sannolikt att koffein hämmar den CYP 1A2-medierade metabolismen av klozapin.

Litium:

Koffein ökar clearance av litium. Omvänt har nyligen i en patientstudie visats att minskad konsumtion av koffein (via dieten) leder till drygt 20%-ig ökning av litiumhalten i plasma. Brusande acetylsalicylsyrapreparat kan ge en förhöjning av urinens pH, vilket kan förändra utsöndringen av framför allt sura läkemedel.

Graviditet

Kategori C.

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. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska acetylsalicylsyra användas endast då det är absolut nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av en kvinna som försöker bli gravid eller ges under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

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

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

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

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

Amning

Grupp II.

Acetylsalicylsyra och koffein passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Kortvarigt bruk med terapeutiska doser kräver inte avbrott av amning eftersom inga biverkningar för ammande barn har rapporterats. Vid långvarigt bruk och/eller behandling med höga doser ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Behandling med acetylsalicylsyra kan leda till nedsatt fertiliteten 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.

Trafik

Vid behandling med Tiplo Citrus kan biverkningar som yrsel och trötthet förekomma. Detta är mindre vanligt, men bör beaktas vid tillfällen då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

Biverkningar

I tabellen nedan är alla biverkningar klassificerade efter organsystem och frekvens.

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Acetylsalicylsyra

Den vanligaste biverkan med Tiplo Citrus är dosberoende gastrointestinala besvär. Biverkningar uppträder i en frekvens av ca 5%.

Frekvensen av biverkningar är beroende av dosstorlek och behandlingsperiodens längd. Den ökade blödningsbenägenheten, speciellt från mag-tarmkanalen, kan vara icke-symtomgivande.

| Frekvens Organklass | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) |
|----------------------------|--|--|--|
| Blodet och lymfsystemet | Ökad blödningsbenäg enhet. | | Trombocytopeni , hemolys vid ärftlig glukos-6-fosfat- dehydrogenasbr ist. |
| Immunsystemet | | Allergiska reaktioner (urtikaria, rinit och astma). | |

| Frekvens Organklass | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) |
|--|--|--|---|
| Öron och balansorgan | | Öronsusningar. | |
| Magtarmkanalen | Dyspepsi, halsbränna, illamående. | Magsår och magblödning vid regelbunden användning. | Svår gastrointestinal blödning |
| Lever och gallvägar | | | Transaminasste-gring. |
| Hud och subkutan vävnad | | Svettning. | Svåra hudreaktioner. |
| Njurar och urinvägar | | | Njurfunktions-störningar. |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället | | Trötthet. Yrsel. | |

Personer med känd allergi eller astma löper ökad risk för överkänslighetsreaktion.

Vid hög dosering kan CNS-medierade biverkningar uppkomma.

Mindre blodförluster som i enstaka fall leder till anemi.

Pediatriisk population

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

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

Koffein

Biverkningar, som till viss del är dosberoende, kan uppkomma med en frekvens av ca 25% vid regelbunden användning.

| Frekvens Organklass | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Psykiska störningar | Oro, sömnlöshet |
| Centrala och perifera nervsystemet | Tremor |
| Hjärtat | Takykardi |

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Acetylsalicylsyra

Toxicitet: Barn under 3 år är speciellt känsliga. 150 mg/kg ger lindrig intoxikation. 150-300 mg/kg lindrig-måttlig, mer än 300 mg/kg allvarlig och mer än 500 mg/kg mycket allvarlig (ev. letal) intoxikation. 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 intoxikation; obs att detta gäller ungefärliga initiala värden, senare kan rel. lågt salicylatvärde föreligga vid grav intoxikation.) 0,9-5 g till 3 mån-3-åringar gav måttlig-allvarlig intoxikation, 10-25 g till 14-15-åringar gav efter ventrikeltömning lindrig-måttlig intoxikation. Svåra överkänslighets-reaktioner 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: Ev 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 (ffa. hos småbarn). Hypokalemi, dehydrering, ammoniakstegring. Oliguri. Koagulationsrubbningar.

Leverpåverkan. I svåra fall risk för lungödem av icke-kardiell 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 ev elektrolyt-rubbningar. Omeprazol för att skydda magslemhinnan. Antiemetikum t ex ondansetron vb (för att kunna ge kol upprepat vid frekventa kräkningar). Alkalisering av urinen med natriumbikarbonat (natriumvätekarbonat) iv 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).

Koffein

Toxicitet: Toxisk dos 20 mg/kg, letal dos 150-200 mg/kg. 3,2 g iv och 6-12 g po till vuxna gav letal intoxikation. 5,3 g till 5-åring gav letal intoxikation. 2-3 g till 1-åring gav mycket allvarlig intoxikation.

2 g till 19-åring gav lindrig, 2,5-3 g till 15-åring gav lindrig-måttlig, 3 g till 18-åring gav måttlig-allvarlig intoxication. 6 g till 16-åring gav allvarlig och 10 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxication.

Symtom: Illamående, huvudvärk, yrsel, oro, tinnitus, tremor, excitation, takykardi, takypné, ökade urinmängder. Vid större doser tillkommer kräkningar (ev hematemes), hypertermi, hyperventilation, hypokalemi, hyponatremi, VES, blodtrycksförhöjning, hallucinationer, ev delirium och kramper (även status epileptikus). Vid massiva doser andningsdepression, VT, ventrikelflimmer, hjärtinfarkt och cirkulationskollaps. Rhabdomyolys och njursvikt. ARDS i enstaka fall.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Diazepam vid CNS-excitation och kramper. Vid takykardi och blodtrycksförhöjning kan vb betablockerare ges (t ex metoprolol). Vid kvarstående blodtrycksstegring ev fentolamin 2,5-5 mg (barn 0,05-0,1 mg/kg) iv var 5:e minut efter behov därefter ev som infusion. Vid cirkulationskollaps vätska iv och inotropiskt stöd. Antacida vb kompletterat med omeprazol 40 mg iv till vuxen vid hematemes. Sörj för god diures. Symtomatisk behandling. Vid mycket svår förgiftning ev hemoperfusion.

Farmakodynamik

Tiplo Citrus innehåller kombinationen acetylsalicylsyra och koffein.

Acetylsalicylsyra: Acetylsalicylsyra har analgetisk och antipyretisk effekt samt i högre dosering även antiinflammatorisk effekt. Den analgetiska effekten utövas huvudsakligen perifert och anses bero

på hämning av bildningen av vissa prostaglandiner. Den antipyretiska effekten utövas genom påverkan av värmereglerande centra i CNS varigenom värmeavgivningen ökas.

Acetylsalicylsyra hämmar den renala prostacyklinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt.

Se Kontraindikationer och Varningar och försiktighet.

Acetylsalicylsyra hämmar trombocyttaggregationen och ger därmed ökad blödningsrisk.

Den analgetiska effekten är dosberoende mellan ca 0,3-1 g. Högre doser än 1 g medför inte bättre analgetisk effekt. Effekten insätter i regel inom 30 minuter med maximal effekt efter 1-2 timmar.

För att erhålla antiinflammatorisk effekt bör plasmakoncentrationen av salicylater ligga mellan ca 1,1-2,2 mmol/l.

Koffein: Koffein tillhör xantinderivatet. Koffeinets analgetiska egenskaper på vissa typer av vaskulär huvudvärk anses bero på dess sammandragande effekt på hjärnans blodkärl. Dessutom har koffeinet en centralstimulerande effekt som motverkar trötthetskänsla.

Koffein har också visats ha en potentierande effekt på perifert verkande analgetika men mekanismen är oklar.

Brustabletterna ger med vatten en klar lösning, vilken är

skonsammare för magslemhinnan än konventionella tabletter. I brustabletterna ingående natriumvätekarbonat och citronsyra höjer pH i ventrikeln, varvid dess tömning påskyndas. Innehållet av vätekarbonat gör urinen alkalisk, vilket leder till en snabbare elimination av salicylsyra.

Farmakokinetik

Tiplo Citrus absorberas snabbt och ger därmed en snabb effekt. På grund av vätekarbonatinnehållet, och att urinen därigenom alkaliserar, kan utsöndringen av salicylat påskyndas.

Då tablettens löses upp i vatten bildas natriumsaltet av acetylsalicylsyra, varvid kolsyra frigörs, vilket bidrar till tablettens snabba sönderfall och upplösning och därigenom snabba absorption. Hydrolys sker i blodet men även i lever och tarm till salicylsyra och ättiksyra. Acetylsalicylsyra verkar också genom sin metabolit salicylsyra. Halveringstiden för acetylsalicylsyra är ca 20-30 minuter, för salicylsyra är den ca 3 timmar vid låga doser (<0,5 g). Metabolismen av salicylsyran sker genom konjugering med glycin till salicylursyra. Vid höga doser (>3 g) blir den renala eliminationen av oförändrad salicylsyra hastighetsbegränsande. Eliminationshastigheten blir då längre, och halveringstiden kan bli 15 - 30 timmar.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En brustablett innehåller acetylsalicylsyra 500 mg och koffein 50 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

En brustablett innehåller natrium 345 mg, sackaros 13,7 mg (se även avsnitt Varningar och försiktighet)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se nedan.

Förteckning över hjälpämnena

Natriumvätekarbonat

Citronsyra, vattenfri

Natriumbensoat

Dokusatnatrium

Citronsmakämne (inkluderar sackaros)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för acetylsalicylsyra är framtagen av företaget Bayer för Alka-Seltzer®, Apernyl, Aspirin, Aspirin Cardio, Aspirin®, Chinaspin, Dolviran, Dolviran N, Instantine, Spasmo-dolviran

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 19,508 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 130053,307 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

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 = $9 \cdot 10^6$

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

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

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus):

NOEC/72 h (growth inhibition, growth rate) 14180 $\mu\text{g/L}$ (guideline OECD 201) (2)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC/21 days (reproduction, mortality) $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ (guideline OECD 211) (3)

Fish:

Chronic toxicity

NOEC 30 days (growth) = 283 µg/L, LOEC 834 µg/L (ELS test, guideline OECD 210) (4)

Microorganisms (activated sludge, respiration inhibition):

NOEC/30 min > 100000 µg/L (nominal) (guideline OECD 209) (5)

PNEC = 28,3 µg/L (Lowest chronic NOEC fish = 283 µg/L; AF 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC ratio: $19.508/28,3 = 0.69$, i.e. $0,1 < \text{PEC/PNEC} \leq 1$ which justifies the phrase *Use of acetylsalicylic acid has been considered to result in low environmental risk.*

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: Readily biodegradable

Acetylsalicylic acid was studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test according to guideline OECD 301F (6). The substance was introduced into the test system at a concentration of 200 mg/L as theoretical oxygen demand (ThOD) and was found to be degraded to 69.6% after 10 and 83.3 % after 28 days. Hence, acetylsalicylic acid can be regarded as readily biodegradable.

The results of the study on ready biodegradability justifies the phrase *Acetylsalicylic acid is degraded in the environment.*

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Acetylsalicylic acid is known to hydrolyze in contact with moisture yielding acetic acid and salicylic acid. In basic solutions acetylsalicylic acid hydrolyzes rapidly, and the half-life decreases with increasing pH (7).

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

A study on the n-octanol/water partition coefficient was conducted according to OECD 107 (8). The $\log K_{OW}/ 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ was - 0.32, - 1.62, and - 1.61 at pH 5, 7 and 9, respectively. The negative $\log K_{OW}$ indicated an insignificant lipophilicity and hence, a lack of a bioaccumulation potential.

Since the $\log P_{OW}$ (at pH 7) is -1.62, the phrase *Acetylsalicylic acid has a low potential for bioaccumulation* is justified.

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 (9). 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 (10).

References

- (1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- (2) Growth inhibition test of BAY e4465 (Acetylsalicylic acid) with *Desmodium subspicatus*. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering AG, study no. T100981-9, report no. PH-38090 (2014)

- (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 (2014)
- (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 (2014)
- (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 (2014)
- (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 (2014)
- (7) Mitchell AG, Broadhead JF. Hydrolysis of solubilized aspirin. *J Pharm Sci.* 1967, 56(10):1261-6.
- (8) 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 (2016)
- (9) Jjemba PK. Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2006; 63(1): 113-130.
- (10) 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

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

Förpackningsinformation

Brustablett 500 mg/50 mg Vit till benvit runda, plana brustabletter med ojämn fördelade gula prickar (diameter 20 mm, tjocklek 5,2 mm)

20 tablett(er) burk, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare

3 x 20 tablett(er) burk, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare