

Acetylsalicylsyra ABECE

! M EF

Evolan

Tablett 500 mg

(Vita, runda, bikonvexa tabletter, diameter 12 mm och ett kryss på den ena sidan.)

Lätta analgetika och antipyretika,

Aktiv substans:

Acetylsalicylsyra

ATC-kod:

N02BA01

Läkemedel från Evolan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2020-01-27

Indikationer

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

Till barn med feber som ej svarat på gängse behandling 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).
- Doser > 100 mg/dag under tredje trimestern av graviditeten.

Dosering

Dosering

Vuxna och ungdomar över 14 år:

1-2 tabletter upp till 3 gånger dagligen med 4-8 timmars intervall. En maximal daglig dos på 3 g får inte överskridas.

Barn och ungdomar:

30-50 kg (ca 10 -14 år): 1 tablett (500 mg) 1-3 gånger dagligen med 4 timmars intervall högst 2-3 dagar i följd. En maximal daglig dos på 1,5 g 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.

Ges ej åt barn under 10 år.

Varningar och försiktighet

Acetylsalicylsyra Abece användes 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 intaga Acetylsalicylsyra Abece vid virala infektioner med feber utan att först ha kontaktat läkare (pga att användning av acetylsalicylsyra förknippats med Reyes syndrom, en ovanlig encefalopati). (se avsnitt Biverkningar)
- Till patienter som har riskfaktorer som existerande 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 t ex tandextraktioner.
- Vid låga doser kan acetylsalicylsyra minska retentionen av urinsyra. Detta kan eventuellt 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.
- Acetylsalicylsyra Abece 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.

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.

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.

Metamizol

Samtidigt intag av metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen. Denna kombination bör därför användas med försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalicylsyra för hjärtskydd.

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 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 (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 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.

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 tillförsel av acetylsalicylsyra.

Nikotinsyra:

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

Acetazolamid:

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

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 skall acetylsalicylsyra användas endast då det är absolut nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av en kvinna som önskar 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 trombocyterna, 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 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

Inga effekter på förmågan att köra bil eller sköta maskiner har observerats.

Biverkningar

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

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 medfödd glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) 3 steg	Hypoprotrombinemi efter höga doser, trombocytopeni, neutropeni, eosinofili,

	agranulocytos och aplastisk anemi.
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Huvudvärk.
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Dåsighet, yrsel. Intracerebral blödning.
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Svindel, tinnitus.
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Dosrelaterad reversibel hörsel förlust.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Bronkialspasm hos astmatiska patienter.
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Dyspné, astma.
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Magvärk, eruktation, halsbränna.
Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Erytem och erosion i övre delen av magtarmkanalen, illamående, dyspepsi, kräkning, diarré.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sår och blödning i övre delen av magtarmkanalen, hematemes, melena.
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Allvarlig blödning från övre delen av magtarmkanalen, perforation, allvarlig gastrointestinal blödning.
Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)	Stomatit, esofagit, sår i nedre delen av magtarmkanalen, strikturer, kolit, förvärrande av inflammatoriska tarmsjukdomar.
Njurar och urinvägar	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Njurfunktionsrubbingar. Akut njursvikt.
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Nässelutslag.
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Hudutslag, tendens till svettning. Allvarliga hudreaktioner
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	(angioödem ¹), allergisk vaskulit. Purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom).
Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)	

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, 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 intoxikation; observera att detta gäller ungefärliga initiala värden, senare kan relativt 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 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 upprepad 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, buksmärter. 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. Koagulationsrubbingar. 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 (ASA) har analgetisk, antipyretisk och antiflogistisk effekt. Den antipyretiska effekten utövas genom påverkan av värmereglerande centra i CNS varigenom värmeavgivningen ökas.

Den analgetiska effekten är dosberoende mellan 0,3-1 g. Högre dos än 1 g ger ej ökad analgetisk effekt. Acetylsalicylsyra hämmar trombocyttaggregationen och ger därmed ökad blödningsrisk.

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.

Farmakokinetik

ASA absorberas snabbt och så gott som fullständigt. Redan vid absorptionen genom tarmväggen, men även i lever och blod, hydrolyseras ASA till salicylsyra, som har i stort sett samma farmakologiska egenskaper som ASA.

Plasmaproteinbindningsgraden för salicylsyra är 66-98% och koncentrationsberoende. Efter administration av höga doser är ASA detekterbart i cerebral-, spinal- och synovialvätska. Eliminationen av salicylsyra är dosberoende eftersom metabolismen begränsas av leverenzymernas kapacitet. Halveringstiden varierar från ca 3 timmar efter låga doser till ca 12 timmar efter rekommenderade behandlingsdoser. Vid upprepad dosering oftare än var 8:e timma sker ackumulering. Alkalisk urin ger kortare halveringstid. ASA 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

En tablett innehåller: acetylsalicylsyra 500 mg

Hjälpämnen: Mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse

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:

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

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

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 µg/L (guideline OECD 201) (2)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC/21 days (reproduction, mortality) ≥ 1000 µg/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 *Desmodesmus 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

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Vita, runda, bikonvexa tabletter, diameter 12 mm och ett kryss på den ena sidan.

Förpackningsinformation

Tablett 500 mg Vita, runda, bikonvexa tabletter, diameter 12 mm och ett kryss på den ena sidan.

30 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare

50 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare