

## Acetylsalicylsyra Teva

**M R F<sub>f</sub>**

### Teva

Tablett 160 mg

(Vit, bikonvex tablett med diameter 8,7 mm med en brytskåra på ena sidan)

Trombocyttaggregationshämmande medel

### Aktiv substans:

Acetylsalicylsyra

### ATC-kod:

B01AC06

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Acetylsalicylsyra Teva** tablett 75 mg och 160 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-08-29.*

## Indikationer

- Sekundärprofylax efter hjärtinfarkt.

- Profylax mot kardiovaskulär dödlighet hos patienter med stabil angina pectoris.
- Anamnes på instabil angina pectoris, förutom under den akuta fasen.
- Profylax mot graftockklusion efter CABG (Coronary Artery Bypass Grafting).
- Vid angioplastik i hjärtats kärl, förutom under den akuta fasen.
- Sekundärprofylax efter TIA (transitoriska ischemiska attacker) och ischemiska cerebrovaskulära händelser, givet att intracerebral blödning har uteslutits.
- Akut hjärtinfarkt

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot salicylsyrapreparat eller prostaglandinsynteshämmare (t.ex. vissa astmapatienter som kan drabbas av en astmatisk attack eller svimma) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll;
- Aktivt eller tidigare återkommande magsår och/eller blödning i magsäck eller tarm eller andra typer av blödningar såsom cerebrovaskulära blödningar;
- Hemorragisk diates; koaguleringsrubbningar såsom hemofili och trombocytopeni;
- Allvarligt nedsatt leverfunktion;
- Allvarligt nedsatt njurfunktion;
- Gikt;
- Doser överstigande 100 mg/dag under graviditetens tredje trimester (se avsnitt Graviditet);
- Metotrexatdoser överstigande 15 mg/vecka (se avsnitt Interaktioner).

## Dosering

## Vuxna

### *Sekundärprofylax efter hjärtinfarkt:*

Den rekommenderade dosen är 75-160 mg en gång dagligen.

### *Profylax mot kardiovaskulär dödlighet hos patienter med stabil angina pectoris:*

Den rekommenderade dosen är 75-160 mg en gång dagligen.

### *Anamnes på instabil angina pectoris, förutom under den akuta fasen:*

Den rekommenderade dosen är 75-160 mg en gång dagligen.

### *Profylax mot graftoklusion efter CABG (Coronary Artery Bypass Grafting):*

Den rekommenderade dosen är 75-160 mg en gång dagligen.

### *Vid angioplastik i hjärtats kärl, förutom under den akuta fasen:*

Den rekommenderade dosen är 75-160 mg en gång dagligen.

### *Sekundärprofylax efter TIA (transitoriska ischemiska attacker) och ischemiska cerebrovaskulära händelser, givet att intracerebral blödning har uteslutits:*

Den rekommenderade dosen är 75-325 mg en gång dagligen.

### *Akut hjärtinfarkt*

Den rekommenderade laddningsdosen är 150-450 mg.

Laddningsdosen administreras så snart som möjligt efter att symtomen uppträder.

## Äldre

Generellt sett ska acetylsalicylsyra användas med försiktighet hos äldre patienter som är mer benägna till att utveckla biverkningar. Den normala dosen för vuxna rekommenderas i avsaknad av allvarlig njur- eller leversvikt (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Behandlingen bör regelbundet ses över.

### **Pediatrik population**

Acetylsalicylsyra bör inte ges till barn och ungdomar yngre än 16 år, förutom när nyttan med behandlingen överväger riskerna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### **Administreringsätt**

För oral användning.

### **Varningar och försiktighet**

Acetylsalicylsyra Teva är inte lämpligt för användning i antiinflammatoriskt, analgetiskt eller antipyretiskt syfte.

Rekommenderas till vuxna och ungdomar över 16 års ålder. Detta läkemedel rekommenderas ej till barn och ungdomar under 16 års ålder om inte förväntad nytta med behandlingen överväger riskerna. Acetylsalicylsyra kan vara en bidragande faktor till utlösandet av Reyes syndrom hos vissa barn.

Det finns en ökad blödningsrisk, särskilt under eller efter kirurgiska ingrepp (även vid mindre ingrepp, t.ex. tandutdragning). Används med försiktighet före kirurgi, inklusive tandutdragning. Tillfälligt upphörande av behandlingen kan vara nödvändigt.

Acetylsalicylsyra Teva rekommenderas ej vid kraftiga menstruationsblödningar då det kan öka blödningsmängden.

Acetylsalicylsyra Teva ska användas med försiktighet i fall av hypertension där patienten har en historik med magsäcks- eller duodenalsår eller blödningsepisoder eller står på behandling med antikoagulantia.

Patienter bör rapportera onormala blödningar till sin läkare. Om gastrointestinal blödning eller sårbildning uppstår ska behandlingen avslutas.

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (kontraindicerat vid kraftig nedsättning), eller hos patienter som är uttorkade, eftersom användning av NSAID-preparat kan resultera i försämring av njurfunktionen. Leverfunktionstester ska utföras regelbundet hos patienter som uppvisar mild eller måttlig leverinsufficiens.

Acetylsalicylsyra kan orsaka bronkospasm och astmaattacker eller andra överkänslighetsreaktioner. Riskfaktorer är astma, hösnuva, näspolyper eller kroniska respirationssjukdomar. Detsamma gäller för patienter som också uppvisar allergiska reaktioner mot andra ämnen (t.ex. med hudreaktioner, klåda eller näselfeber).

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, har sällan rapporterats i samband med användning av acetylsalicylsyra (se avsnitt Biverkningar). Behandling med Acetylsalicylsyra Teva ska avbrytas vid första symtom på hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Äldre patienter är särskilt känsliga för biverkningar av NSAID-preparat, inklusive acetylsalicylsyra, särskilt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara dödlig (se avsnitt Dosering). När förlängd behandling behövs bör patienten regelbundet kontrolleras.

Samtidig behandling med Acetylsalicylsyra Teva och andra läkemedel som ändrar hemostasen (d.v.s. antikoagulantia som warfarin, trombolytiska och trombocyttaggregationshämmande medel, antiinflammatoriska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare) rekommenderas ej, om det inte är helt nödvändigt, eftersom de kan öka risken för blödningar (se avsnitt Interaktioner). Om kombinationen inte kan undvikas bör tecken på blödning noga observeras.

Uppmärksamhet bör också ges till patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för magsår, såsom orala kortikosteroider, selektiva serotoninåterupptagshämmare och deferasirox (se avsnitt Interaktioner).

Acetylsalicylsyra bör undvikas under sista delen av graviditeten och generellt under amning (se avsnitt Graviditet).

Acetylsalicylsyra i låga doser minskar utsöndringen av urinsyra. På grund av detta kan patienter som tenderar att ha minskad urinsyrasekretion uppleva giktattacker (se avsnitt Interaktioner).

Risken för hypoglykemi vid behandling med sulfonylurea och insulin kan potentieras vid överdosering av Acetylsalicylsyra Teva (se avsnitt Interaktioner).

## **Interaktioner**

## **Kontraindicerade kombinationer**

*Metotrexat (vid doser över 15 mg/vecka)*

Kombinationen acetylsalicylsyra och metotrexat ökar den hematologiska toxiciteten av metotrexat eftersom acetylsalicylsyra minskar renal utsöndring av metotrexat. Därför är samtidig behandling med metotrexat (vid doser över 15 mg/vecka) och Acetylsalicylsyra Teva kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

## **Ej rekommenderade kombinationer**

*Medel som ökar utsöndringen av urinsyra, t.ex. probenecid*

Salicylater motverkar effekten av probenecid. Kombinationen bör undvikas.

## **Kombinationer som kräver försiktighet eller bör tas i beaktande**

*Antikoagulantia, t.ex. kumarin, heparin, warfarin*

Ökad risk för blödning p.g.a. inhiberad trombocytfunktion, skada på duodenala mukosan och displacement av orala koagulantia från deras bindningsställen på plasmaproteiner. Blödningstid bör övervakas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

*Anti-trombocytläkemedel (t.ex. klopidogrel och dipyridamol) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI; som sertralin eller paroxetin)*

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

*Antidiabetika, t.ex. sulfonylurea*

Salicylater kan öka den hypoglykemiska effekten hos sulfonylurea.

*Digoxin och litium*

Acetylsalicylsyra försämrar den renala utsöndringen av digoxin och litium, vilket resulterar i ökade plasmakoncentrationer.

Övervakning av plasmakoncentrationer av digoxin och litium rekommenderas vid inledande eller avslutande av behandling med acetylsalicylsyra. Dosjustering kan vara nödvändig.

### *Diuretika och blodtryckssänkande medel*

NSAID-preparat kan minska den blodtryckssänkande effekten hos diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Som för andra NSAID-preparat kan samtidig administrering med ACE-hämmare öka risken för akut njursvikt.

Diuretika: Risk för akut njursvikt p.g.a. minskad glomerulär filtration via minskad prostaglandinsyntes. Uppvätskning av patienten och övervakning av njurfunktion rekommenderas vid behandlingsstart.

### *Karbanhydrashämmare (acetazolamid)*

Kan resultera i svår acidosis och ökad centralnervös systemtoxicitet.

### *Systemiska kortikosteroider*

Risken för gastrointestinal ulceration och blödning kan öka när acetylsalicylsyra och kortikosteroider ges samtidigt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### *Metotrexat (vid doser under 15 mg/vecka)*

Kombinationen av metotrexat och acetylsalicylsyra kan öka den hematologiska toxiciteten av metotrexat eftersom acetylsalicylsyra minskar renal utsöndring av metotrexat. Blodvärden bör analyseras varje vecka under de första veckorna med kombinationen. Ökad övervakning av blodvärden bör göras även vid något nedsatt njurfunktion, så även hos äldre.



### *Andra NSAID-preparat*

Ökad risk för ulcerationer och gastrointestinal blödning p.g.a. synergistiska effekter.

### *Ibuprofen*

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på blodplättsaggregation när de används samtidigt. Dock är dessa data begränsade och osäkerheten kring extrapolering av *ex vivo*-data till den kliniska situationen ger att inga bestämda slutsatser kan dras gällande normal ibuprofenanvändning, samt att ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig ibuprofenanvändning (se avsnitt Farmakodynamik).

### *Metamizol*

Metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation, när det tas samtidigt. Denna kombination ska därför användas med försiktighet hos patienter som tar låga doser acetylsalicylsyra för kardioprotektion.

### *Ciklosporin, tacrolimus*

Samtidig användning av NSAID-preparat och ciklosporin eller tacrolimus kan öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och tacrolimus. Njurfunktionen ska övervakas om dessa läkemedel används samtidigt som acetylsalicylsyra.

### *Antacida*

Utsöndringen av acetylsalicylsyra ökas vid basisk urin, vilket kan förekomma med vissa antacida.

## *Alkohol*

Samtidig användning av alkohol och acetylsalicylsyra ökar risken för gastrointestinala blödningar.

## **Graviditet**

Kategori C.

### *Låga doser (upp till 100 mg/dag)*

Kliniska studier indikerar att doser upp till 100 mg/dag verkar säkert vid begränsad obstetrisk användning under specialiserad övervakning.

### *Doser 100-500 mg/dag*

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet gällande användning av doser över 100 mg/dag upp till 500 mg/dag. Därför gäller rekommendationerna nedan också för detta doseringsintervall.

### *Doser 500 mg/dag eller högre*

Hämning av prostaglandinsyntesen kan negativt påverka graviditeten och/eller den embryonala utvecklingen/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildningar och gastroschisis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för hjärt-kärlmissbildningar ökade från mindre än 1 % till ungefär 1,5 %. Risken antas öka med dos och duration av behandlingen. I djur ger administrering av prostaglandinsynteshämmare ökade pre- och postimplantationsförluster och embryo/fosterdödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive hjärt-kärlmissbildningar, rapporterats i djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen. Under den första och andra trimestern bör inte acetylsalicylsyra ges om det

inte är helt nödvändigt. Om acetylsalicylsyra tas av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första eller andra trimestern, ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern kan samtliga prostaglandinsynteshämmare utsätta

fostret för:

- hjärt-lungtoxicitet (med för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- renal dysfunktion, vilket kan leda till njursvikt med oligo-hydroamnios.

modern och den nyfödda, vid slutet av graviditeten, för:

- möjlig förlängning av blödningstid, en anti-aggregationseffekt som kan inträffa även vid mycket låga doser.
- hämning av livmodersammandragningar vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Därav är acetylsalicylsyra vid doser över 100 mg/dag kontraindicerat under den tredje trimestern.

## **Amning**

Grupp II.

Låga mängder av salicylater och deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom inga effekter på spädbarn har rapporterats hittills, behöver inte amning avbrytas vid de rekommenderade låga

doserna vid korttidsanvändning. Vid långtidsbehandling och/eller högre doser bör amning avbrytas.

## Trafik

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts med Acetylsalicylsyra Teva.

Grundat på de farmakodynamiska egenskaperna och biverkningarna med acetylsalicylsyra förväntas ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

Biverkningarna har grupperats efter organsystem. Inom varje organsystem har biverkningsfrekvenserna definierats som: 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 sällsynta ( $< 1/10,000$ ) och okänd frekvens (kan inte beräknas med tillgängliga data).

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<p><i>Vanliga:</i> Ökad blödningsbenägenhet</p> <p><i>Sällsynta:</i> Trombocytopeni, granulocytos, aplastisk anemi</p> <p><i>Okänd frekvens:</i> Fall av blödning med förlängd blödningstid såsom näsblödning, tandköttsblödning. Symtomen kan vara kvar under en period av 4-8 dagar efter att behandling</p>
--------------------------------	--

	<p>med acetylsalicylsyra avslutats. Som en följd av detta kan en ökad risk för blödning under kirurgi föreligga.</p> <p>Befintlig (blodiga kräkningar eller avföringar) eller dold gastrointestinal blödning vilket kan leda till järnbristsanemi (vanligare vid högre doser).</p>
<b>Immunsystemet</b>	<p><i>Sällsynta:</i> Överkänslighetsreaktioner, angioödem, allergiska ödem, anafylaktiska reaktioner inklusive chock</p>
<b>Metabolism och matsmältningssystemet</b>	<p><i>Okänd frekvens:</i> Hyperuricemi</p>
<b>Nervsystemet</b>	<p><i>Sällsynta:</i> Intrakraniell blödning</p> <p><i>Okänd frekvens:</i> Huvudvärk, yrsel</p>
<b>Öron och balansorgan</b>	<p><i>Okänd frekvens:</i> Nedsatt hörsel, tinnitus</p>
<b>Blodkärl</b>	<p><i>Sällsynt:</i> Blödande kärlinflammation</p>
<b>Andningsvägar, thorax och mediastinum</b>	<p><i>Mindre vanliga:</i> Rinit, dyspné</p> <p><i>Sällsynta:</i> Bronkospasm, astmatiska attacker</p>

<b>Reproduktionssystem och bröstkörtlar</b>	<i>Sällsynta:</i> Rikliga menstruationsblödningar
<b>Mag-tarmkanalen</b>	<i>Vanliga:</i> Dyspepsi  <i>Sällsynta:</i> Svåra gastrointestinala blödningar, illamående, kräkningar  <i>Okänd frekvens:</i> Sår i magslemhinna eller duodenum och perforation
<b>Lever och gallvägar</b>	<i>Okänd frekvens:</i> Leversvikt
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<i>Mindre vanliga:</i> Nässelfeber  <i>Sällsynta:</i> Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme
<b>Njurar och urinvägar</b>	<i>Okänd frekvens:</i> Nedsatt njurfunktion, salt- och vattenretention

### *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](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Även om stora individuella skillnader föreligger kan den toxiska dosen hos vuxna anses vara ungefär 200 mg/kg och hos barn 100 mg/kg. Den dödliga dosen av acetylsalicylsyra är 25-30 g. Plasmakoncentrationer av salicylat över 300 mg/l indikerar intoxication. Plasmakoncentrationer över 500 mg/l hos vuxna och 300 mg/l hos barn orsakar vanligtvis allvarlig toxicitet.

Överdoser kan vara skadlig för äldre patienter och särskilt för små barn (terapeutisk överdos eller flertalet oavsiktliga intoxicationer kan vara dödliga).

### **Symtom på måttlig intoxication**

Tinnutis, nedsatt hörsel, huvudvärk, yrsel, förvirring och gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar och buksmärtor).

### **Symtom på kraftig intoxication**

Symtomen är kopplade till allvarlig störning i syra-basbalansen. Först inträffar hyperventilation, som leder till en respiratorisk alkalos. Följden blir en respiratorisk acidosis p.g.a. hämning av andningscentrum. Dessutom inträffar en metabol acidosis p.g.a den stora mängden intaget salicylat.

Eftersom yngre barn ofta inte upptäcks innan de har nått en hög grad av intoxication befinner de sig ofta i en acidosis.

Dessutom kan följande symtom uppvisas: hypertermi och svettning som leder till uttorkning, rastlöshet, kramper, hallucinationer och hypoglykemi. Hämning av nervsystemet kan leda till koma, kardiovaskulär kollaps eller andningsstillestånd.

## **Behandling av överdos**

Om en toxisk dos har intagits ska personen tas till sjukhus. Om intoxicationen är måttlig kan man försöka få patienten att kräkas. Om detta misslyckas kan magpumpning provas under den första timmen efter intagande av en större mängd av läkemedlet. Ge aktivt kol (adsorbent) och natriumsulfat (laxerande) efteråt.

Aktivt kol kan ges som singeldos (50 g till vuxen, 1 g/kg kroppsvikt till barn upp till 12 år).

Alkalisering av urinen (250 mmol  $\text{NaHCO}_3$  under tre timmar) under tiden pH i urinen kontrolleras. Om intoxicationen är allvarlig kan hemodialys vara att föredra. Andra symtom behandlas symtomatiskt.

## **Farmakodynamik**

Acetylsalicylsyra hämmar trombocytaktiveringen: genom att blockera trombocytens cyklooxygenas genom acetylering hämmar den syntesen av tromboxan-A<sub>2</sub>, en fysiologiskt aktiv substans som frisätts av trombocyterna och som skulle spelat en roll i komplikationerna av en aterosklerotisk skada.

Hämning av TXA<sub>2</sub>-syntesen är irreversibel eftersom trombocyter, som inte har någon cellkärna, inte är kapabla till (p.g.a. avsaknad av förmåga till proteinsyntes) att syntetisera nytt cyklooxygenas som har blivit acetylerat av acetylsalicylsyra.

Upprepade doser från 20 till 325 mg innebär en hämning av den enzymatiska aktiviteten från 30 % till 95 %. P.g.a. den irreversibla



bindningen består effekten under trombocyten livstid (7-10 dagar). Den hämmande effekten minskar inte under längre behandlingstider och enzymaktiviteten återkommer gradvis när trombocyterna förnyas 24-48 timmar efter behandlingsstopp. Acetylsalicylsyra förlänger blödningstiden med i genomsnitt 50 till 100 %, men individuella variationer föreligger.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när de ges samtidigt.

I en studie där en singeldos 400 mg ibuprofen gavs inom 8 h före eller 30 min efter att en dos av snabbupplösande acetylsalicylsyra givits (81 mg) observerades en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning eller trombocyttaggregation. Dock finns det begränsningar i dessa data och osäkerheter kring extrapolering av *ex vivo*-data till den kliniska situationen ger att inga bestämda slutsatser kan dras gällande normal ibuprofenanvändning, samt att ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig ibuprofenanvändning.

## **Farmakokinetik**

### **Absorption**

Efter oral administrering absorberas acetylsalicylsyra snabbt från mag-tarmkanalen. Dock hydrolyseras en signifikant del av dosen till salicylsyra redan i tarmväggen under absorptionsprocessen.

### **Distribution**

Acetylsalicylsyra såväl som huvudmetaboliten salicylsyra, binds till stor del till plasmaproteiner, främst albumin, och distribueras snabbt till alla delar av kroppen. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 0,3-2 timmar (totalmängd salicylat).

Distributionsvolymen för acetylsalicylsyra är ca 0,16 l/kg kroppsvikt.

## **Metabolism**

Acetylsalicylsyra metaboliseras snabbt till salicylsyra med en halveringstid på 15-30 minuter. Salicylsyra omvandlas sedan huvudsakligen till glycin- och glukuronsyrakonjugat.

Eliminationskinetiken för salicylsyra är dosberoende eftersom metabolismen begränsas av kapaciteten i leverenzymerna. Därav varierar halveringstiden och är 2-3 timmar efter låga doser (75-160 mg).

## **Eliminering**

Salicylsyra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

## **Prekliniska uppgifter**

Den prekliniska säkerhetsprofilen för acetylsalicylsyra är väldokumenterad.

I experimentella djurstudier har salicylater inte visat någon annan organskada än njurskador. I råttstudier observerades fostertoxicitet och teratogena effekter av acetylsalicylsyra vid doser skadliga för modern. Den kliniska relevansen är oklar eftersom doserna som givits vid icke-kliniska studier är mycket högre (minst 7 gånger) än den högsta rekommenderade dosen i kardiovaskulära indikationer. Utbredd forskning har utförts kring mutagena och carcinogena effekter av acetylsalicylsyra. Resultaten visar inga relevanta tecken på några mutagena eller carcinogena effekter i mus- och råttstudier.

## **Innehåll**

**1 tablett innehåller:** 75 mg, 150 mg eller 160 mg acetylsalicylsyra.  
**Tablettkärna:** mikrokrystallin cellulosa, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, stearinsyra.

## **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)  $\geq 1000$  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**

18 månader

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Tablett 75 mg* Oval, vit, bikonvex tablett, 9,0 x 5,0 mm

100 tablett(er) burk, 62:40, F

105 tablett(er) burk, 56:17, F

500 tablett(er) burk (fri prissättning), EF

*Tablett 160 mg Vit*, bikonvex tablett med diameter 8,7 mm med en brytskåra på ena sidan

100 tablett(er) burk, 62:99, F

500 tablett(er) burk (fri prissättning), EF