FASS

Citodon®

Evolan

Tablett 500 mg/30 mg

(vita, stavformiga med skåra, märkta A/PK, 7×18 mm)

Narkotikaklass: III - Narkotika med medicinsk användning.

Beredningar undantagna från vissa föreskrifter när de används för medicinska ändamål anges i bilagan till LVFS 2011:9

Särskilt läkemedel

Analgetikum

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Kodein, vattenfri

Paracetamol

ATC-kod:

N02AJ06

Läkemedel från Evolan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Citodon® brustablett 500 mg/30 mg; tablett 500 mg/30 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2022-06-01.

Indikationer

Opiodkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte räcker.

Kontraindikationer

- Ammande kvinnor (se avsnitt Graviditet).
- Patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.
- Gallvägsspasm.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Vuxna
Tabletter: 1–2 tabletter 1–4 gånger per dygn.
Brustabletter: 1–2 tabletter 1–4 gånger per dygn. Brustabletterna skall lösas i ca ett halvt glas vatten och ger då en klar dryck.

Pediatrisk population
Citodon tabletter och brustabletter är inte godkänd till behandling av barn och ungdomar under 18 år.

Varningar och försiktighet

Försiktighet vid akut asthma bronchiale.

Försiktighet bör iakttas hos astmapatienter som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra, då milda reaktioner av bronkospasm har rapporterats med paracetamol (korsreaktion).

Hos patienter med glutation-utarmade tillstånd såsom sepsis, kan användningen av paracetamol öka risken för metabolisk acidos.

Behandling av äldre bör ske med försiktighet. Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt.

Risk för beroendeutveckling föreligger vid höga doser och långvarigt bruk. Citodon bör inte förskrivas till patienter med missbrukstendenser då risken för intag av excessiva doser av centralt verkande analgetika i denna patientgrupp är förhöjd. Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Kliniska tecken på leverskadan debuterar i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4–6 dygn. Antidot bör ges så tidigt som möjligt. Se även under avsnitt Överdosering.

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

CYP2D6 metabolism
Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas. Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska

populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat. Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion (se Farmakodynamik).

Allmänna symtom på morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

Population	Förekomst %
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % - 6,5 %
asiater	1,2 % - 2 %
kaukasier	3,6 % - 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % - 2 %

Citodon *brustabletter* innehåller 458 mg natrium per brustablett, vilket motsvarar ca 23 % av WHO:s rekommendation för maximalt intag av natrium. Den maximala dygnsdosen (8 brustablett er) motsvarar ca 183 % av WHO:s rekommendation för maximalt dagligt intag av natrium.

Citodon *brustabletter* anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas av dem som ordinerats en saltfattig kost.

Interaktioner

Följande kombinationer med Citodon bör undvikas: kinidin.
Följande kombinationer med Citodon kan kräva dosanpassning: neuroleptika, antidepressiva läkemedel, warfarin, enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört *(Hypericum perforatum)*, probenecid, metoklopramid, kolestyramin och kloramfenikol.

Samtidigt bruk av alkohol bör undvikas.

Kodein
Farmakokinetiska interaktioner:
Kodein är sannolikt verksamt genom att kodeinet O-demetyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering hämmas av vissa läkemedel, t ex kinidin, terbinafin, vissa antidepressiva läkemedel och neuroleptika m.fl. Dessa medel motverkar därför effekten av kodein. Interaktionen har dokumenterats i studier på friska försökspersoner och/eller i pilotstudier på patienter.
Direkta studier har gjorts med kinidin som är en mycket stark hämmare av CYP2D6 och kombinationen bör därför undvikas.
Neuroleptika och antidepressiva läkemedel har också en hämmande effekt på CYP2D6 vilket medför att kombinationerna kan kräva dosanpassning.
Enzyminducerande läkemedel t.ex. rifampicin, barbiturater, flera antiepileptika, Johannesört *(Hypernicum perforatum*) m.fl. kan ge minskade plasmakoncentrationer av morfin (se också interaktion med paracetamol nedan).

Paracetamol

Farmakodynamiska interaktioner:

Studier har visat att effekten av *warfarin* kan förstärkas vid behandling med paracetamol. Effekten synes öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser om 1,5–2,0 g paracetamol per dygn i minst 5–7 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses ej ha någon effekt.

Farmakokinetiska interaktioner:

Enzyminducerande läkemedel, såsom vissa antiepileptika (*fenytoin , fenobarbital, karbamazepin*) har i farmakokinetiska studier visats ge minskning till ca 60 % av plasma-AUC av paracetamol. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. *rifampicin* och *johannesört (Hypericum perforatum*) misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom torde risken vara större för leverskada vid behandling med maximal rekommenderad dos av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.

Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. Detta torde innebära att dosen av paracetamol kan halveras vid samtidig behandling med probenecid.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan höjas med *metoklopramid*, men substanserna kan ges i kombination. Absorptionen av paracetamol reduceras av *kolestyramin*. Kolestyramin bör inte ges inom en timme om maximal analgetisk effekt skall uppnås.

Paracetamol kan påverka *kloramfenikols* farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Graviditet

Graviditet

Paracetamol: En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildning, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol *in utero* visar inte konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditet om så är kliniskt motiverat men ska ges i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Kodein: Bör användas med försiktighet under första trimestern, men om exponering redan skett föreligger ingen orsak till ett avbrytande av graviditeten. Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas.

Amning

Citodon ska inte användas under amning (se avsnitt kontraindikationer).
Paracetamol: Passerar över i bröstmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Kodein: Ska inte användas under amning (se avsnitt kontraindikationer). Vid terapeutiska doser kan kodein och dess metabolit förekomma i mycket små mängder i bröstmjölk och det är osannolikt att det ammade barnet påverkas. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan högre nivåer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i bröstmjölken. Det kan i mycket sällsynta fall resultera i symtom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

Trafik

Vid behandling med Citodon kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

Biverkningar

Cirka 15 % beräknas få biverkningar, som i huvudsak kan kopplas till de farmakologiska effekterna av kodein. Biverkningarna är dosrelaterade.

Vanliga (>1/100)	*Allmänna:* Trötthet. *GI:* Illamående, förstoppning.
Mindre vanliga (1/100-1/1000)	*Lever:* Gallvägsdyskinesi.
Sällsynta (<1/1000)	*Allmänna:* Allergisk reaktion, angi oödem. *Hud:* Exantem, urtikaria. *Lever:* Leverskada[1] *Urogenital*: Kreatininstegring[2].
Mycket sällsynta (<1/10 000)	*GI:* Pankreatit
Ingen känd frekvens	*Allmänna:* Yrsel

[1] Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk.
Det finns även en mycket liten risk för leverskada för patienter utan alkoholmissbruk.
[2] Vid långtidsanvändning kan risken för njurskador inte helt uteslutas.

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

Gallvägsdyskinesi kan förekomma hos predisponerade patienter.

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

Överdosering

Vid överdosering med denna kombination är de huvudsakliga riskerna paracetamols hepatotoxiska verkan och den andningsdeprimerande effekten av kodein.

Toxicitet: 2 tabletter Citodon till 5-åring gav efter koltillförsel ej några symtom.

20–30 tabletter Citodon till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Paracetamol
Vid överdosering kan konjugationsförmågan i levern mättas, varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutationdepåerna töms, vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas.

Initialt efter intaget och under de första dygnen förekommer eventuellt buksmärtor, illamående och kräkningar. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4–6 dygn. Njurskada kan förekomma. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats.

Toxicitet: 5 g under 24 timmar till 3 ½ åring, 15–20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till barn och vuxna är i regel >140 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande substanser såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut ”terapeutisk” överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2–3 dygn etc.

Behandling: Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Acetylscystein är

antidot och behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10 timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein kan dock ge visst skydd även efter 10 timmar men då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt. Lever- och njursviktterapi blir ofta aktuell i de fall tidsfristen för effektiv antidotbehandling löpt ut och toxiska koncentrationer föreligger. Hemoperfusion kan under speciella förhållanden vara indicerad. I extrema fall kan levertransplantation bli aktuell.

Kodein
Huvudsymtomen är av samma typ som vid morfinintoxikation; sänkt medvetandegrad, andningsdepression, miotiska pupiller. Framför allt hos barn kan kramper, hudrodnad och ansiktsödem förekomma. Vid högre doser kan hypoxi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt och lungödem utvecklas.

Toxicitet: Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla är särskilt känsliga. Letal dos för vuxna anges till (0,5-)0,8–1 g. 20 mg under 24 timmar till spädbarn (3 kg) av allvarlig intoxikation.
30 mg till 11 månaders barn gav lindrig intoxikation. Vid doser > 5 mg/kg finns risk för allvarlig andningsdepression hos barn. 640 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Behandling: Behandlingen är symtomatisk och syftar till att säkra andningen. Naloxon är antidot och häver andningsdepressionen. Naloxon kan dock inte ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation.

Farmakodynamik

Citodon är ett kombinationsanalgetikum innehållande paracetamol och kodein, som är två analgetiska substanser med olika verkningsmekanismer. Paracetamol är ett anilidderivat med analgetisk effekt. Den analgetiska effekten sammanhänger troligen med att paracetamol-molekylen kan fånga upp och oskadliggöra fria OH(-)- och O(-)radikaler, som bildas vid till exempel en vävnadsskada. Paracetamol hämmar inte enzymet prostaglandinsyntetas (vilket NSAID gör). Det är dock möjligt att den analgetiska effekten till en del kan förklaras genom annan inverkan på syntesen av prostaglandiner och leukotriener.

Till skillnad från acetylsalicylsyra ger paracetamol inte gastrointestinal irritation eller ökad blödningsbenägenhet.

Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom μ-opioidreceptorer, fastän kodein har låg affinitet till dessa receptorer och den analgetiska effekten beror på omvandlingen till morfin. Kodein, särskilt i kombination med andra analgetika såsom paracetamol, har visats sig effektivt vid akut nociceptiv smärta.

Analgetisk effekt erhålls efter ½-1 timme och maximal effekt inom ca två timmar *(tabletter, brustabletter).*

Farmakokinetik

Paracetamol och kodein absorberas snabbt och så gott som fullständigt, och maximala plasmakoncentrationer uppnås inom en timme. Paracetamol och kodein utsöndras via njurarna. Halveringstiden för paracetamol är efter terapeutisk dosering ca 2–2½ timmar, och substansen metaboliseras genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del metaboliseras även

oxidativt och binds till glutation samt utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering. Via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet CYP2D6.
Kända långsamma metaboliserare avseende enzymet CYP2D6 kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin.
Halveringstiden för kodein är ca 2–3 timmar, och efter metabolisering utsöndras substansen i urinen främst som kodein- och norkodeinkonjugat samt även (ca 20 %) som morfinkonjugat och fritt kodein.

Kodein
Speciella patientgrupper:
Långsamma och ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6
Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering men via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet CYP2D6. Omkring 7 % av den kaukasiska populationen saknar pga sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin. Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är ultrasnabba metaboliserare. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6-kodade gener och har därför markant förhöjd CYP2D6-aktivitet. Dessa individer får förhöjda plasmakoncentrationer av morfin och löper därför risk för morfinrelaterade biverkningar (se även sektion Varningar och försiktighet och Graviditet). Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion som kan leda till ökad

koncentration av den aktiva metaboliten morfin-6-glukuronid. Den genetiska uppsättningen för CYP2D6 kan bestämmas med genotypning.

Prekliniska uppgifter

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Tabletter: Paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg.
Brustabletter: Paracetamol 500 mg, kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

Hjälpämne med känd effekt

Brustabletter: 458 mg natrium per brustablett.

Förteckning över hjälpämnen

1 tablett innehåller: mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, magnesiumstearat, kolloidal kiseldioxid, vatten.
1 brustablett innehåller: natriumvätekarbonat, citronsyra, natriumdivätecitrat, mannitol, vattenfritt natriumkarbonat, povidon, sackarinnatrium, natriumcitrat, natriumklorid, magnesiumstearat, natriumlaurilsulfat och smakämnen (apelsin och citron).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för paracetamol är framtagen av företaget Haleon Denmark för Alvedon, Alvedon Comp, Alvedon Novum, Alvedon®, Alvedon® forte, Panodil Brus Apelsin, Panodil® Duo, Therimin Honung & Citron, Therimin Skogsbär

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Paracetamol bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Paracetamol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R)/(365*P*V*D*100) = 1.5*10^{-6}$ *0.85*A(100-98)

PEC = 1.61 µg/L

Where:

A = 537906 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA). No metabolism has been assumed in the PEC calculation.

R = 98% removal rate from waste water treatment plant (Reference 9)

P = number of inhabitants in Sweden = $9*10^{6}$

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

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

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green Algae (Scenedesmus subspicatus):
IC50 72h (growth) = 134,000 µg/L (OECD 201) (Reference 5)
Water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobility) = 9,200 µg/L (OECD 202) (Reference 7)
Zebra Fish (Brachydanio rerio):
Acute toxicity
LC50 96 h (lethality) = 378,000 µg/L (OECD 203) (Reference 5)
Green Algae (Chlorella vulgaris)
Chronic toxicity
NOEC 72 hours (growth) 46,000 ug/L (OECD 201) (Reference 13)
Water flea (Daphnia magna):
Chronic toxicity
NOEC 21 days (reproduction) = 1,000 µg/L (OECD 211) (Reference 10)
Fathead minnow (Pimephales promelas):
Chronic toxicity
NOEC (survival) = 460 µg/L (OECD 210) (Reference 11)

Microorganisms in activated sludge
EC50 3 hours (Inhibition) > 1,000,000 µg/L (OECD 209) (Reference 12)

PNEC = 460/10 = 46 µg/L
PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three chronic NOECs.The NOEC for Fathead minnow (=

460 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 1.61/46 = 0.035, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of paracetamol has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Inherent degradability:

99% degradation in 5 days (OECD 302B) (Reference 3)

Simulation studies:

WWTP study:

Biodegradation constant = 58-80 L g^{-1}_{ss} d^{-1} (Reference 6)

Water-sediment study:

50% (DT50) degradation in 3.10 days days (OECD 308) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-life, pH 7 > 1 year (TAD 3.09) (Reference 4)

Photolysis:

No Data

Justification of chosen degradation phrase:

Results of biological degradation: Inherent biodegradation = 99% in 5 days (OECD 302B, IUCLID data set). The substance is

inherently biodegradable. The material is expected to be highly removed in wastewater treatment plants, 98% removal (Reference 9). This is supported by a measured biodegradation constant of 58-80 L g^{-1}_{ss} d^{-1} in a WWTP simulation test (Reference 6).

Biodegradation constants greater than 10 are expected to result in greater than 90% biodegradation. Additionally, a DT50 of 3.1d and a DT90 of 10d was measured (Reference 8) using a water-sediment study (OECD 308) indicating a low potential for persistence. The phrase ‘Paracetamol is slowly degraded in the environment’ is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow = 0.51 at pH 7 (OECD 107) (Reference 3)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Pow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

85% of the dose is excreted in urine within 24 hrs as free and conjugated paracetamol (Reference 4). For purposes of the risk assessment assume conjugates are converted back into free paracetamol (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Paracetamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.
All three properties, i.e. ‘P’, ‘B’ and ‘T’ are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Paracetamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on a log Dow < 4.

Please, also see Safety data sheets on http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Ziagen (Paracetamol) 300mg Film Coated Tablets. ViiV Healthcare UK Ltd., March 2013.
3. European Chemicals Bureau 2000. IUCLID Dataset Paracetamol .
4. AHFS Drug Information, 2002. American Society of Health-System Pharmacists.
5. Henschel, K., Wenzel, A., Diedrich,M., Fliedner, A. 1997. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 220-225.
6. Joss, A., et al. 2006. Water Research 40, 1686-1696.
7. Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, KD.,Winter, A. 1989. Water Research 23, No.4, 495-499.
8. Loffler, D., Rombke, J., Meller, M., Ternes, T. 2005. Environmental Science and Technology 39, 5209-5218.
9. Ternes, T. 1998. Water Research 32, No.11 3245-3260.
10. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.230] 4’Hydroxyacetanilide: Chronic reproduction test with daphnids (Daphnia magna) under semi-static conditions OECD No. 211, Dated August 11, 2011.
11. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.122] 4’-Hydroxyacetanilide: Early life-stage toxicity test with fathead minnow (Pimephales promelas) under flow-through conditions, OECD 210, Dated October 14, 2011.

12. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.790] 4’-Hydroxyacetanilide: Activated sludge respiration inhibition test, OECD # 209, Dated August 8, 2011
13. ECHA REACH Registration Paracetamol. National Institute of Technology and Evaluation. 1998. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Brustabletter förvaras i väl tillsluten originalförpackning.
Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Brustablett 500 mg/30 mg (vita, plana, citrussmak, 25 mm)
25 styck burk, 93:15, F, Övriga förskrivare: tandläkare
2 x 25 styck burk, 115:36, F, Övriga förskrivare: tandläkare
4 x 25 styck burk, 166:01, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Tablett 500 mg/30 mg (vita, stavformiga med skåra, märkta A/PK, 7×18 mm)
10 styck blister, 81:38, F, Övriga förskrivare: tandläkare
20 styck blister, 82:59, F, Övriga förskrivare: tandläkare
56 tablett(er) blister, 102:89, F, Övriga förskrivare: tandläkare
105 tablett(er) blister, 111:96, F, Övriga förskrivare: tandläkare

105 tablett(er) burk, 129:41, F, Övriga förskrivare: tandläkare
50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
50 styck blister, *tillhandahålls ej*
100 styck blister, *tillhandahålls ej*
100 styck burk, *tillhandahålls ej*
6 x 100 styck burk, *tillhandahålls ej*
250 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), *tillhandahålls ej*