

## Paracetamol NET

M (Rx) F<sub>f</sub>

### Evolan

Filmdragerad tablett 500 mg

(Vita till benvita kapselformade tabletter 16,5 x 8,25 mm med brytskåra på ena sidan.)

Analgetika och antipyretika, anilider

### Aktiv substans:

Paracetamol

### ATC-kod:

N02BE01

Läkemedel från Evolan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2022-06-08*

## Indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärter, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärter, hyperpyrexia.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Svår leverinsufficiens

## Dosering

Rekommenderad dos bör ej överskridas. Högre dos medför inte någon ökning av den analgetiska effekten. Lägsta möjliga dos som ger effekt bör användas.

Paracetamol Net 500 mg filmdragerade tabletter är inte avsedda för barn som väger mindre än 15 kg.

### *Dosering*

Vanlig dos är:

*Vuxna och ungdomar över 40 kg (över 12 år):*

1-2 tabletter var 4-6 timme, högst 8 tabletter per dygn.

Maximaldos: 4000 mg/dygn

### *Pediatrisk population*

*Barn under 40 kg (under 12 år):*

Till barn ska doseringen i första hand beräknas efter barnets vikt(10-15 mg/kg kroppsvikt). Maximal dygnsdos: 60 mg/kg kroppsvikt.

*Barn 25-40 kg (ca 7-12 år):* ½-1 tablett var 4-6 timme, högst 4 tabletter per dygn.

*Barn 15-25 kg (ca 3-7 år):* ½ tablett var 4-6 timme, högst 2 tabletter per dygn.

Patientens vårdnadshavare bör uppmanas att kontakta läkare om hög feber, tecken på infektion eller symtom kvarstår efter mer än 2 dagars behandling av barn under 12 år.

### *Nedsatt njurfunktion*

Vid nedsatt njurfunktion ska dosen minskas och det kortaste intervallet mellan varje doseringstillfälle ökas till minst 6 timmar:

| Glomerulär filtrationshastighet | Dosering             |
|---------------------------------|----------------------|
| 10 – 50 ml/min                  | 500 mg var 6:e timme |
| <10 ml/min                      | 500 mg var 8:e timme |

### *Nedsatt leverfunktion*

Paracetamol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom. Dosen ska minskas eller dosintervallet förlängas.

### *Äldre*

Erfarenheten har visat att normal vuxendos är lämplig. Men hos bräckliga, immobila, äldre patienter, kan en lägre dos eller längre doseringsintervall vara lämpligt.

### *Kronisk alkoholism*

Kronisk överkonsumtion av alkohol kan sänka tröskelvärdet för paracetamol-toxicitet. Hos dessa patienter bör intervallet mellan två doser vara minst 8 timmar. 2 g paracetamol per dag bör ej överskridas.

### *Vuxna med vikt under 50 kg, eller dehydrering, eller malnutrition (se avsnitt Varningar och försiktighet)*

Dosen bör inte överstiga 60 mg/kg/dygn (upp till högst 2 g/dygn).

### **Administreringssätt**

För oral användning.

Tabletten sväljs med ett glas vatten.

Paracetamol Net filmdragerade tabletter är försedda med ett filmöverdrag som blir halt vid kontakt med saliven och därmed går det lättare att svälja tabletten, samtidigt som den karaktäristiska smaken av paracetamol döljs.

## **Varningar och försiktighet**

Långvarig eller frekvent användning bör undvikas. Patienter bör uppmanas att inte samtidigt ta andra läkemedel innehållande paracetamol. Intag av flera dygnsdoser vid ett administreringstillfälle kan allvarligt skada levern, i sådana fall uppstår inte medvetlöshet. Sjukvård ska dock uppsökas omedelbart. Allvarlig leverskada kan leda till levertransplantation eller dödsfall. 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. Läkare ska omedelbart rådfrågas vid överdosering, även om patienten mår bra, på grund av risken för irreversibel leverskada (se avsnitt Överdosering).

Långvarig användning, förutom under medicinsk uppsikt, kan vara skadlig. Kombination med annat antipyretikum hos ungdomar som behandlas med 60 mg/kg paracetamol dagligen är inte berättigat, förutom i fall av utebliven effekt.

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

Försiktighet bör iakttas vid användning av paracetamol till patienter med måttlig och svår njurinsufficiens, lindrig till måttlig leverinsufficiens (inklusive Gilberts syndrom), akut hepatit, samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen,

glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, hemolytisk anemi, alkoholmissbruk, dehydrering och kronisk malnutrition (se avsnitt Dosering).

Fall av hepatisk dysfunktion/leverskada har rapporterats hos patienter med utarmade glutation-nivåer, såsom de som lider av allvarlig undernäring, anorexi, dehydrering, lågt Body Mass Index eller regelbundet dricker stora mängder alkohol.

Riskerna vid överdosering är större hos patienter med icke-cirrotisk leverskada på grund av alkoholanvändning. Försiktighet ska iakttas hos patienter med kronisk alkoholism. I sådant fall ska dosen inte överstiga 2 g per dygn. Alkohol ska inte användas vid behandling med paracetamol.

Efter långtidsbehandling (>3 månader) med smärtstillande läkemedel, varannan dag eller oftare, kan huvudvärk utvecklas eller förvärras. Huvudvärk som orsakas av överdosering av smärtstillande läkemedel (MOH – medication overuse headache) ska inte behandlas genom att öka dosen. I sådana fall ska behandling med smärtstillande läkemedel avbrytas efter kontakt med läkare.

Plötsligt avbrytande av långtidsbehandling, hög dos eller felaktig användning kan leda till huvudvärk, trötthet, muskelvärk, nervositet och autonoma symtom. Dessa utsättningssymtom är övergående inom några dagar. Innan de gått över bör ytterligare intag av analgetika undvikas och inte återupptas utan medicinsk rådgivning.

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

Om hög feber eller tecken på sekundär infektion inträffar eller om symptomen kvarstår under längre tid än 3 dagar, bör en läkare rådfrågas.

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 glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

#### *Påverkan på laborietester*

Paracetamol kan påverka urinsyratester i serum via fosforwolframsyra och blodsockertester via glukos -oxidas-peroxidas.

## **Interaktioner**

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

Den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumariner kan förstärkas av regelbunden användning av paracetamol med ökad risk för blödning. Effekten kan ses redan vid doser på 2 g paracetamol per dygn efter 3 dygn. Enstaka doser paracetamol i normal dosering anses inte ha någon betydande effekt.

INR-värdena bör kontrolleras oftare under tiden som denna kombination ges samt efter avbrytande av behandlingen.

#### *Farmakokinetiska interaktioner*

Användning av substanser som inducerar leverenzymen, såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, och johannesört

(Hypericum perforatum) kan öka levertoxiciteten för paracetamol genom ökad och snabbare formation av toxiska metaboliter. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig behandling med enzyminducerande substanser.

Isoniazid påverkar paracetamols farmakokinetik och kan potentiera levertoxicitet.

Vid samtidig behandling med probenecid bör sänkning av paracetamoldosen övervägas. Probenecid i det närmaste halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra.

Absorptionshastigheten av paracetamol kan ökas av metoklopramid och domperidon.

Absorptionen av paracetamol reduceras av kolestyramin. Intag av kolestyramin och paracetamol bör ske med en timmes mellanrum för att uppnå maximal effekt.

Samtidigt intag av läkemedel som fördröjer magtömningen, kan fördröja absorptionen och insättande av effekten av paracetamol.

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik.

Monitorering av plasmanivåerna av kloramfenikol rekommenderas, om paracetamol kombineras med kloramfenikolbehandling via injektion.

I en farmakokinetisk studie har paracetamol rapporterats minska lamotrigins exponering med 20 %. Den kliniska relevansen är oklar.

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 Varningar och försiktighet.)

## Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken missbildningar, 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 det bör användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

## Amning

Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjolk i små mängder. Påverkan på det ammade barnet har ej rapporterats. Paracetamol kan användas av ammande kvinnor så länge den rekommenderade dosen ej överskrids. Vid långtidsbehandling bör försiktighet iakttas.

## Trafik

Paracetamol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

Frekvensen av biverkningar klassificeras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem | Frekvens  | Biverkning |
|-------------|-----------|------------|
|             | Sällsynta |            |



| Organsystem                             | Frekvens         | Biverkning                                                      |
|-----------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet                 |                  | Trombocytrubbningar, störningar i stamcellernas funktion.       |
|                                         | Mycket sällsynta | Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni och hemolytisk anemi.     |
| Immunsystemet                           | Sällsynta        | Överkänslighet (exklusive angioödem).                           |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket sällsynta | Bronkospasm                                                     |
| Metabolism och nutrition                | Mycket sällsynta | Hypoglykemi.                                                    |
| Psykiska störningar                     | Sällsynta        | Depression, förvirring, hallucinationer.                        |
| Centrala och perifera nervsystemet      | Sällsynta        | Tremor, huvudvärk.                                              |
| Ögon                                    | Sällsynta        | Synstörningar.                                                  |
| Hjärtat                                 | Sällsynta        | Ödem.                                                           |
| Magtarmkanalen                          | Sällsynta        | Blödning, buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar.           |
| Lever och gallvägar                     | Sällsynta        | Störningar av leverfunktionen, leversvikt, levernekros, gulsot. |
|                                         | Mycket sällsynta | Levertoxicitet.                                                 |

| Organsystem                                                 | Frekvens         | Biverkning                                                                     |
|-------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Hud och subkutan vävnad                                     | Sällsynta        | Klåda, utslag, svettningar, purpura, angioödem, urtikaria.                     |
| Njurar och urinvägar                                        | Mycket sällsynta | Steril pyuri (grumlig urin) och njurbiverkningar                               |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Sällsynta        | Yrsel (ej svindel), sjukdomskänsla, pyrexia, sederig, läkemedelsinteraktioner. |
|                                                             | Mycket sällsynta | Överkänslighetsreaktioner (som kräver utsättning av läkemedlet)                |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer      | Sällsynta        | Överdoserig och förgiftning                                                    |

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Några fall av erythema multiforme, ödem i struphuvudet, anafylaktisk chock, anemi, leverförändringar och hepatit, njurförändringar (allvarlig njurfunktionsnedsättning, interstitiell nefrit, hematuri, anures) gastrointestinala effekter och svindel har rapporterats.

Leverskada vid användning av paracetamol har uppträtt i samband med alkoholmissbruk.

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

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## Överdoser

Det finns risk för förgiftning, i synnerhet hos äldre patienter, små barn, patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism, hos patienter med kronisk malnutrition samt hos patienter som använder enzyminducerande substanser. Överdoser av paracetamol kan förorsaka leversvikt, vilket kan leda till levertransplantation eller dödsfall.

Vid överdoseringar kan konjugationsförmågan i levern mätas varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutathiondepåerna töms vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter ett par dygn. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas. Akut pankreatit har observerats, vanligtvis med hepatisk dysfunktion och levertoxicitet.

Toxicitet: Beträffande toxiska plasmakoncentrationer se nedan under behandling. 5 g under 24 tim till 3½-åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till vuxna i regel

140 mg/kg. Toxisk dos till barn ca 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin m fl) 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.

Symtom: Eventuellt buksmärtor, illamående och kräkningar några timmar efter intaget och under 1:a-2:a dygnet. Från 2:a-3:e dagen tecken på leverskada med transaminasstegringar, fallande protrombinvärde, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglukemi, hypokalemi, hypofosfatemi, metabolisk acidosis, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar i regel efter 4-6 dygn.

Njurskada kan förekomma sekundärt till leverskadan eller som enda eller huvudsakliga toxiska manifestation inom 24-72 timmar efter överdoseringstillfället. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt rapporterat. Vid extremt höga koncentrationer har medvetslöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats, Pancytopeni.

Behandling: Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Acetylcystein 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 njursviktsterapi 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.

## **Farmakodynamik**

Paracetamol är ett anilid-derivat med motsvarande analgetiska och antipyretiska egenskaper som acetylsalicylsyra. Paracetamol ger dock ej upphov till gastrointestinal irritation och tolereras även väl av patienter med ulcus. Paracetamol påverkar ej trombocyttaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Den antipyretiska effekten erhålles genom påverkan av värmereglerande centra i CNS varigenom värmeavgivningen ökas.

Latenstiden för den analgetiska effekten är ca  $\frac{1}{2}$  timme, maximal effekt uppnås inom 1-2 timmar och durationen är 4-5 timmar. Den antipyretiska effektens förlopp är något långsammare: Således är latenstiden ca  $\frac{1}{2}$ -1 timme, maximal febernedsättning noteras efter 2-3 timmar och effektdurationen är ca 8 timmar.

## **Farmakokinetik**

### *Absorption*

Paracetamol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter peroral tillförsel.

Maximala plasmakoncentrationen uppnås inom  $\frac{1}{2}$ -1 timme.

### *Distribution*

Paracetamol distribueras snabbt till alla vävnader. Koncentrationerna är jämförbara i blod, saliv och plasma

. Distributionsvolymen är ca 1 L/kg kroppsvikt. Vid terapeutiska doser är proteinbindningen låg.

### *Metabolism*

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två större metabolismvägar: till glukuronsyra och svavelsyrakonjugat. Den senare vägen mättas snabbt vid doser som överstiger de terapeutiska doserna. En mindre del katalyseras av cytokrom P450 (huvudsakligen CYP2E1) och ger upphov till bildning av en intermediär metabolit (N-acetyl-p-bensokinoneimin), som vid normal användning snabbt detoxifieras av glutathion och utsöndras med urinen, efter konjugering med cystein och merkaptursyra. Vid överdosering erhålls en ökning av denna toxiska metabolit.

### *Eliminering*

Eliminering sker väsentligen via urinen. 90 % av den intagna dosen utsöndras via njurarna inom 24 timmar, främst som glukuronid (60-80 %) och sulfatkonjugat (20-30 %). Mindre än 5 % utsöndras i oförändrad form. Elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar.

### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) är eliminationen av paracetamol och dess metaboliter fördröjd.

### *Äldre patienter*

Konjugeringen är oförändrad i denna patientgrupp

## **Prekliniska uppgifter**

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

## **Innehåll**

## Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En filmdragerad tablett innehåller 500 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

## Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Pregelatiniserad stärkelse

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol

Propylenglykol

Titandioxid (E 171)

Talk

## 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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 0.85 \cdot A (100 - 98)$$

$$\text{PEC} = 1.61 \mu\text{g/L}$$

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 =  $9 \cdot 10^6$

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  $\mu\text{g/L}$  (OECD 201) (Reference 5)

*Water flea (Daphnia magna):*

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 9,200  $\mu\text{g/L}$  (OECD 202) (Reference 7)

*Zebra Fish (Brachydanio rerio):*

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 378,000  $\mu\text{g/L}$  (OECD 203) (Reference 5)



*Green Algae (Chlorella vulgaris)*

Chronic toxicity

NOEC 72 hours (growth) 46,000 µg/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)

$PNEC = 460/10 = 46 \text{ µg/L}$

*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.  $PEC/PNEC \leq 0.1$  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 =  $58-80 \text{ L g}^{-1}_{\text{ss}} \text{ d}^{-1}$  (Reference 6)

### *Water-sediment study:*

50% (DT50) degradation in 3.10 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  $58-80 \text{ L g}^{-1}_{\text{ss}} \text{ d}^{-1}$  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, K.D., Winter, A. 1989. Water Research 23, No.4, 495-499.
8. Löffler, 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

4 år.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Vita till benvita kapselformade filmdragerade tabletter 16,5 x 8,25 mm med brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 500 mg* Vita till benvita kapselformade tabletter 16,5 x 8,25 mm med brytskåra på ena sidan.

1 x 20 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare

1 x 56 tablett(er) burk, 84:82, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

1 x 105 tablett(er) burk, 80:57, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare