

Altermol



Orifarm Generics AB

Tablett 500 mg/30 mg

(vit till nästan vit, kapselformad, plan, fasad, odragerad tablett, 17,5 x 7 mm, präglad med "PC2" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan)



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 Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-05.

Indikationer

Opiodkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte är tillräcklig.

Kodein är indicerat för vuxna, ungdomar och barn äldre än 12 år för behandling av akut måttlig smärta, som inte anses kunna lindras av andra analgetika såsom paracetamol eller ibuprofen (enbart).

Kontraindikationer

Altermol är kontraindicerat vid:

- Gallvägsspasm.

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Till barn (0-18 år) som genomgår tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktivt sömnapné syndrom p.g.a. en ökad risk för att utveckla allvarliga eller livshotande biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Ammande kvinnor (se avsnitt Graviditet).
- Patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6.

Dosering

Dosering

Vuxna:

1-2 tabletter 1-4 gånger per dygn. Den maximala dygnsdosen av kodein ska inte överskrida 240 mg.

Pediatrisk population:

Ungdomar från 12 år:

I den pediatrika populationen 12-18 år ska dosen primärt baseras på kodeinkomponenten och kroppsvikten. Rekommenderad singeldos av kodein är 0,5-1 mg kodein/kg, maximalt 4 gånger dagligen. Dosen av Altermol justeras så att paracetamolkomponenten inte överstiger 15 mg/kg/dos (upp till 60 mg/kg/dag).

Eftersom Altermol tabletten inte kan delas, kan barn som väger mindre än 34 kg inte behandlas utan att överskrida den maximala rekommenderade dosen paracetamol.

Barn under 12 år:

Kodein ska inte användas till barn under 12 år p.g.a. risken för morfinintoxikation beroende på den varierande och oförutsägbara metabolismen av kodein till morfin (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 acidosis.

Risk för beroendutveckling föreligger vid höga doser och långvarig användning. Altermol 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 avsnitt Överdoser/Överdoser.

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 avsnitt Farmakokinetik).

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 %

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av kodein och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva kodein samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att kodein, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar inklusive dödsfall (se även avsnitt Kontraindikationer). Alla barn erhöll kodeindoser inom lämpligt dosintervall. Däremot fanns det belägg för att dessa barn antingen var ultrasnabba eller extensiva metaboliserare avseende förmågan att metabolisera kodein till morfin.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Kodein rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion inkluderande neuromuskulära sjukdomar, allvarliga hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på morfinintoxikation.

Altermol tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Följande kombinationer med Altermol bör undvikas: kinidin.

Följande kombinationer med Altermol kan kräva dosjustering:

- Neuroleptika
- Antidepressiva
- Warfarin
- Enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin)
- Rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*)
- Probenecid
- Metoklopramid
- Kolestyramin
- Kloramfenikol

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kodein

Farmakokinetiska interaktioner:

Effekten av kodein orsakas sannolikt av dess O-demetylering 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 dosjustering.

Enzyminducerande läkemedel t.ex. rifampicin, barbiturater, flera antiepileptika, johannesört (*Hypericum perforatum*) m.fl. kan ge minskade plasmakoncentrationer av morfin (se även interaktion med paracetamol nedan).

Paracetamol

Farmakodynamiska interaktioner:

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

Farmakokinetiska interaktioner:

Enzyminducerande substanser, 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 kan dessa ämnen öka hepatotoxicitet av paracetamol p.g.a. ökad och snabbare bildning av toxiska metaboliter. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av enzyminducerande substanser.

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 ökas av *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.

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. Vid långvarig behandling under graviditet bör risken för neonatal abstinens beaktas.

Amning

Kodein är kontraindicerat under amning (se avsnitt Kontraindikationer).

Vid terapeutiska doser kan kodein och dess metabolit förekomma i mycket små mängder i modersmjölk 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 modersmjölken. Det kan i mycket sällsynta fall resultera i symtom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

Trafik

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

Biverkningar

Cirka 15 % beräknas få biverkningar, vilka i huvudsak kan kopplas till den farmakologiska effekten av kodein. Biverkningarna är dosrelaterade.

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

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Immunsystemet			Allergisk reaktion An gioödem	

Magtarmkanalen	Illamående Förstoppning			Pankreatit
Lever och gallvägar		Gallvägsdyskinesi	Leverskada	
Hud och subkutan vävnad			Exantem Urtikaria	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet			
Undersökningar			Kreatininstegring	

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

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

Vid långtidsanvändning kan risken för njurskador inte helt uteslutas.

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

Överdoser

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

Toxicitet: 2 tabletter Altermol 500 mg/30 mg till 5-åring gav efter koltillförsel ej några symtom. 20-30 tabletter Altermol 500 mg/30 mg till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Paracetamol

Vid överdosering kan konjugationsförmågan i levern mätas, 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 dygnet förekommer eventuellt buksmärter, 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. 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 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, erytem och ansiktsödem förekomma. Vid högre doser kan hypoxi, andningsstillestånd, medvetlöshet, 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) gav 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

Altermol 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 även enzymet prostaglandinsyntetas i CNS och torde därmed höja smärtröskeln. Paracetamol är en svag hämmare av prostaglandinsyntesen i perifer vävnad.

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

Kodein har centrala analgetiska egenskaper som förmodligen beror på dess opiatreceptor effekt på CNS. Analgetisk effekt erhålls efter ½-1 timme och maximal effekt inom ca två timmar.

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.

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. Det 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 p.g.a. 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. Denna reaktion katalyseras av enzymet CYP2D6. Omkring 7 % av den kaukasiska populationen saknar p.g.a. sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt p.g.a. utebliven bildning av morfin. Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är ultrasnabba metaboliserare. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6-kodande gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Dessa individer får förhöjda plasmakoncentrationer av morfin när de får kodein och löper därför risk för morfinrelaterade biverkningar (se även avsnitt 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 finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Paracetamol

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller paracetamol 500 mg och kodeinfosfathemihydrat 30 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 18 mg laktosmonohydrat (se även avsnitt Varningar och försiktighet)

Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Stearinsyra

Povidon

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Talk (E553b)

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för kodein, vattenfri är framtagen av företaget Sanofi AB för Panocod®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av kodein, vattenfri kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att kodein, vattenfri är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Kodein, vattenfri har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.209 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 1527,6799 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

Addition of:

Codeine phosphate hemihydrate = 1527,6795 kg

Codeine hydrochloride dihydrate = 0,0004 kg

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

No ecotoxicity data available.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio could not be calculated since no ecotoxicity results are available, hence justifying the phrase: "Risk of environmental impact of codeine cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."

Degradation

No data available, therefore the degradation phrase should be: *"The potential for persistence of codeine cannot be excluded, due to lack of data."*

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log log P = 1.34 (pH unknown, predicted, Chem Axon)
(Ref II)

Justification of chosen bioaccumulation phrase: Since log P < 4, codein has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Codein is excreted via the kidneys.

Codeine is primarily metabolized by glucuronidation. Through a less metabolic pathway, O-demethylated codeine is morphine.

After metabolization, the substance is excreted in the urine, primarily as codeine and norcodeine conjugates and also (about 20%) as morphine conjugate and free codeine.
(Ref III)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Available at <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-2020-05-14>.
- II. Drug Bank: log P for codeine phosphate hydrate, retrieved at <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT0015922020-04-21>.
- III. SmPC of Panocod, retrieved from fass.se 2020-04-21.

Miljöinformationen för paracetamol är framtagen av företaget Sanofi AB för Panocod®

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att paracetamol är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Paracetamol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 91,10 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 664995.669778993 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC₅₀ 72 h (growth rate): > 100 000 µg/L

NOEC 72 h (growth rate): ≥ 100 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 201

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

NOEC 21 d (reproduction): 100 µg/L

NOEC 21 d (mortality): 1 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 211

(Ref III)

Fish (Danio rerio):

NOEC 30 dph (mortality/survival): 3 160 µg/L

NOEC 30 dph (hatching success, body length, body weight): > 10 000 µg/l

Test item: Paracetamol

Protocol: OECD 210

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 10 µg/L (long-term results from at least three species representing three trophic levels, assessment factor: 10)

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used.

NOEC for *Daphnia magna* 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 = $91,10/10 = 9.110$

$1 < \text{PEC/PNEC} \leq 10$: Use of paracetamol has been considered to result in moderate environmental risk.

Degradation

No data available, therefore the degradation phrase should be: "*The potential for persistence of paracetamol cannot be excluded, due to lack of data.*"

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log log P = 0.91 (pH unknown, predicted, Chem Axon)

(Ref V)

Justification of chosen bioaccumulation phrase: Since log P < 4, paracetamol has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Paracetamol is excreted via the kidneys.

Paracetamol is metabolized by conjugation to glucuronide and sulfate. A minor part is also oxidatively metabolized and bound to glutathione and excreted as cysteine and mercapturic acid conjugates.

(Ref VI)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Available at <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety->
- II. Sanofi Internal report: Paracetamol: Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in an algal growth inhibition test. OECD201. Report 135441210, 2019
- III. Sanofi Internal report: Paracetamol: Influence to *Daphnia magna* in a semi-static reproduction test. OECD211. Report 135441221, 2019
- IV. Sanofi Internal report: Paracetamol: Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) in an Early-Life Stage Test. OECD210. Report 135441232, 2019
- V. Drug Bank: log P for paracetamol, retrieved at <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316> 2020-04-21.
- VI. SmPC of Panocod, retrieved from fass.se 2020-04-21.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Vit till nästan vit, kapselformad, plan, fasad, odragerad tablett, 17,5 x 7 mm, präglad med "PC2" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Tablett 500 mg/30 mg vit till nästan vit, kapselformad, plan, fasad, odragerad tablett, 17,5 x 7 mm, präglad med "PC2" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan
10 tablett(er) blister, 80:38, F, Övriga förskrivare: tandläkare
20 tablett(er) blister, 80:38, F, Övriga förskrivare: tandläkare
50 tablett(er) blister, 98:06, F, Övriga förskrivare: tandläkare
100 tablett(er) blister, 127:33, F, Övriga förskrivare: tandläkare