

Paracetamol Fresenius Kabi

ⓘ M R EF

Fresenius Kabi

Infusionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Lösningen är klar och svagt guldfärgad.)

Andra analgetika och antipyretika, anilider

Aktiv substans:

Paracetamol

ATC-kod:

N02BE01

Läkemedel från Fresenius Kabi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2025-01-23

Indikationer

Paracetamol Fresenius Kabi är indicerat för:

- korttidsbehandling av måttlig smärta, särskilt efter kirurgi
- korttidsbehandling av feber

när intravenös tillförsel är kliniskt motiverad för att snabbt behandla smärta eller hypertermi, och/eller när andra administreringsvägar inte är möjliga.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, proparacetamolhydroklorid (prodrug till paracetamol) eller mot något hjälpämne.
- Svår hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh>9)

Dosering

Intravenös användning.

Flaskan eller påsen innehållande 100 ml skall endast användas till vuxna, ungdomar och barn som väger över 33 kg.

Ampullen innehållande 10 ml och flaskan eller påsen innehållande 50 ml skall endast användas till nyfödda spädbarn (ej prematura), spädbarn, småbarn och barn som väger upp till 33 kg.

Dosering

Dosering baserad på patientvikt (se doseringstabellen nedan):

Patientens vikt	Dos per administreringstillfälle	Volym per administreringstillfälle	Maximal volym Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska per administreringstillfälle baserat på gruppens övre viktgräns (ml)***	Maximal daglig dos**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg till ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg, utan att överskrida 2 g
> 33 kg till ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg, utan att överskrida 3 g
> 50 kg och med ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg och inga ytterligare riskfaktorer för levertoxicitet	1 g	100 ml	100 ml	4 g

***Prematura nyfödda spädbarn:** Det finns inga data beträffande säkerhet eller effekt tillgängliga för prematura nyfödda spädbarn (se avsnitt Farmakokinetik).

****Maximal daglig dos:** Den maximala dagliga dosen som anges i tabellen ovan gäller för patienter som inte får några andra läkemedel innehållande paracetamol, och bör om nödvändigt justeras med avseende på sådana läkemedel.

*****Patienter som väger mindre kräver mindre volymer.**

- Det kortaste intervallet mellan varje administreringstillfälle måste vara minst 4 timmar hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance >50 ml/min).

- Det kortaste intervallet mellan varje administreringstillfälle hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance 10-50 ml/min) måste vara minst 6 timmar.

- Det kortaste intervallet mellan varje administreringstillfälle hos patienter som kräver hemodialys (kreatininclearance <10 ml/min) måste vara minst 8 timmar.

- Den maximala dagliga dosen får inte överstiga 3 g (se avsnitt Varningar och försiktighet) hos vuxna patienter med kronisk eller kompenserad aktiv leversjukdom, hepatocellulär insufficiens, kronisk alkoholism, kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation), dehydrering, Gilbert-Meulengrachts syndrom, som väger under 50 kg.

- Fler än 4 doser under 24 timmar får ej ges.

Administreringssätt:

Var uppmärksam vid förskrivning och administrering av Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska för att undvika doseringsfel som beror på förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml), vilket kan leda till oavsiktlig överdosering och död. Se noga till att korrekt dos kommuniceras och mäts upp. Vid skrivna ordinationer, inkludera både den totala dosen i mg och den totala dosen i volym. Se noga till att dosen uppmäts och administreras korrekt.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska destrueras.

Innan administrering ska produkten granskas visuellt avseende partiklar eller missfärgning.

Paracetamollösningen ges som intravenös infusion under 15 minuter.

Patienter som väger ≤ 10 kg:

- Ampullen, injektionsflaskan eller påsen med Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska bör ej hängas upp som en infusion pga. den lilla volym läkemedel som administreras till denna population.
- Den volym som ska administreras ska dras ut från ampullen, injektionsflaskan eller påsen och spädas upp till 10 gånger med 9 mg/ml natriumkloridlösning eller 5 mg/ml glukoslösning (en volym Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska till nio volymer spädningsvätska) och administreras under 15 minuter.
- En 5 ml eller 10 ml spruta bör användas för att mäta upp den dos som är lämplig för barnets vikt och önskad volym. Detta ska dock aldrig överstiga 7,5 ml per dos.
- Användaren ska hänvisa till produktinformationen för doseringsriktlinjer.

För spädning av Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Varningar

RISK FÖR MEDICINERINGSFEL

Var uppmärksam för att undvika doseringsfel till följd av förväxling mellan milligram (mg) och milliliter (ml) vilket kan leda till oavsiktlig överdosering och död (se avsnitt Dosering).

Det rekommenderas att använda lämplig peroral analgetikabehandling så snart detta administrerings sätt är möjligt.

För att undvika risk för överdosering, kontrollera att övrig mediciner varken innehåller paracetamol eller propacetamolhydroklorid.

Högre doser än de rekommenderade innebär risk för mycket allvarlig leverskada. Kliniska symtom och tecken på leverskada (inklusive fulminant hepatit, leversvikt, kolestatisk hepatit, cytolytisk hepatit) ses vanligen först efter två dagars läkemedelsadministrering och kulmen vanligen efter 4-6 dagar. Behandling med antidot skall ges så snart som möjligt (se avsnitt Överdoserings).

Paracetamol kan orsaka allvarliga hudreaktioner. Patienter ska informeras om de tidiga tecknen på allvarliga hudreaktioner, och användning av läkemedlet ska avbrytas vid första uppkomst av hudutslag eller något annat tecken på överkänslighet.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin.

Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Om behandlingen med flukloxacillin fortsätter efter utsättning av paracetamol är det lämpligt att försäkra sig om att det inte finns några tecken på HAGMA, eftersom det finns en möjlighet att flukloxacillin upprätthåller den kliniska bilden av HAGMA (se avsnitt interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Som för alla infusionslösningar i injektionsflaskor eller påsar, behövs noggrann övervakning särskilt vid slutet av infusionen för att undvika lungemboli (se avsnitt särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering).

Paracetamol ska användas med särskild försiktighet vid följande tillstånd:

- Onormal leverfunktion och Hepatocellulär insufficiens (Child-Pugh ≤ 9)
- Hepatobiliära sjukdomar
- Gilbert-Meulengracht (familjär icke-hemolytisk ikterus)
- Allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) (se avsnitt Dosering samt Farmakokinetik)
- Kronisk alkoholism
- Kronisk undernäring (låga reserver av leverglutation)
- Behandling med total parenteral nutrition (TPN)
- Användning av enzyminducerande läkemedel
- Användning av levertoxiska substanser
- Hos patienter med en genetiskt orsakad G-6-PD-brist (favism) kan hemolytisk anemi orsakad av en reducerad allokering av glutation uppkomma efter administrering av paracetamol
- Dehydrering

Påverkan på laborietester

Paracetamol kan påverka tester för urinsyra som använder fosforvolframsyra och blodglukostester som använder glukos-oxidas-peroxidas.

Interaktioner

- Probenecid så gott som halverar clearance av paracetamol genom att hämma dess konjugering med glukuronsyra. En reduktion av dosen av paracetamol bör övervägas vid samtidig behandling med probenecid
- Salicylamid kan förlänga halveringstiden för elimineringen av paracetamol
- Metabolismen av paracetamol försämras hos patienter som använder enzym-inducerande läkemedel som rifampicin, barbiturater, tricykliska antidepressiva och vissa antiepileptikum (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon)
- Enstaka rapporter beskriver en oväntad levertoxicitet hos patienter som brukar alkohol eller använder enzym-inducerande läkemedel (se avsnitt Överdoserings)

- Samtidig användning av paracetamol och AZT (zidovudin) ökar risken för neutropeni
- Samtidig användning av paracetamol och p-piller kan reducera eliminationen av paracetamol
- Samtidig användning av paracetamol (4 g per dag i minst 4 dagar) och antikoagulantia kan leda till mindre ändringar av INR värden. I detta fall bör ökad övervakning av INR värden ske under den samtidiga användningen samt under en vecka efter utsättande av paracetamol
- Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamatrelaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt varningar och försiktighet).

Graviditet

Klinisk erfarenhet av intravenös administrering av paracetamol är begränsad.

En stor mängd data från användning av orala terapeutiska doser av paracetamol hos gravida kvinnor indikerar emellertid varken några missbildningar, eller någon fetoneonatal 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, det ska dock användas med lägsta möjliga effektiva dos under kortast möjliga tid, och med lägsta möjliga frekvens.

Amning

Efter oral administrering utsöndras paracetamol i bröstmjölken i små mängder. Inga biverkningar har rapporterats hos diande spädbarn. Paracetamol Fresenius Kabi kan därför användas av ammande kvinnor.

Biverkningar

Utvärderingen av biverkningarna bygger på följande definition av frekvens:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\,000$
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Som alla läkemedel som innehåller paracetamol är biverkningar sällsynta eller mycket sällsynta. De beskrivs i nedanstående tabell:

Organklasser	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Kan ej beräknas från tillgängliga data
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos	
Immunsystemet			Anafylaktisk chock*, Överkänslighetsreaktion*, bronkospasm*	
Metabolism och nutrition				Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA)**
Hjärtat				Takykardi

Blodkärl		Hypotension		
Hud och subkutan vävnad			Svåra hudreaktioner***, utslag*, urticaria*	Erytem, vallningar, klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Reaktioner vid administrerings-stället (smärta och brännande känsla)	Sjukdomskänsla		
Undersökningar		Transaminas-stegring		

* Mycket sällsynta fall av överkänslighetsreaktioner i form av anafylaktisk chock, urticaria, hudutslag har rapporterats och kräver att behandlingen avbryts.

**Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap: Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt Varningar och försiktighet). Pyroglutamatrelaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutation hos dessa patienter.

***Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats och kräver att behandlingen avbryts.

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

Det finns risk för leverskada (inklusive fulminant hepatit, leversvikt, kolestatisk hepatit, cytolytisk hepatit), speciellt hos äldre, små barn, patienter med leversjukdom, vid kronisk alkoholism, patienter med kronisk undernäring och hos patienter som får enzyminducerande läkemedel. Överdoser kan i dessa fall vara livshotande.

Symtom på överdoser: Symtom uppkommer vanligen inom de 24 första timmarna och innefattar: illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärter.

Överdoser med 7,5 g paracetamol eller mer som en enkeldos till vuxen, eller 140 mg/kg kroppsvikt som en enkeldos till barn, orsakar levercellnekros, vilket kan medföra en fullständig och irreversibel nekros, resulterande i hepatocellulär insufficiens, metabolisk acidosis och encefalopati. Detta kan i sin tur leda till koma, ibland med dödsfall som följd. Samtidigt ses ökade nivåer av levertransaminaser (AST, ALT), laktatdehydrogenas och bilirubin tillsammans med minskade protrombinnivåer vilket kan uppträda 12 till 48 timmar efter administrering.

Kliniska symtom på leverskada börjar vanligen synas efter två dagar och når maximal styrka efter 4-6 dagar.

Behandling av en överdoser:

- Omedelbar intagning på sjukhus

- Innan behandling påbörjas tas så fort som möjligt efter en överdos ett blodprov för bestämning av paracetamolkoncentrationen i plasma
- Behandlingen inkluderar administrering av antidoten N-acetylcystein (NAC) givet intravenöst eller oralt, om möjligt inom 10 timmar. N-acetylcystein kan dock i någon mån skydda även efter 10 timmar men i dessa fall ges förlängd behandling
- Symtomatisk behandling
- Levertester måste göras i början av behandlingen och upprepas var 24:e timme. I de flesta fall återgår levertransaminaserna till normal nivå inom en till två veckor med fullständigt återställd leverfunktion. I mycket allvarliga fall kan dock levertransplantation bli nödvändig
- Hemodialys kan minska plasmakoncentrationen av paracetamol men effekten är begränsad

Farmakodynamik

Den exakta mekanismen för de analgetiska och antipyretiska effekterna av paracetamol är ej fastställd; den kan involvera central och perifer verkan.

Paracetamol Fresenius Kabi ger smärtlindring inom 5-10 minuter efter infusionsstart. Maximal analgetisk effekt uppnås inom 1 timme och effekten kvarstår normalt 4-6 timmar.

Paracetamol Fresenius Kabi ger febernedsättning inom 30 minuter efter infusionsstart och den antipyretiska effekten kvarstår minst 6 timmar.

Farmakokinetik

Vuxna

Absorption

Paracetamol visar en linjär farmakokinetisk profil efter en enkeldos upp till 2 g samt efter upprepad administrering under 24 timmar.

Biotillgängligheten efter en infusion av 500 mg och 1 g paracetamol är i samma storleksordning som den som observerades efter infusion av 1 g och 2 g propacetamol (motsvarar 500 mg och 1 g paracetamol). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av paracetamol som ses i slutet av en 15-minuters intravenös infusion av 500 mg och 1 g paracetamol är cirka 15 mikrogram/ml respektive 30 mikrogram/ml.

Distribution

Distributionsvolymen för paracetamol är cirka 1 l/kg. Paracetamol är inte bundet till plasmaproteiner i någon större utsträckning (omkring 10%). Efter infusion av 1 g paracetamol observerades signifikanta koncentrationer av paracetamol (ca 1,5 mikrogram/ml) i cerebrospinalvätskan 20 minuter efter infusionen.

Biotransformering

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två huvudvägar: konjugering med glukuronsyra och svavelsyra. Den sistnämnda vägen blir snabbt mättad vid doseringar överskridande terapeutisk dos. En liten del (mindre än 4 %) metaboliseras av cytokrom P450 till ett reaktivt intermediat (N-acetylbensokinonimin) som under normal användning snabbt detoxifieras av reducerat glutation och utsöndras via urinen efter konjugering med cystein och merkaptursyra. Vid en kraftig överdosering ökar dock mängden av denna toxiska metabolit.

Eliminering

Metaboliterna av paracetamol utsöndras huvudsakligen i urinen. 90% av den administrerade dosen utsöndras inom 24 timmar främst som glukuronid-konjugat (60-80%) och sulfat-konjugat (20-30%). Mindre än 5% elimineras oförändrat. Halveringstiden i plasma är 2,7 timmar och total clearance är 18 l/timme.

Nyfödda, spädbarn och barn

Paracetamols farmakokinetiska parametrar hos spädbarn och barn är likartade de som observeras hos

vuxna med undantag av halveringstiden i plasma som är något kortare (1,5 till 2 timmar) än hos vuxna. Hos nyfödda är halveringstiden längre än hos spädbarn, cirka 3,5 timmar. Nyfödda, spädbarn och barn upp till 10 år utsöndrar betydligt mindre glukuronid-konjugat och mera sulfat-konjugat än vuxna.

Tabell. Åldersrelaterade farmakokinetiska värden (standardiserad clearance, $*CL_{std}/F_{oral}$ ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)).

Ålder	Vikt (kg)	CL_{std}/F_{oral} ($l \cdot h^{-1} 70 \text{ kg}^{-1}$)
40 veckor (postconceptional age)	3,3	5,9
3 månader (postnatal age)	6	8,8
6 månader (postnatal age)	7,5	11,1
1 år (postnatal age)	10	13,6
2 år (postnatal age)	12	15,6
5 år (postnatal age)	20	16,3
8 år (postnatal age)	25	16,3

$*CL_{std}$ är ett gruppestimat av CL

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-50 ml/min) är elimineringen av paracetamol något fördröjd med en halveringstid som sträcker sig från 2 till 5,3 timmar. Hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion är elimineringstiden för glukuronid- och sulfatkonjugat 3 gånger längre än hos friska frivilliga försökspersoner. Det rekommenderas därför att det kortaste intervallet mellan varje administrering ökas till 6 timmar när paracetamol ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance 10-50 ml/min) (se avsnitt Dosering).

Äldre

Paracetamols farmakokinetik och metabolism är inte förändrad hos äldre. Dosjustering är därför inte nödvändig för denna patientgrupp.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data visar inte på några speciella risker för människa utöver den information som finns i andra avsnitt av texten. Studier av lokal tolerans av paracetamol infusionsvätska hos råtta och kanin visade på god tolerans. Frånvaro av fördröjd kontaktöverkänslighet har testats på marsvin.

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

Paracetamol har visat sig vara icke-carcinogen hos hanråttor såväl som hos han- och honmöss. Tvetydiga bevis för carcinogen aktivitet noterades hos honråttor baserat på en ökad incidens av mononuklär cell-leukemi.

En komparativ genomgång av litteraturen gällande genotoxicitet och carcinogenicitet hos paracetamol visade att genotoxiska effekter av paracetamol endast uppträder vid doser över det rekommenderade intervallet vilket resulterar i allvarliga toxiska effekt inklusive uttalad lever- och benmärgstoxicitet. Tröskelnivån för genotoxicitet nås inte vid terapeutiska doser av paracetamol.

Innehåll

1 ml innehåller: Paracetamol 10 mg, cystein, mannitol (E421), vatten för injektionsvätskor. En 10 ml ampull innehåller 100 mg paracetamol. En 50 ml flaska eller påse innehåller 500 mg paracetamol. En 100 ml flaska eller påse innehåller 1000 mg paracetamol

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

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:

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

$$PEC = 2.20 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 803610,6209kg (total sold amount API in Sweden year 2023, 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 = $10 \cdot 10^6$

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 $\mu\text{g/L}$ (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)

$PNEC = 460/10 = 46 \mu\text{g/L}$

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)

$PEC/PNEC = 2.20/46 = 0.048$, 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/12532/1/2>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Handhavande

Som för alla infusionsvätskor i injektionsflaska eller i påse är det viktigt att tänka på att det är nödvändigt med noggrann övervakning vid slutet av infusionen, oavsett infusionsväg. Övervakning vid slutet av infusionen är särskilt viktigt vid infusion via central venkateter, för att undvika luftemboli.

Kompatibilitet

Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska kan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%)

infusionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska upp till 1:10.(en volym Paracetamol Fresenius Kabi 10 mg/ml infusionsvätska till nio volymer spädningsvätska). Den utspädda infusionsvätskan ska granskas visuellt och får inte användas om det finns opalescens, synliga partiklar eller fällning.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Hållbarhet efter öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid förvaring i rumstemperatur. Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överskrida 24 timmar såvida inte öppningsprocedur och lagring skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Om infusionsvätskan spädes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5%) ska lösningen också användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ska den dock ej förvaras längre än 6 timmar (inklusive infusionstiden).

Förvaring

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 10 mg/ml Lösningen är klar och svagt guldfärgad.

10 x 50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

10 x 100 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare