

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)



Beroendeframkallande medel.

lakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Särskild receptblankett krävs

Analgetikum

Aktiva substanser:

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: 2019-12-17.

Indikationer

Opioidkänslig 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.

- 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 *Amning*).
- 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.

Pediatrik 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 iaktas 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*.

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 tablett 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 iaktas 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

Kategori C.

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

Grupp IVb.

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 Angioödem	
Magtarmkanalen	Illamående			Pankreatit

	Förstoppning			
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, 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 koltillförelse 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 dyggen förekommer eventuellt buksmärta, 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.

Framförallt hos barn kan kramper, erytem 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) 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/Amning*). 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 BioPhausia för Citodon®, Citodon® forte, Citodon® minor

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 based on following data:

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

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

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

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

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

A = 2174,8 kg. The total sold amount of codeine (codeine hydrochloride dehydrate: 0,523468 kg and codeine phosphate hemihydrate 2174,293525 kg) in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS. (Ref.2)

R = 0

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 2174,8 \cdot (100 - 0) = 0,3262200 \mu\text{g/L}$$

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

The risk of environmental impact of codeine cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Degradation

The potential for persistence of codeine cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

Codeine has an estimated $\log K_{ow} = 1,14$ (method: Experimental octanol-water partition). (Ref.3)

The $\log K_{ow}$ is thus <4 , which indicates that "Codeine has low potential for bioaccumulation".

References

1. ECHA, European Chemicals Agency.

October 2012 Version: 2.1 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm

2. Data from Quintiles IMS "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2017".
3. Sangster, J. Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry, Wiley & Sons: Chichester, 1997.

Miljöinformationen för paracetamol är framtagen av företaget GlaxoSmithKline Consumer Healthcare AB för Alvedon®, Alvedon® Dos, Alvedon® forte, Curadon®, Curadon® forte

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra låg 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:

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

$$\text{PEC} = 1.66 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 651683.31 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS). 85% excreted unchanged or as conjugates with potency assumed equal to parent, based on metabolism data (Reference 4). 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)

Water flea (Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 1,000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 211) (Reference 10)

Fathead minnow (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

NOEC (survival) = 460 $\mu\text{g/L}$ (OECD 210) (Reference 11)

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) > 1,000,000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 209) (Reference 12)

$PNEC = 460/10 = 0.036 \mu\text{g/L}$

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three chronic NOECs. The NOEC for Fathead minnow (= 460 $\mu\text{g/L}$) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 1.66/46 = 0.036$, i.e. $PEC/PNEC \leq 1$ 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 = $58\text{-}80 \text{ L g}^{-1}_{\text{ss}} \text{ d}^{-1}$ (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 $58\text{-}80 \text{ L g}^{-1}_{\text{ss}} \text{ d}^{-1}$ 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 $\log \text{Pow} < 4$, 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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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, 55:04, F, Övriga förskrivare: tandläkare

20 tablett(er) blister, 56:09, F, Övriga förskrivare: tandläkare

50 tablett(er) blister, 71:22, F, Övriga förskrivare: tandläkare

100 tablett(er) blister, 103:20, F, Övriga förskrivare: tandläkare

