FASS

Alvedon®

M EF

Haleon Denmark

Suppositorium 60 mg

(Vita suppositorier med en trubbig, och en spetsig ände)

Analgetikum, antipyretikum

Aktiv substans:

Paracetamol

ATC-kod:

N02BE01

Läkemedel från Haleon Denmark omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Alvedon® suppositorium 60 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg och 1 g

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-08.

Indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärtor, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärtor, hyperpyrexi. Suppositorierna är speciellt

lämpliga vid feber- och smärttillstånd vid sväljsvårigheter, illamående och kräkningar eller postoperativt.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Svår leverinsufficiens.

Dosering

Dosering:
Rekommenderad dos bör ej överskridas. Högre dos medför inte någon ökning av den analgetiska effekten. Lägsta möjliga dos som ger effekt bör användas, under så kort behandlingstid som möjligt.

Vuxna och ungdomar över 40 kg (över 12 år):
Suppositorier 500 mg: 1-2 suppositorier var 4-6 timme, högst 4 gånger per dygn. Maximal dos: 4000 mg/dygn. Rekommenderas inte till barn under 40 kg (under 12 år).

Pediatrisk population:
Dosering till barn (inklusive spädbarn) är 10-15 mg/kg kroppsvikt var 4-6 timme, högst 4 gånger per dygn (se doseringstabellen). Maximal dygnsdos: 60 mg/kg kroppsvikt.

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.

Doseringstabell:

Kroppsvikt	*Ålder (ca)*	*Dosering*
Suppositorier 60 mg		
5-10 kg	3 månader-1 år	1 supp. var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn
Suppositorier 125 mg		
10-15 kg	1-3 år	1 supp. var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn
Suppositorier 250 mg		
15-25 kg	3-7 år	1 supp. var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn
25-40 kg	7-12 år	1-2 supp. var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn
Suppositorier 500 mg		
>40 kg	>12 år	1-2 supp. var 4-6 timme, högst 4 ggr/dygn

Njurinsufficiens

Vid njurinsufficiens ska dosen reduceras.

Vuxna:

Glomerulär filtration	*Dos*
10 – 50 ml/min	500 mg var 6:e timme
< 10 ml/min	500 mg var 8:e timme

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion eller Gilberts syndrom ska dosen reduceras eller doseringsintervallet förlängas.

Äldre patienter
Dosjustering är inte nödvändigt för äldre

Administreringssätt
Rektal administrering. Alvedon suppositorier används då paracetamol inte kan ges peroralt, till exempel vid illamående, kräkningar och postoperativt. Om de mjuknat skall de spolas med kallt vatten innan de tas ur folieförpackningen.

Varningar och försiktighet

Innehåller paracetamol.

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

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

Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol (t ex kombinationsläkemedel) på grund av risken för överdosering. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada. Allvarlig leverskada kan kräva levertransplantation eller leda till 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.

Underliggande leversjukdomar ökar risken för paracetamolrelaterade leverskador. Patienter som har diagnosticerats med mild till måttlig leverinsufficiens eller måttlig till svår njurinsufficiens bör rådgöra med sin läkare innan de tar detta läkemedel.

Fall av hepatisk dysfunktion/leverskada har rapporterats hos patienter med utarmade glutation-nivåer, såsom de som lider av allvarlig undernäring, anorexia, lågt Body Mass Index, regelbundet dricker stora mängder alkohol eller har sepsis.
Om symtomen kvarstår måste patienten uppsöka medicinsk rådgivning.

Paracetamol ska användas med särskild försiktighet hos patienter med en genetiskt orsakad G-6-PD-brist (favism) då hemolytisk anemi orsakad av en reducerad allokering av glutation kan uppkomma efter administrering av paracetamol.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn och ungdomar.

Interaktioner

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

Farmakokinetiska interaktioner
Effekter av andra läkemedel på paracetamols farmakokinetik

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

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

Absorptionshastigheten av paracetamol kan höjas 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.

Effekter av Alvedon på andra läkemedels farmakokinetik
Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion.

Graviditet

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

Paracetamol passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Trafik

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

Biverkningar

Biverkningar orsakade av Alvedon är generellt sällsynta. De vanligast förekommande biverkningarna är hudbiverkningar och förhöjt levertransaminas.

Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:
Mycket vanlig (>1/10); vanlig (> 1/100, < 1/10); mindre vanlig (> 1/1 000, < 1/100); sällsynt (> 1/10 000, <1/1000); mycket sällsynt (< 1/10 000).

Biverkningar

Mag- och tarmsystemet	
Vanlig (>1/100 till <1/10)	Rodnad av rektalslemhinnan
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynt (<1/10 000)	Trombocytopeni, neutropeni, leu kopeni och hemolytisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynt (<1/10 000)	Anafylaxi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket sällsynt (<1/10 000)	Bronkospasm
Lever och gallvägar	
Sällsynt (>1/10 000 till <1/1 000)	Förhöjt levertransaminas
Mycket sällsynt (<1/10 000)	Leverskada
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynt (>1/10 000 till <1/1 000)	Exantem, urtikaria, angioödem
Mycket sällsynt (<1/10 000)	Allergisk dermatit
Njurar och urinvägar	
Mycket sällsynt (<1/10 000)	Njurbiverkningar

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

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Överdosering av paracetamol kan förorsaka leversvikt, vilket kan kräva levertransplantation eller leda till dödsfall. Vid överdosering kan konjugationsförmågan i levern mättas, varefter en större andel av dosen metaboliseras oxidativt. Om glutationdepåerna töms, vidtar irreversibel bindning av den reaktiva intermediärmetaboliten till levermakromolekyler. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas. Initialt efter intaget och under de första dygnen förekommer eventuellt buksmärtor, illamående och kräkningar. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter 24-48 timmar och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Njurskada kan förekomma. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats. Akut pankreatit har observerats, vanligtvis med hepatisk dysfunktion och levertoxicitet.

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 i regel >140 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande substanser, såsom vissa antiepileptika (fenytoin , fenobarbital, karbamazepin), rifampicin och johannesört (hypericum) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut ”terapeutisk” överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Behandling: Noggrann uppföljning av lever- och njurfunktion, koagulationsstatus, vätske- och elektrolytstatus. Acetylscystein är antidot och behandling med acetylcystein påbörjad inom 8-10

timmar ger fullständigt skydd mot leverskada, därefter avtar effekten. Acetylcystein kan dock ge visst skydd även efter 10 timmar men då ges en förlängd behandling. Acetylcystein reducerar också mortaliteten vid manifest paracetamolinducerad leversvikt. Lever- och 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 anilidderivat med motsvarande analgetiska och antipyretiska egenskaper som acetylsalicylsyra. Paracetamol ger i motsats till acetylsalicylsyra inte upphov till gastrointestinal irritation och tolereras väl även av patienter med ulcus. Paracetamol påverkar inte heller trombocytaggregation eller blödningstid. Paracetamol tolereras i allmänhet väl av patienter med överkänslighet mot acetylsalicylsyra.

Den analgetiska effekten sammanhänger troligen med att paracetamolmolekylen kan fånga upp och oskadliggöra fria $OH^{\cdot}$- och $O^{\cdot}$-radikaler, som bildas vid till exempel en vävnadsskada. Paracetamol hämmar inte enzymet prostaglandinsyntetas (vilket NSAID gör). Det är dock möjligt att den analgetiska effekten till en del kan förklaras genom annan inverkan på syntesen av prostaglandiner och leukotriener. Den antipyretiska effekten beror på påverkan på värmereglerande centra i CNS, varigenom värmeavgivningen ökar.

Analgetisk effekt erhålls efter ca ½ 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 ½-1 timme, maximal febernedsättning erhålls efter 2-3 timmar och effektdurationen är ca 8 timmar (*tabletter, brustabletter, oral lösning, oralt pulver*).

Farmakokinetik

Paracetamol har god absorption såväl vid peroral som vid rektal tillförsel. Vid rektal administrering uppnås den maximala plasmakoncentrationen av paracetamol inom 2-3 timmar. Biotillgängligheten (AUC) är i stort sett densamma som efter motsvarande tablettintag. Halveringstiden i plasma är ca 2 timmar.

Paracetamol metaboliseras i levern främst genom konjugering till glukuronid och sulfat. En mindre del (i terapeutisk dos ca 3-10%) metaboliseras oxidativt genom cytokrom P-450, och den därvid bildade reaktiva intermediärmetaboliten binds företrädesvis till leverns glutation och utsöndras som cystein- och merkaptursyrekonjugat. Utsöndringen sker via njurarna. Av en terapeutisk dos utsöndras ca 2-3% oförändrat, ca 80-90% som glukuronid och sulfat och en mindre mängd som cystein- och merkaptursyrederivat.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Varje suppositorium innehåller paracetamol 60 mg, 125 mg, 250 mg, respektive 500 mg.

Övriga innehållsämnen: hårdfett.

Miljöpåverkan

Paracetamol

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

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

PEC = 1.61 µg/L

Where:

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

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

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

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

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

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

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

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

PNEC = 460/10 = 46 µg/L
PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three chronic NOECs.The NOEC for Fathead minnow (= 460 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

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

Degradation

Biotic degradation

Inherent degradability:

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

Simulation studies:

WWTP study:

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

Water-sediment study:

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

Abiotic degradation

Hydrolysis:

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

Photolysis:

No Data

Justification of chosen degradation phrase:

Results of biological degradation: Inherent biodegradation = 99% in 5 days (OECD 302B, IUCLID data set). The substance is inherently biodegradable. The material is expected to be highly removed in wastewater treatment plants, 98% removal (Reference 9). This is supported by a measured biodegradation constant of

58-80 L g^{-1}_{ss} d^{-1} in a WWTP simulation test (Reference 6).

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

Bioaccumulation

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

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log Pow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

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

PBT/vPvB assessment

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

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

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Ziagen (Paracetamol) 300mg Film Coated Tablets. ViiV Healthcare UK Ltd., March 2013.
3. European Chemicals Bureau 2000. IUCLID Dataset Paracetamol .
4. AHFS Drug Information, 2002. American Society of Health-System Pharmacists.
5. Henschel, K., Wenzel, A., Diedrich,M., Fliedner, A. 1997. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 220-225.
6. Joss, A., et al. 2006. Water Research 40, 1686-1696.
7. Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, KD.,Winter, A. 1989. Water Research 23, No.4, 495-499.
8. Loffler, D., Rombke, J., Meller, M., Ternes, T. 2005. Environmental Science and Technology 39, 5209-5218.
9. Ternes, T. 1998. Water Research 32, No.11 3245-3260.
10. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.230] 4’Hydroxyacetanilide: Chronic reproduction test with daphnids (Daphnia magna) under semi-static conditions OECD No. 211, Dated August 11, 2011.
11. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.122] 4’-Hydroxyacetanilide: Early life-stage toxicity test with fathead minnow (Pimephales promelas) under flow-through conditions, OECD 210, Dated October 14, 2011.
12. [Smithers Viscient AG Study No. 1162.000.790] 4’-Hydroxyacetanilide: Activated sludge respiration inhibition test, OECD # 209, Dated August 8, 2011

13. ECHA REACH Registration Paracetamol. National Institute of Technology and Evaluation. 1998. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.
Förvaras vid högst 25°C.
Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Suppositorium 60 mg Vita suppositorier med en trubbig, och en spetsig ände
10 styck strip, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare
Suppositorium 125 mg Vita suppositorier med en trubbig, och en spetsig ände
10 styck strip, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare
Suppositorium 250 mg Vita suppositorier med en trubbig, och en spetsig ände
10 styck strip, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare
Suppositorium 500 mg Vita suppositorier med en trubbig, och en spetsig ände
10 styck strip, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare
50 styck strip, 117:35, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

Suppositorium 1 g (vita)