

Alvedon®**M R F****Haleon Denmark**

Tablett med modifierad frisättning 665 mg
(Tillhandahålls ej) (Filmdragerade, vita, avlånga, märkta med "8",
19x7 mm)

Analgetikum, antipyretikum

Aktiv substans:

Paracetamol

ATC-kod:

N02BE01

Läkemedel från Haleon Denmark omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-03-06.

Indikationer

Huvudvärk, tandvärk, feber vid förkylningssjukdomar, menstruationssmärter, muskel- och ledvärk, som analgetikum vid reumatiska smärter, hyperpyrexia. Speciellt avsett för långvariga smärter eller andra tillstånd som kräver kontinuerlig dosering.

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): 2 tabletter 3 gånger per dygn med minst 6 timmars mellanrum. Högst 6 tabletter per dygn. Maximal dos: 4000 mg/dygn.

Pediatrik population

Det finns ingen erfarenhet från barn. Alvedon 665 mg med modifierad frisättning rekommenderas inte till barn under 40 kg (under 12 år).

Njurinsufficiens

Vid njurinsufficiens ska dosen reduceras.

Vuxna:

<i>Glomerulär filtration</i>	<i>Dos</i>
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.

Administreringsätt:

Tabletterna ska sväljas hela. Får inte tuggas, sugas på eller delas då detta förstör tablettens modifierade frisättningsegenskaper.

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 acidosis.

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. Erfarenheten från förgiftningar med paracetamol med snabb frisättning visar att kliniska tecken på leverskadan debuterar i regel först efter ett par dygn och kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Vid överdosering av paracetamol med modifierad frisättning (Alvedon 665 mg) kan maximal plasmakoncentration komma senare och höga koncentrationer kan, främst vid stora doser, kvarstå under flera

dygn. Den sedvanliga provtagnings- och behandlingsregim som används vid förgiftningar med paracetamolberedningar med snabb frisättning är därför inte tillämplig.

Antidot ska ges så tidigt som möjligt och doseras enligt rekommendation från Giftinformationscentralen, som bör kontaktas.

Se även under Överdoserings.

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 glutationnivåer, 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.

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet. En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken missbildningar, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. 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

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynt (<1/10 000) Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni och hemolytisk anemi

Immunsystemet

Mycket sällsynt (<1/10 000) Anafylaxi

Andningsvägar, bröstorg 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

Överdoser

Överdoser av paracetamol kan förorsaka leversvikt, vilket kan kräva levertransplantation eller leda till dödsfall. Vid överdoseringar 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. Kliniska symtom på leverskada manifesterar sig i regel först efter 24-48 timmar. Det är därför av största betydelse att antidotbehandling sätts in så tidigt som möjligt om leverskada efter toxiska doser skall kunna förhindras respektive begränsas. Akut pankreatit har observerats, vanligtvis med hepatisk dysfunktion och levertoxicitet.

Toxicitet: Beträffanda toxiska plasmakoncentrationer se nedan under behandling. 5 g under 24 tim till 3½-åring, 15-20 g till vuxna, 10 g till alkoholist gav letal intoxikation. Toxisk dos till vuxen i regel 140 mg/kg. Toxisk dos till barn ca 175 mg/kg. Svält, dehydrering, medicinering med enzyminducerande läkemedel (antiepileptika, prometazin m fl) samt kronisk hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer och redan ringa överdosering kan då ge uttalad leverskada. Även subakut "terapeutisk" överdosering har lett till allvarlig intoxikation med doser varierande från 6 g/dygn under en vecka, 20 g under 2-3 dygn etc.

Symtom: Eventuellt buksmärtor, illamående och kräkningar några timmar efter intaget och under 1:a-2:a dygnet. Från 2:a-3:e dagen tecken på leverskada med transaminasstegringar, fallande protrombinvärde, koagulopati, ikterus, sjukdomskänsla, hypoglukemi, hypokalemi, hypofosfatemi, metabolisk acidosis, disseminerad intravasal koagulation. Manifest leversvikt och leverkoma. Leverskadan kulminerar i regel efter 4-6 dygn. Njurskada kan förekomma sekundärt till leverskadan eller som enda eller huvudsakliga toxiska manifestation inom 24-72 timmar efter överdoseringstillfället. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt har rapporterats. Pankreatit och toxisk myokardskada med arytmier och hjärtsvikt rapporterat.

Behandling: Vid överdosering av paracetamol med modifierad frisättning (Alvedon 665 mg) kan maximal plasmakoncentration komma sent och höga koncentrationer kan, främst vid stora doser, kvarstå länge.

Den sedvanliga provtagnings- och behandlingsregim som används vid förgiftningar med paracetamolberedningar med snabb frisättning är därför inte tillämplig. Medicinskt kol ges initialt och ytterligare en dos ges 2-4 timmar efter första dosen. S-paracetamol bör analyseras vid tidpunkterna 4, 6, 12 och 18 timmar efter tablettintaget. Om serumkoncentrationen är i stigande men inte överstiger toxisk koncentration för riskpatienter tas prover tätare, förslagsvis med 2 timmars intervall. S-paracetamol tas dessutom innan behandling med N-acetylcystein avslutats. Inkommer patienten senare än efter 4 timmar tas prov snarast och två timmar senare, därefter provtagning enligt ovan.

Antidoten N-acetylcystein sätts in om s-paracetamol-koncentrationen ligger över 650 mikromol/l vid 4 timmar, 450 mikromol/l vid 6 timmar, 325 mikromol/l vid 8 timmar eller 160

mikromol/l vid 12 och 18 timmar efter överdosen. Om s-paracetamol inte kan analyseras inom 8 timmar efter överdoseringen och intagen dos misstänks vara toxisk insätts N-acetylcystein utan att avvakta provsvar.

Dosering av N-acetylcystein: Ordinarie bolusdos ges (150 mg/kg i 200 ml isoton glukos- eller koksaltlösning under 15 minuter). Efter bolusdosen ges en högre underhållsdos än vid sedvanlig behandling av paracetamolintoxikationer. För detaljerad information se Giftinformationscentralens hemsida för läkare www.giftinfo.se eller ring Giftinformation tfn 08-736 03 84.

Farmakodynamik

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

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

Kronisk smärta

Hos patienter med smärta som följd av osteoarthritis i knät, är Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning (2 tabletter á 665 mg 3 gånger dagligen) och vanliga paracetamoltablett (2 tabletter á 500 mg 4 gånger dagligen) kliniskt ekvivalenta vid en total daglig dos på 4 g baserad på patienternas helhetsbedömning efter behandling i 7 dagar.

Vid bedömning av ett urval av sekundära effektparametrar, såsom smärta under loppet av dagen, smärta vid rörelse och i vila, smärtor vid uppvaknandet, smärtlindring, antal gånger som man vaknar på natten på grund av smärtor och varaktighet av morgonstelhet är Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning och vanliga paracetamoltabletter inte signifikant olika.

Akut smärta

Hos patienter med postoperativ dental smärta är en engångsdos av Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning (2 tabletter) terapeutiskt ekvivalent med vanliga paracetamoltabletter (2 tabletter) baserat på patienternas helhetsbedömning 4 timmar efter behandling.

Det är ingen signifikant skillnad mellan Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning och vanliga paracetamoltabletter varken i utvecklingen av analgesi eller maximal analgetisk effekt. Vid senare mättillfällen antyds en skillnad till fördel för Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning. Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning är signifikant mer effektiv än vanliga paracetamoltabletter vid reduktion av den totala smärtan vid 6 timmar ($p=0.0344$) och 8 timmar ($p=0.0500$) vilket mätts på en visuell analog skala (VAS).

Farmakokinetik

Paracetamol absorberas väl vid peroral tillförsel. Halveringstiden är 2-3 timmar. Paracetamol metaboliseras i levern främst genom konjugering till glukuronid och sulfat, och utsöndras sedan via njurarna. Mindre än 5 % utsöndras som oförändrat paracetamol. En mindre del (vid terapeutisk dos ca 3-10 %) metaboliseras oxidativt

via cytokrom P450 till en reaktiv intermediär metabolit som under normala förhållanden binds till glutation i levern och utsöndras via njurarna som cystein- och merkaptosyrekonjugat.

Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning är utformad i två lager, med en snabbt och en långsamt utsöndrad (depotformulerad) mängd paracetamol. Depotlagret innehåller en HPMC-polymer som genom att ta upp vatten bildar ett gel-lager runt tablettmatrixen. Paracetamol utsöndras från matrixen genom en kombination av diffusion och erosion av gel-lagret. Efter intag av Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning uppnåddes mätbara nivåer av paracetamol i plasma generellt inom 15 minuter hos fastande individer. Absorptionen var långsammare vid samtidigt intag av föda.

Vid en enkeldos var Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning och Alvedon bioekvivalenta med avseende på dosjusterad systemexponering oavsett samtidigt födointag. Vid steady-state var Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning doserat 3 ggr/dygn bioekvivalent med Alvedon doserat 4 ggr/dygn med avseende på systemexponering över 24 timmar, vilket tyder på att ingen ytterligare ackumulering av paracetamol sker vid rekommenderad dosering av Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning. Fluktationen i plasmakoncentrationer av paracetamol var signifikant lägre för Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning än för Alvedon.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Innehåll

Varje tablett innehåller 665 mg paracetamol

Tablett: hypromellos, pregelatiniserad stärkelse, povidon, magnesiumstearat, kroskarmellosnatrium, stearinsyra.

Filmdragering: Hypromellos, glyceroltriacetat, karnaubavax.

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:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - 98)$$

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

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)

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

$V \text{ (L/day)} = \text{volume of wastewater per capita and day} = 200$ (ECHA default) (Reference 1)

$D = \text{factor for dilution of waste water by surface water flow} = 10$ (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 µg/L (OECD 201) (Reference 13)

Water flea (Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 1,000 µg/L (OECD 211) (Reference 10)

Fathead minnow (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

NOEC (survival) = 460 µg/L (OECD 210) (Reference 11)

Microorganisms in activated sludge

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

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

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 = 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 L g⁻¹_{SS} 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 $\log \text{Pow} < 4$, 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. 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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Locket på burken kan öppnas med hjälp av en blyertspenna, som läggs i lockets kryss och därefter vrids.

Förpackningsinformation

Tablett med modifierad frisättning 665 mg Filmdragerade, vita, avlånga, märkta med "8", 19x7 mm

48 styck blister, tillhandahålls ej

96 styck blister, tillhandahålls ej

100 styck burk, tillhandahålls ej