

## Alvedon<sup>®</sup> forte

**M R F<sub>f</sub>**

**GlaxoSmithKline Consumer Healthcare AB**

Filmdragerad tablett 1 g

(vita, ovala med skåra, märkta ALV/1G, 10×19 mm)

Analgetikum, antipyretikum

**Aktiv substans:**

Paracetamol

**ATC-kod:**

N02BE01

Läkemedel från GlaxoSmithKline Consumer Healthcare AB 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.

### **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):*

*Tabletter 1 g:* 1/2 -1 tablett var 4-6 timme, högst 4 gånger per dygn.

Maximal dos: 4000 mg/dygn.

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:*

Ska sväljas. Alvedon forte tabletter är försedda med ett filmöverdrag som blir halt vid kontakt med saliven och därmed går det lättare att svälja tabletten, samtidigt som den karaktäristiska smaken av paracetamol döljs.

## **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. 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 lätt 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 forte på andra läkemedels farmakokinetik*

Paracetamol kan påverka kloramfenikols farmakokinetik. Därför rekommenderas analys av kloramfenikol i plasma vid kombinationsbehandling med kloramfenikol för injektion.

## **Graviditet**

Kategori A.

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**

Grupp II.

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

## Trafik

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

## Biverkningar

Biverkningar orsakade av Alvedon forte 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, <1/1 000); 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

---

Lever-skada 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, [www.lakemedelsverket.se](http://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 överdoser 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 dygnet 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. 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 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 anilid-derivat 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 trombocyttaggregation 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  $\text{OH}^-$  och  $\text{O}^-$ -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  $\frac{1}{2}$  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  $\frac{1}{2}$ -1 timme, maximal febernedsättning erhålls efter 2-3 timmar och effektdurationen är ca 8 timmar.

## **Farmakokinetik**

Paracetamol har god absorption såväl vid peroral som vid rektal tillförsel. Vid peroral tillförsel uppnås den maximala plasmakoncentrationen av paracetamol inom  $\frac{1}{2}$ -1 timme. 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 finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

## **Innehåll**

Varje tablett innehåller paracetamol 1 g

*Hjälpämnen:*

*Tablettkärna:* Pregelatiniserad stärkelse (majs), majsstärkelse, talk, stearinsyra, povidon, kaliumsorbat.

*Filmdragering:* Hypromellos, triacetin.

## **Miljöpåverkan**

### *Paracetamol*

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \\ \cdot 0.85 \cdot A(100 - 98) \\ \text{PEC} = 1.66 \mu\text{g/L}$$

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 µg/L (OECD 203) (Reference 5)

*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)

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

*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)**

$PEC/PNEC = 1.66/46 = 0.036$ , 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 =  $58-80 \text{ L g}^{-1}_{\text{SS}} \text{ d}^{-1}$  (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

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet 3 år.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 1 g* (vita, ovala med skåra, märkta ALV/1G, 10×19 mm)

50 x 1 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

100 x 1 styck blister, 68:44, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

150 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*