

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 665 mg paracetamol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning

Vita till nästan vita, avlånga tabletter med flata kanter, märkta med ”8”.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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.

4.2 Dosering och administreringssätt

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.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet från barn. Alvedon 665 mg tablett 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.

Administreringssätt:

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverinsufficiens

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Innehåller paracetamol

Försiktighet bör iaktas 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 4.9 Överdosing.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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 ($< 1/10\ 000$).

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 $<1/1\ 000$) Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Förhöjt levertransaminas Leverskada
Hud och subkutan vävnad Sällsynt ($>1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$) Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Exantem, urtikaria, angioödem 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 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: Beträffande 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 vuxna 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, hypofosfatem, 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. Vid extremt höga koncentrationer har medvetslöshet i kombination med acidosis och hyperglykemi observerats, Pancytopeni.

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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra analgetika och antipyretika, anilider
ATC-kod: N02B E01

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 blödningsstid. 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 osteoarthrosis i knäet, är Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning (2 tabletter á 665 mg 3 gånger dagligen) och vanliga paracetamoltabletter (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 i 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).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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 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. Fluktuationen i plasmakoncentrationer av paracetamol var signifikant lägre för Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning än för Alvedon.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett:

hypromellos

pregelatiniserad stärkelse

povidon

magnesiumstearat

kroskarmellosnatrium

stearinsyra

Filmdragering:

hypromellos

glyceroltriacetat

karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PVdC/Aluminiumfolie: 12, 24, 48 eller 96 tabletter.

HDPE-burk med skruvlock: 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för användning och övrig hantering

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare A/S
Nykær 68
2605 Brøndby
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16607

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-03-07/2008-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-06