

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pinex 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg paracetamol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

Hvite, filmdrasjerte, kapselformede tabletter (17,0 x 7,2 mm), inngravert med Pinex 500 på den ene siden, og A og L på hver sin side av en delestrek på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lette til moderate kortvarige smerter som menstruasjonssmerter, tannpine, hodepine, muskel- og leddsmerter, f.eks. ved feber og forkjølelse. Ubehag ved feber. Under legekontroll forebyggende mot komplikasjoner ved høy feber, langvarige hodesmerter og muskel- og leddplager.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn over 50 kg (over 12 år)

1-2 tabletter à 500 mg inntil 4 ganger i døgnet.

Maksimal døgndose er 4000 mg. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Voksne og barn 40-50 kg (over 12 år)

1-2 tabletter à 500 mg inntil 4 ganger i døgnet, men ikke mer enn 3000 mg per døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Ikke overskrid angitt dosering.

Den laveste dosen som er nødvendig for å oppnå effekt bør benyttes og med kortest mulig behandlingstid.

Nedsatt leverfunksjon

Paracetamol skal brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon og lavere doser kan være nødvendig. Ved alvorlig leverinsuffisiens skal paracetamol ikke brukes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Paracetamol og metabolitter utskilles renalt. Ved alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/minutt) skal dosereduksjon vurderes, og minimumsintervallet mellom hver dose bør være 6 timer.

Kronisk alkoholisme

Kronisk alkoholforbruk kan senke terskelen for paracetamoltoksisitet. Døgndosen skal ikke overskride 2 g uten en nøye vurdering av risikofaktorer (se pkt. 4.4 og 4.5).

Underernæring eller dehydrering

Ved underernæring eller dehydrering skal ikke døgndosen overskride 2 g uten en nøye vurdering av risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Til barn bør dosen beregnes individuelt ut ifra barnets vekt.

Til barn under 40 kg (under 12 år) anbefales generelt en enkeltdose på ca. 15 mg/kg hver 4.-6. time inntil 4 ganger i døgnet. Maksimal døgndose er 75 mg/kg.

Som en forenkling er veiledende doser delt inn i vektklasser med en omtrentlig aldersangivelse:

Vekt (kg)	Alder	Dosering
15-25 kg	3-7 år	½ tablett à 500 mg inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.
26-39 kg	7-12 år	1 tablett à 500 mg inntil 4 ganger i døgnet. Det bør gå minst 4-6 timer mellom hver dose.

Ikke overskrid angitt dosering.

Den laveste dosen som er nødvendig for å oppnå effekt bør benyttes og med kortest mulig behandlingstid.

Maksimal varighet av sammenhengende bruk uten medisinsk råd hos voksne (over 18 år) er 3 dager ved feber og 5 dager ved smerter.

Maksimal varighet av sammenhengende bruk uten medisinsk råd hos barn er 3 dager.

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig leverinsuffisiens.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lever sykdom øker risikoen for paracetamol-relatert leverskade. Paracetamol skal brukes med forsiktighet ved mild til moderat leverinsuffisiens eller nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2.). Tilfeller av leverdysfunksjon/leversvikt er rapportert hos pasienter med utarmede glutationnivåer, for eksempel de som er alvorlig underernærte, anorektiske, har lav kroppsmasseindeks, er kronisk tunge brukere av alkohol eller har sepsis. Ved redusert tilgang på karbohydrat og høyverdig protein er sikkerhetsmarginen for toksiske leverreaksjoner mindre enn ved normal ernæringstilstand. Vedvarende bruk eller maksimale doser paracetamol, spesielt hos pasienter med svekket ernæringstilstand pga. alkoholmisbruk, anoreksi eller feilernæring, medfører økt risiko for leverpåvirkning. Behandling av febertilstander hos barn bør av samme årsak helst være kortvarig.

Vurder dosereduksjon ved leversvikt, alvorlig nyresvikt, kronisk alkoholisme, underernæring (lavt glutationnivå) og dehydrering, se pkt. 4.2. Paracetamoldosen skal revurderes jevnlig og justeres hvis nye risikofaktorer for levertoksisitet tilkommer. Ta også hensyn til samtidig bruk av andre legemidler, se pkt. 4.5.

Ved langtidsbruk (> 3 mnd.) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Forsiktighet anbefales dersom paracetamol administreres samtidig med flukloksacillin, på grunn av økt risiko for metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA), spesielt hos pasienter med alvorlig

nedsatt nyrefunksjon, sepsis, underernæring og andre kilder til glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), samt de som bruker maksimale daglige doser av paracetamol. Tett overvåking, inkludert måling av 5-oksoprolin i urin, anbefales.

Hos pasienter som har tilstander med lavt glutationsnivå, kan bruk av paracetamol øke risikoen for metabolsk acidose.

Regelmessig bruk av analgetika, spesielt i kombinasjon med andre analgetiske legemidler, kan føre til vedvarende nyreskader med risiko for nyresvikt (analgetisk nefropati).

Inntak av høyere doser enn anbefalt innebærer risiko for meget alvorlig leverskade. Behandling med antidot bør startes så raskt som mulig (se pkt. 4.9 Overdosering). For å unngå risiko for overdosering bør det kontrolleres at medisiner som eventuelt inntas samtidig, ikke inneholder paracetamol.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den antikoagulerende effekten av warfarin og andre kumariner kan forsterkes av langvarig daglig bruk av paracetamol med økt risiko for blødninger, sporadiske doser har ingen signifikant effekt.

Samtidig bruk av enzyminduserende legemidler som rifampicin, isoniazid, johannesurt (hyperikum) og visse antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) kan gi økt metabolisme av paracetamol og dermed økt konsentrasjon av den levertoksiske metabolitten NAPQI.

Etanol (langtidsbruk) induserer CYP1A2, noe som fører til økt produksjon av den levertoksiske metabolitten NAPQI. Det er derfor økt risiko for levertoksisitet ved stort etanolforbruk. Dosereduksjon skal vurderes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Probenecid kan redusere clearance av paracetamol ved å hemme konjugeringen med glukuronsyre. Dosereduksjon av paracetamol kan være nødvendig.

Metoklopramid kan øke absorpsjonshastigheten av paracetamol.

Kolestyramin reduserer gastrointestinal absorpsjon av paracetamol.

Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloksacillin, da samtidig inntak har vært assosiert med metabolsk acidose med høyt aniongap, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer hverken misdannelser eller toksisitet hos foster eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol *in utero* viser ikke entydige resultater. Hvis klinisk nødvendig kan paracetamol brukes under graviditet med lavest mulig effektive dose i kortest mulig tid og lavest mulig frekvens.

Amming

Beregnet dose barnet får i seg er maksimalt 4,2 % av morens vekt-justerte enkeltdose av paracetamol. Det er lite sannsynlig at barn som ammes påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene angis etter følgende frekvenskonvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk reaksjon	Anafylaksi, overfølsomhetsreaksjoner i huden som kløe, angioødem, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme hos pasienter som er overfølsomme for acetylsalicylsyre eller andre NSAIDs
Sykdommer i lever og galleveier		Leverpåvirkning
Hud- og underhudssykdommer	Eksantem	

Leverpåvirkning ved bruk av paracetamol har oppstått ved alkoholmisbruk.

Ved langtidsbehandling kan muligheten for nyreskade ikke utelukkes.

Det har blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdose eller mistanke om overdose bør pasienten umiddelbart henvises til nærmeste akuttmottak for håndtering og behandling av eksperter. Ved behov, søk råd fra Giftinformasjonen (telefon: 22591300, <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger>). Øyeblikkelig medisinsk behandling kreves ved overdosering, selv om symptomer på overdose ikke er synlige. Dette er på grunn av risikoen for forsinket leverskade. Symptomene kommer etter en latenstid på 2 døgn eller mer.

Doser over 7,5-10 g (> 150 mg/kg hos voksne og > 200 mg/kg hos barn ≤ 6 år) innebærer risiko for leverskade, eventuelt også leversvikt og død. Antidotbehandling med N-acetylcystein er effektivt og bør startes øyeblikkelig ved sannsynlig inntak av toksisk dose. Hvis indisert bør det foretas ventrikkeltømming og gis kull i løpet av de første fire timer. Etter 10 timer og opp til 48 timer gir N-acetylcystein bare en viss grad av beskyttelse, her skal det gis forlenget behandling. Leververdier og nyrefunksjon skal følges og symptomatisk behandling bør implementeres.

Symptomer på paracetamolforgiftning innenfor de første 24 timer etter inntak er blekhet, kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter, men pasienten kan også være uten symptomer. Tegn på leverskade viser seg 12 til 48 timer etter inntak: Smerter i øvre mageregion, økning i ALAT/ASAT, INR og bilirubin (lett forhøyet INR forekommer uten tegn til levernekrose). Innen 3-4 døgn utvikling av maksimal levertoksitet: Leverkoma, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt, abnorm glukosemetabolisme og metabolsk acidose kan forekomme. I alvorlige tilfeller kan leverinsuffisiensen føre til encefalopati, koma og død.

Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose kan utvikles selv uten alvorlig leverskade. Det er dessuten sett kardiale arytmier og pankreatitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetikum og antipyretikum, ATC-kode: N02B E01.

Farmakodynamiske effekter

Sentral og perifer analgetisk effekt, antipyretisk effekt over varmereguleringssenteret i hypothalamus. Påvirker ikke hemostasen og irriterer ikke gastrointestinalslimhinnen. Paracetamol forbruker glutation som beskytter mot skadelig effekt av paracetamols reaktive metabolitt. Lavt glutationinnhold i utsatte vev disponerer for organskade.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Skjer raskt og er nesten fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ½-1 time.

Distribusjon

Terapeutisk serumkonsentrasjon: 0,033-0,133 mmol/liter (5-20 mikrog/ml). Binding til plasmaproteiner på terapeutisk nivå er 0-25 %. Distribusjonsvolum er ca. 1 liter/kg.

Biotransformasjon

Over 80 % konjugeres til glukuronat og sulfat. Små mengder deacetyleres eller hydroksyleres med cytokrom P-450. Ca. 3 % forblir uomdannet.

Eliminasjon

Clearance ca. 5 ml/min/kg. Umetabolisert paracetamol og metabolitter utskilles renalt. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid er omtrent 2-3 timer. Varighet av effekt 4-6 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Paracetamol har log-lineær kinetikk i eliminasjonsfasen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Både uomdannet paracetamol og aktive metabolitter kan påvirke DNA. Studier fra cellelinjer i kultur, forsøksdyr og isolerte humane lymfocytter har vist at paracetamol kan øke forekomsten av kromosomskader. Studier på lymfocytter fra friske frivillige forsøkspersoner etter inntak av terapeutiske doser har gitt motstridende resultater. Studienes design er av en slik art at man foreløpig ikke kan trekke sikre konklusjoner. Epidemiologiske studier har undersøkt sammenhengen mellom paracetamolbruk og utvikling av kreft. Det er i dag ingen sikre holdepunkter for at paracetamol er karsinogent hos menneske.

Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksitet er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hydroksypropylcellulose (E463)

Maisstivelse pregelatinisert

Talkum (E553b)

Magnesiumstearat (E470)

Polyvinylalkohol
Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Plastboks: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Blisterpakning og endose: Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning: 20 tabl., 40 tabl. og 50 tabl.

Endose: 49 x 1 tabl. og 50 x 1 tabl.

Plastboks: 100 tabl.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr. 6256.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.07.1977.

Dato for siste fornyelse: 12.07.2007.

10. OPPDATERINGSDATO

22.04.2024