

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pinex 250 mg granulater i dosepose, jordbærsmak

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dosepose inneholder 250 mg paracetamol.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Inneholder sorbitol (E420) 600 mg/dosepose.

Inneholder sukrose 0,1 mg/dosepose.

Inneholder sulfitter, som komponent i smakstilsetningen, mindre enn 0,05 mikrog/dosepose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat i dosepose

Hvitt eller nesten hvitt granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pinex brukes til symptomatisk behandling av lette til moderate smerter og feber.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen avhenger av kroppsvekt og alder, med en enkeltdose på 10-15 mg/kg kroppsvekt og høyst 60-75 mg/kg kroppsvekt som total døgndose.

Det spesifikke doseringsintervallet avhenger av symptomene og den maksimale døgndosen, men skal ikke være under 4 timer.

Bruk ikke Pinex i mer enn tre dager uten å ha rådført deg med legen.

250 mg dosepose:

Kroppsvekt (alder)	Enkeltdose [doseposer]	Maksimal døgndose [doseposer]
17 - 25 kg (4 år – 8 år)	250 mg paracetamol (1 dosepose)	1000 mg paracetamol (4 doseposer)

Spesielle pasientgrupper:

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon eller Gilberts syndrom, skal dosen reduseres eller doseringsintervallet forlenges.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/minutt) skal doseringsintervallet være minst 8 timer.

Kronisk alkoholisme

Kronisk alkoholforbruk kan senke terskelen for paracetamoltoksisitet. Hos disse pasientene bør doseringsintervallet være minst 8 timer. 2 g paracetamol per døgn bør ikke overskrides.

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

For alle indikasjoner

Voksne, eldre og barn over 12 år: Den vanlige dosen er 500-1000 mg hver 4. til 6. time. Maksimal døgndose er 3 g. Ny dose skal ikke tas oftere enn hver 4. time.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon skal dosen reduseres:

Glomerulusfiltrasjon	Dose
10 – 50 ml/minutt	500 mg hver 6. time
< 10 ml/minutt	500 mg hver 8. time

Effektiv døgndose skal vurderes, uten å overskride 60 mg/kg/døgn (uten å overskride 3 g/døgn), i følgende situasjoner:

- Voksne som veier under 50 kg
- Hepatocellulær insuffisiens (lett til moderat)
- Kronisk alkoholisme
- Dehydrering
- Kronisk feilernæring
- Nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon eller Gilberts syndrom skal dosen reduseres eller doseringsintervallet forlenges
- Doseposene er ikke anbefalt til barn under 4 år, eldre barn (4-12 år) kan gis 250-500 mg hver 4.-6. time, maksimalt 4 doser i løpet av 24 timer

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk. Granulatet bør tas direkte i munnen, på tungen, og svelges uten vann.

Ta ikke Pinex etter et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nyreinsuffisiens
- Alvorlig leverinsuffisiens
- Samtidig behandling med legemidler som påvirker leverfunksjonen
- Alkoholmisbruk

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å unngå risiko for overdosering skal det sikres at samtidig medisinerings ikke inneholder paracetamol.

Paracetamol bør gis med spesiell forsiktighet i følgende tilfeller:

- hepatocellulær insuffisiens (Child-Pugh >9)
- kronisk alkoholmisbruk
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/minutt (se pkt. 4.2))
- Gilberts syndrom (familiær ikke-hemolytisk gulsott)
- Mangel på glukose-6-fosfat dehydrogenase
- hemolytisk anemi

Hos pasienter som har tilstander med lavt glutationnivå, som sepsis, underernæring, alkoholmisbruk, nyre- og leverforstyrrelser, kan bruk av paracetamol øke risikoen for leversvikt og/eller metabolsk acidose.

Dersom høy feber eller tegn på en sekundær infeksjon oppstår eller symptomer vedvarer lengre enn 3 dager, bør lege kontaktes.

Legemidler inneholdende paracetamol skal vanligvis kun brukes i noen få dager uten råd fra lege eller tannlege, og ikke i høye doser.

Etter langtidsbehandling (>3 måneder) der analgetika brukes annen hver dag eller oftere, kan hodepine oppstå eller forverres. Legemiddelutløst hodepine som oppstår som resultat av overbruk av analgetika («Medication overuse headache», MOH) skal ikke behandles ved å øke dosen av legemidlet. I slike tilfeller skal bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Regelmessig bruk av analgetika, særlig kombinasjon av flere analgetiske substanser, kan generelt medføre permanente nyreskader med risiko for nyresvikt (analgetisk nefropati).

Langvarig eller hyppig bruk frarådes. Pasienter bør rådes til å unngå samtidig bruk av andre paracetamolholdige legemidler. Inntak av flere døgndoser på samme tidspunkt kan gi alvorlig leverskade, og i slike tilfeller oppstår ikke bevisstløshet. Helsepersonell skal likevel oppsøkes omgående. Langtidsbruk, uten medisinsk tilsyn, kan være skadelig. Hos barn som behandles med 60 mg/kg paracetamol daglig er kombinasjon med et annet antipyretikum ikke berettiget, unntatt ved manglende effekt.

Brå seponering etter langtids-, høydose- eller feilaktig bruk av analgetika kan medføre hodepine, fatigue, muskelsmerter, nervøsitet og autonome symptomer. Disse abstinenssymptomene forsvinner i løpet av noen få dager. Inntil de har opphørt bør ytterligere inntak av analgetika unngås og ikke gjenopptas uten medisinsk veiledning.

Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes i kombinasjon med CYP3A4-inducere eller substanser som induserer leverenzymene, som rifampicin, cimetidin, antiepileptika som glutetimid, fenobarbital og karbamazepin.

Forsiktighet anbefales når paracetamol gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt (se pkt. 4.2)) eller hepatocellulær insuffisiens (lett til moderat).

Alkohol skal ikke inntas under behandling med paracetamol.

Risikoen ved overdosering er større hos pasienter med ikke-cirrhotisk, alkoholrelatert leversykdom. Forsiktighet skal utvises ved kronisk alkoholisme. Ved alkoholmisbruk skal dosen reduseres (se pkt. 4.2). Døgndosen skal i slike tilfeller ikke overskride 2 g.

Ved overdosering er det viktig å oppsøke lege umiddelbart på grunn av risikoen for irreversibel leverskade (se pkt. 4.9), selv om pasienten føler seg bra.

Forsiktighet bør utvises hos astmatiske pasienter som er hypersensitive overfor acetylsalisylsyre, fordi lette bronkospasmer er rapportert med paracetamol (kryssreaksjon).

Doser over de anbefalte medfører risiko for svært alvorlige leverskader. Behandling med antidot skal gis så raskt som mulig (se pkt. 4.9).

Paracetamol skal brukes med forsiktighet ved dehydrering eller kronisk feilernæring.

Forsiktighet anbefales dersom paracetamol administreres samtidig med flukloksacillin, på grunn av en 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 maksimalt antall daglige doser med paracetamol. Nøye overvåkning, inkludert måling av 5-oksoprolin i urinen, anbefales.

Hjelpestoff(er)

Sorbitol (E420)

Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Sorbitol kan forårsake ubehag i mage-tarmkanalen og kan virke lett avførende (lakserende).

Sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Sulfitter

Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Inntak av probenecid hemmer binding av paracetamol til glukuronsyre, som medfører omtrent en halvering av paracetamolclearance. Paracetamoldosen skal reduseres hos pasienter om samtidig tar probenecid.

Paracetamol metaboliseres i stor grad i leveren og kan derfor ha interaksjoner med andre legemidler som metaboliseres via samme vei eller som virker hemmende eller induserende på slike veier. Kronisk alkoholforbruk og/eller pasienter som tar enzyminduserende legemidler, som rifampicin, isoniazid, johannesurt (hyperikum) og visse antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon), kan øke levertoksitet som følge av en raskere dannelse av toksiske metabolitter.

Samtidig bruk av paracetamol og zidovudin (AZT) øker risikoen for nøytropeni. Dette legemidlet skal derfor kun tas samtidig med zidovudin under medisinsk veiledning.

Samtidig inntak av legemidler som fremskynder magetømmingen, som metoklopramid, fremskynder paracetamols absorpsjon og effekt.

Samtidig inntak av legemidler som forsinke magetømmingen kan forsinke paracetamols absorpsjon og effekt.

Kolestyramin reduserer paracetamols absorpsjon og skal derfor ikke tas før én time etter inntak av paracetamol.

Gjentatt paracetamolinntak i mer enn én uke øker effekten av antikoagulantia, særlig warfarin. Langtidsbruk av paracetamol hos pasienter som behandles med antikoagulantia skal derfor kun skje under medisinsk tilsyn. Inntak av paracetamol fra tid til annen har ingen signifikant effekt på blødningstendensen.

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

Effekter på laboratorieprøver

Paracetamol kan påvirke laboratorieprøver for serumurinsyre som bruker fosfowolframsyre og for blodsukker som bruker glukoseoksidaseperoksidase. Probenecid halverer nesten paracetamolclearance ved å hemme konjugering med glukuronsyre. Reduksjon av paracetamoldosen bør vurderes ved samtidig bruk av probenecid.

Paracetamol øker plasmanivået av acetylsalisylsyre og kloramfenikol.

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

Etter oral bruk utskilles paracetamol i morsmelk i små mengder. Det er ikke rapportert bivirkninger hos barn som ammes. Terapeutiske doser av dette legemidlet kan brukes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paracetamol har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ved terapeutiske doser oppstår det få bivirkninger.

Bivirkningsfrekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne:	Anemi, ikke-hemolyse og benmargssuppresjon, trombocytopeni, blodplate sykdommer, stamcelleforstyrrelser
	Svært sjeldne:	Leukopeni, nøytropeni, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne:	Hypersensitivitet (unntatt angioødem)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne:	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Sjeldne:	Depresjon, forvirring, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne:	Tremor, hodepine
Øyesykdommer	Sjeldne:	Unormalt syn
Hjertesykdommer	Sjeldne:	Ødem
Gastrointestinale sykdommer	Sjeldne:	Akutt og kronisk pankreatitt, blødninger, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne:	Unormal leverfunksjon, leversvikt, levernekrose, gulsott
	Svært sjeldne:	Hepatotoksisitet

Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne:	Anafylaktiske reaksjoner, kløe, utslett, svetting, purpura, angioødem, urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne:	Nefropati og tubulære forstyrrelser.
	Svært sjeldne:	Steril pyuri (uklar urin) og renale bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne:	Svimmelhet (unntatt vertigo), malaise, pyreksi, søvnighet, legemiddelinteraksjon
	Svært sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjon (krever seponering fra behandling)
Skader, forgiftning og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Sjeldne:	Overdose og forgiftning

Paracetamol har utstrakt bruk og rapporter om bivirkninger er sjeldne og vanligvis forbundet med overdosering.

Nyretoksiske effekter er mindre vanlige og er ikke rapportert ved terapeutiske doser, unntatt etter langtidsbruk.

Noen tilfeller av erythema multiforme, ødem i strupehodet, anafylaktisk sjokk, anemi, leverendring og hepatitt, nedsatt nyrefunksjon (alvorlig nedsatt nyrefunksjon, interstitiell nefritt, hematuri, anuresis), gastrointestinale effekter og svimmelhet er rapportert.

Svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner er rapportert.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er fare for forgiftning, særlig hos eldre og barn samt ved leversykdom, kronisk alkoholisme og kronisk feilernæring og nedsatt glutatinnivå, som ved sepsis. Overdosering kan i slike tilfeller medføre dødsfall.

Symptomene oppstår vanligvis i løpet av de første 24 timene og kan være kvalme, oppkast, anoreksi, blekhet og magesmerter.

Overdosering med en enkeltdose av paracetamol på 7,5 g eller mer til voksne eller 140 mg/kg kroppsvekt til barn, gir levercellenekrose som kan utløse fullstendig og irreversibel nekrose og medføre hepatocellulær insuffisiens, metabolsk acidose og encefalopati, eventuelt med påfølgende koma og dødsfall. Samtidig observeres økt nivå av levertransaminaser (AST, ALT), laktatdehydrogenase og bilirubin i kombinasjon med økt protrombinnivå, som kan oppstå 12-48 timer etter inntak.

Akuttbehandling

- Omgående transport til sykehus
- Blodprøve for bestemmelse av innledende plasmakonsentrasjon av paracetamol
- Magetømming
- Intravenøs (eller oral, om mulig) tilførsel av antidotet N-acetylcystein (NAC) så raskt som mulig og innen 10 timer etter overdosering. NAC kan også tilby beskyttelse etter 10 timer, men i slike tilfeller vil en forlenget behandling gis.

- Symptomatisk behandling bør innledes
- Leverfunksjonstester bør utføres i begynnelsen av behandlingen og bør gjentas hvert døgn. I de fleste tilfeller vil levertransaminaser vende tilbake til normale nivået innen én til to uker, med full gjenoppretting av leverfunksjonen. I svært sjeldne tilfeller vil imidlertid en levertransplantasjon være indisert.

Bruk av acetylcystein er også gunstig for behandling av paracetamolindusert metabolsk acidose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre analgetika og antipyretika, anilider, ATC-kode: N02BE01

Den analgetiske virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. Paracetamol kan virke hovedsakelig ved å hemme prostaglandinsyntese i sentralnervesystemet (CNS) og, i mindre grad, ved en perifer effekt ved å blokkere dannelsen av smerteimpulser. Den perifere effekten kan også skyldes hemming av prostaglandinsyntese eller syntesehemming av andre substanser eller effekter på andre substanser som gjør smertereseptorene følsomme for mekanisk eller kjemisk stimulering.

Paracetamols antipyretiske effekt skyldes trolig en sentral effekt på varmereguleringssenteret i hypothalamus, som medfører perifer karutvidelse og påfølgende økt blodforsyning til huden, svetting og varmetap. Den sentrale effekten omfatter trolig hemming av prostaglandinsyntese i hypothalamus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Paracetamol absorberes raskt og fullstendig etter oralt inntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 30-60 minutter etter inntak.

Distribusjon

Paracetamol distribueres raskt til alle vev. Konsentrasjonen er tilnærmet lik i blod, spytt og plasma. Proteinbindingen er lav. Tid til maksimal konsentrasjon er 0,5-2 timer, maksimal plasmakonsentrasjon er 5-20 mikrogram (mikrog)/ml (ved doser inntil 50 mg), tid til maksimal effekt er 1-3 timer, virketid er 3-4 timer.

Biotransformasjon

Paracetamol metaboliseres hovedsakelig i lever via to hovedmetabolismeveier til glukuronsyre- og svovelsyrekonjugater. Sistnevnte vei mettes raskt ved doser over terapeutisk dose. En mindre vesentlig vei katalyseres av cytokrom P450 og gir dannelsen av en intermedierende substans (N-acetyl-p-benzokinoneimin), som ved normale forhold raskt detoksifiseres av glutathion og utskilles i urin, etter konjugering med cystein og merkaptopurinsyre. Ved massiv overdosering øker derimot mengden av denne toksiske metabolitten.

Eliminasjon

Eliminasjon skjer hovedsakelig via urin. 90 % av en inntatt dose utskilles via nyrene innen 24 timer, hovedsakelig som glukuronid- (60-80 %) og sulfatkonjugater (20-30 %). Mindre enn 5 % utskilles uforandret. Eliminasjonshalveringstiden er ca. 2 timer.

Fysiopatologiske forskjeller

Nyreinsuffisiens: Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 10 ml/minutt) forsinkes eliminasjonen av paracetamol og dets metabolitter.

Eldre: Konjugeringsevnen påvirkes ikke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier av akutt, subkronisk og kronisk toksisitet av paracetamol er det observert gastrointestinale skader, endret blodbilde, degenerasjon av lever- og nyreparenkym samt nekrose hos rotte og mus. Disse forandringene kan tilskrives paracetamols virkningsmekanisme og metabolisme. Omfattende studier har ikke vist holdepunkter for relevant gentoksisk risiko med paracetamol i terapeutiske, dvs. ikke-toksiske, doser.

Langtidsstudier med rotte og mus har ikke vist holdepunkter for relevante tumorfremkallende effekter ved ikke-levertoksiske paracetamoldoser.

Paracetamol passerer placenta.

Dyrestudier ga ingen holdepunkter for reproduksjonstoksitet.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sorbitol (E420)

Talkum

Butylert metakrylatpolymer, basisk

Magnesiumoksid, lett

Karmellosenatrium

Sukralose

Magnesiumstearat

Hypromellose

Stearinsyre

Natriumlaurylsulfat

Titandioksid (E171)

Simetikon

Jordbærsmak (inneholder maltodekstrin, gummi arabicum (E414), naturlige og naturidentiske smakstilsetninger, propylenglykol (E1520), triacetin (E1518), maltol (E636))

Vaniljesmak (inneholder maltodekstrin, naturlige og naturidentiske smakstilsetninger, propylenglykol (E1520), sukrose, sulfitter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposer av aluminium.

10, 20 doseposer

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6188

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07.02.2011
Dato for siste fornyelse: 12.03.2015

10. OPPDATERINGSDATO

20.01.2023