

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triplo 500 mg / 50 mg poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää:

Asetyylisalisyylihappoa 500 mg

Kofeiinia 50 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi poretabletti sisältää noin 345 mg natriumia ja 0,15 mg natriumbentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksitasoinen 5,2 mm paksu poretabletti, joka on viistoreunainen molemmilta puolilta. Halkaisija: 20 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kuumeen ja erilaisten särkytilojen oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset: 1 - 2 poretablettia 1 - 3 kertaa päivässä.

Pediatriset potilaat: Triplo-poretabletteja ei saa antaa lapsille.

Antotapa

Tabletit liuotetaan lasilliseen vettä.

Triplo tulisi ottaa välittömästi luottamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ristireaktion vuoksi valmistetta ei saa antaa potilaille, joille asetyylisalisyylihapon tai muiden ei-steroidisten antiinflammatoristen valmisteiden annostelu on aiheuttanut astma-, riniitti- tai urtikariaoireita.

- Hemofilia
- Trombosytopenia
- Aktiivisessa vaiheessa oleva maha- tai pohjukaissuolihaava
- Maksakirroosi
- Vaikea sydämen vajaatoiminta
- Vaikea munuaissairaus.

Yli 100 mg asetyylisalisyylihappoa ylittävät vuorokausiannokset raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava seuraavissa tapauksissa:

- astmaatikkojen hoidon yhteydessä

- hoidettaessa henkilöitä, joilla on ollut ulkustauti tai joiden tiedetään olevan yliherkkiä asetyylisalisylihapolle tai muille anti-inflammatorisille aineille
- antikoagulanttihoidon yhteydessä.

Triplo-poretabletit sisältävät natriumia, mikä on otettava huomioon hypertension ja sydämen ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Kun valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on lievä tai keskivaikea sydämen vajaatoiminta tai munuais- tai maksasairaus, ja etenkin jos he saavat samanaikaista diureettihoidoa, on otettava huomioon nesteretention ja heikentyneen munuaistoiminnan riski.

Tämä lääkevalmiste sisältää 345 mg natriumia per poretablettia kohti, joka vastaa 17,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille, Triplo-poretabletteja ei sen vuoksi tule käyttää potilaille, joilla on rajoitettu natriumin ruokavalio.

Triplo voi kofeiinisäilyksensä vuoksi vaikeuttaa nukahtamista, jos se otetaan lähellä nukkumaanmenoaikaa.

Tämä valmiste sisältää 0,15 mg bentsoaattia per poretabletti.

Pediatriset potilaat

Asetyylisalisylihappoa ei suositella lasten kuumelääkkeeksi, koska sen käyttöön liittyy Reyen oireyhtymän lisääntynyt riski.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Triplo-poretablettien ja seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä tulisi välttää:

Asetatsoliamidi

Tapauskertomusten perusteella samanaikainen asetatsolamidin- ja salisylaattihoito suurentaa metabolisen asidoosin riskiä. Kokeelliset tutkimukset osoittavat, että salisylaattit suurentavat proteiiniin sitoutumattoman, farmakologisesti aktiivisen asetatsolamidin pitoisuutta. Yhdistelmähoitoa on vältettävä.

Adenosiini

Metyyliksantiinit ovat adenosiinantagonisteja, minkä vuoksi jatkuva hoito tällaisilla aineilla odotettavasti suurentaa adenosiinin tehokasta annosta. Siksi yhdistelmähoitoa on vältettävä.

Antikoagulantti

Asetyylisalisylihapo estää trombosyyttien toimintaa. Antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuotoriskiä.

Metotreksaatti

Orgaaniset hapot ovat estäneet metotreksaatin tubulussekreetin ihmisillä tehdyissä farmakologisissa tutkimuksissa ja kliinisissä eläinkokeissa. On olemassa selvä riski, että tämä mekanismi voimistaa metotreksaatin vaikutuksia onkologisessa annostelussa, minkä vuoksi yhdistelmähoitoa on vältettävä. Asetyylisalisylihappoa ja pieniannoksista metotreksaattihoitoa koskevat tutkimukset osoittavat, että asetyylisalisylihapo suurentaa mahdollisesti sytotoksisen 7-OH-metotreksaattimetaboliitin pitoisuuksia plasmassa voimakkaasti.

Diureetit. ACE-estäjät sekä angiotensiini II-antagonistit

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittorien kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennustaan on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja

munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)

Yhtäaikaisten käyttö asetyyllisilyihapon kanssa lisää verenvuotojen riskiä ruuansulatuskanavassa.

Triplo-valmisteen ja seuraavien lääkeaineiden yhdistelmähoito voi vaatia annoksen sovittamista:

Siprofloksasiini

Siprofloksasiini estää kofeiinin metaboliaa, mikä jopa kaksinkertaistaa kofeiinin pitoisuudet plasmassa.

Fluvoksamiini

Fluvoksamiini estää kofeiinin metaboliaa katalysoivaa CYP1A2:ta voimakkaasti *in vitro*. Tutkimusten perusteella fluvoksamiinin pitäisi estää kofeiinin metaboliaa myös *in vivo*.

Fenyylipropanoliamiini

Yhdistelmähoito fenyylipropanoliamiinin kanssa nelinkertaistaa kofeiinin pitoisuuden plasmassa monoterapiaan verrattuna. Seurauksena voi olla keskushermostoon kohdistuvia haitallisia yhteisvaikutuksia. Tämän yhdistelmän on myös raportoitu nostavan verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aine yksinään.

Yhteisvaikutuksilla seuraavien aineiden kanssa ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä tai niiden merkitystä ei ole vielä varmistettu:

Nikotiinihappo

Asetyyllisilyihapon annostelu (1 g) nosti nikotiinihapon tasoja plasmassa voimakkaasti eräissä kokeellisissa tutkimuksissa. Mekanismin kuuluu todennäköisesti nikotiinihapon glysiinikonjugaation kilpaileva esto.

Sulfonyyliureat

Salisylaattien arvellaan voivan voimistaa sulfonyyliureaivalmisteiden hypoglykeemistä vaikutusta. Useat tapauskertomukset viittaavat tähän, mutta mekanismeja ei vielä tunneta.

Glibenklamid

Glibenklamidin kokonaispitoisuus seerumissa pieni ja puhdistuma suun kautta lisääntyi samanaikaisessa asetyyllisilyihapon annostelussa.

Litium

Kofeiini lisää litiumin puhdistumaa. Toisaalta eräissä potilastutkimuksissa on osoitettu, että kofeiinin kulutuksen vähentäminen (ruokavaliossa) suurentaa plasman litiumpitoisuutta runsaat 20 prosenttia.

Fenytoiini

Salisylaatti vähentää fenytoiinin sitoutumista plasman albumiiniin. Tämä pienentää fenytoiinin kokonaispitoisuutta plasmassa (25 %, kun salisylaattiannos on 4 g/vrk), mutta ei muuta sen sitoutumatonta pitoisuutta eikä siten myöskään sen vaikutusta. Fenytoiinin annostusta ei pidä siis muuttaa.

Asetyyllisilyihappoa sisältävät poretabletit voivat suurentaa virtsan pH-arvoa, mikä voi muuttaa etenkin happamien lääkevalmisteiden eritystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pienet annokset (100 mg tai vähemmän asetyyllisilyihappoa/vrk):

Kliinisten tutkimusten perusteella 100 mg tai sitä pienempi vuorokausiannos vaikuttaa turvalliselta rajoitetussa, erityistä seuranta vaativassa obstetrisessä käytössä.

100–500 mg asetyylisalisylihappoa/vrk:

Annostuksesta 100–500 mg/vrk ei ole riittävästi kliinistä kokemusta, joten tämän suuruista annosta koskevat samat suositukset kuin annostusta yli 500/mg/vrk.

500 mg tai enemmän asetyylisalisylihappoa/vrk:

Prostaglandiinisynteesin inhibiitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesiinhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gasroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimestön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana asetyylisalisylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei ehdottoman välttämätöntä.

Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisylihappoa, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyensulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu).
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdollisen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi yli 100 mg/vrk suuremmat asetyylisalisylihappoannokset ovat vasta-aiheisia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

*Imety*s

Asetyylisalisylihapo ja kofeiini kulkeutuvat rintamaitoon, mutta eivät todennäköisesti vaikuta imeväiseen hoitoannoksilla.

Hedelmällisyys

Triplo-poretabletin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Triplo-poretabletti -hoidon lopettamista tulisi harkita naisilta, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asetyylisalisylihapon tai kofeiinin ei ole raportoitu vaikuttavan reaktiokykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Triplo-poretablettien yleisimpiä haittavaikutuksia ovat annoksesta riippuvaiset maha-suolikanavan vaivat. Haittavaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän yhteensä noin viidellä prosentilla asetyylisalisylihappoa saavista potilaista. Haittavaikutusten esiintymistiheys riippuu annoksen suuruudesta ja hoitajakson pituudesta. Suurentunut verenvuotoaipumus, etenkin mahasuolikanavassa, aiheuttaa harvoin oireita.

Kofeiinin haittavaikutuksia, jotka ovat osittain annoksesta riippuvaisia, voi ilmetä noin 25 %:lla potilaista valmisteen säännöllisessä käytössä.

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Sydän: Takykardia.

Hermosto: Levottomuus, unettomuus, vapina.

Ruoansulatuselimistö: Ruoansulatushäiriöt, närästys, pahoinvointi.

Veri ja imukudos: Lisääntynyt verenvuototaipumus.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Yleisoireet: Allergiset reaktiot (urtikaria, riniitti ja astma). Väsymys, huimaus, hikoilu.

Ruoansulatuselimistö: Mahahaava ja verenvuoto mahalaukusta valmisteen säännöllisessä käytössä.

Kuulo ja tasapainoelin: Tinnitus.

Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Veri ja imukudos: Trombosytopenia, hemolyysi perinnöllisessä glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasin puutoksessa.

Ruoansulatuselimistö: Vaikea maha-suolikanavan verenvuoto.

Maksa ja sappi: Kohonneet trans-aminaasiarvot.

Potilaalla todettu allergia tai astma suurentaa yliherkkyysoireiden riskiä. Suuret annokset voivat aiheuttaa keskushermoston kautta välittyviä haittavaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkkejä yliannostuksesta voi ilmetä seuraavien oireiden muodossa.

Asetyyylisalisyylihappo

Uneliaisuus, hikoilu, huimaus, tinnitus, kuulonalenema, levottomuus, ärtyisyys, aistiharhaisuus, vapina, ihon punoitus ja jano. Yliannostus voi aiheuttaa hyperventilaatiota ja happo-emästasyntäapainon häiriöitä.

Kofeiini

Pahoinvointi, päänsärky, huimaus, levottomuus, tinnitus, vapina, kiihtyneisyys, takykardia, takypnea ja virtsamäärien suureneminen.

Spesifistä antidootia ei ole. Vaikuttavan aineen imeytymistä verenkiertoon ja poistumista elimistöä on pyrittävä nopeuttamaan tavanmukaisiin hoitotoimin, eli tekemällä potilaalle mahahuuhtelu ja antamalla hänelle lääkehiiltä. Tarvittaessa on tehtävä alkaalinen diureesi. Happo-emästasyntäapainon ja elektrolyyttitasapainon normalisoimiseen tähtäävä adekvaatti hoito on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: N02BA51 Asetyyylisalisyylihapon yhdistelmävalmisteet.

Asetyyylisalisyylihapo

Asetyyylisalisyylihapolla on kipua lievittävä, kuumetta alentava ja suurilla annoksilla myös anti-inflammatorinen vaikutus. Sen pääasiassa perifeerisesti välittyvän kipua lievittävän vaikutuksen arvellaan perustuvan tiettyjen prostaglandiinien muodostuksen estoon.

Kuumetta alentava vaikutus välittyy keskushermoston lämmönsäätelykeskukseen kohdistuvan vaikutuksen kautta, minkä seurauksena elimistö luovuttaa enemmän lämpöä. Asetyyylisalisyylihapo estää munuaisten prostasyklinisynteesiä. Tällä vaikutuksella ei ole oleellista merkitystä potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta tai tila, johon liittyy plasmatilavuuden muutoksia, prostaglandiinisynteesin estyminen voi aiheuttaa äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, nesteretention ja sydämen vajaatoimintaa. Katso myös kohdat 4.3 ja 4.4. Asetyyylisalisyylihapo estää trombosyyttiaggregaatiota ja suurentaa siten verenvuotoriskiä.

Kipua lievittävä vaikutus on annoksesta riippuvainen annosvälillä 0,3 - 1 g. Yli 1 g:n annokset eivät lisää kipua lievittävää vaikutusta. Vaikutus alkaa yleensä 30 minuutin kuluessa, ja enimmäisvaikutus saavutetaan 1 - 2 tunnin kuluttua. Anti-inflammatorisen vaikutuksen säilyttämiseksi salisylaattien pitoisuuden plasmassa on oltava 1,1 - 2,2 mmol/l.

Kofeiini

Kofeiini kuuluu ksantiinijohdoksiin. Kofeiini stimuloi keskushermostoa, mikä vähentää väsymyksen tunnetta. Kofeiinin on osoitettu voimistavan myös perifeerisesti vaikuttavien kipulääkkeiden vaikutusta, mutta tämä mekanismi ei ole täysin selvillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Asetyyylisalisyylihapo imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ja hydrolysoituu nopeasti salisyylihapoksi (puoliintumisaika noin 30 min). Myös salisyylihapo on aktiivinen aine. Asetyyylisalisyylihapo eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta salisyylihappona ja myös tehottomina konjugaatteina. Puoliintumisaika on noin 3 tuntia enintään noin 1 g:n annoksilla (pitoisuus plasmassa noin 0,4 mmol/l). Suuremmilla annoksilla puoliintumisaika on 15 - 30 tuntia. Emäksinen virtsa nopeuttaa lääkkeen poistumista elimistöstä.

Kofeiini imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yhdessä tunnissa. Kofeiinin puoliintumisaika on 3 - 4 tuntia. Se eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla maksassa, minkä jälkeen kofeiini ja sen metaboliitit erittyvät munuaisteitse.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti
Sitruunahappo, vedetön
Natriumbentsoaatti
Dokusaattinatrium

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C

Herkkä kosteudelle. Pidä putkilo kuivassa paikassa tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 poretablettia alumiiniputkilossa, joka on pahvikotelossa.

60 poretablettia (3 x 20) alumiiniputkilossa, joka on pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tabletit liuotetaan lasilliseen vettä. Putkilo on säilytettävä hyvin suljettuna kuivassa paikassa. Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Tanska

info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34389

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: xx.xx.xxxx

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.10.2020