

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Treo 500 mg / 50 mg poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää:

Asetyyylisalisyylihappoa	500 mg
Kofeiinia	50 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi poretabletti sisältää noin 335,8 mg natriumia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Valkoinen, pyöreä, litteä, 5 mm paksu poretabletti, jonka halkaisija on 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: Treo-poretabletteja ei saa antaa lapsille.

Antotapa:

Tabletit liuotetaan lasilliseen vettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ristireaktion vuoksi valmistetta ei saa antaa potilaille, joille asetyyylisalisyylihapon tai muiden ei-steroidisten anti-inflammatoristen 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 asetyylisalisyliihappoa ylittävät vuorokausiannokset raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava seuraavissa tapauksissa:

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

Treo-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.

Treo on tarkoitettu tilapäiseen käyttöön.

Kipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa päänsärkyä, mikä saa potilaan ottamaan lisää kipulääkkeitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 335,8 mg natriumia per poretabletti, joka vastaa 17 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Treo voi kofeiinisältönsä vuoksi vaikeuttaa nukahtamista, jos se otetaan lähellä nukkumaanmenoaikaa.

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Treo-poretablettien ja seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä tulisi välttää:

Asetatsoliamidi. Tapauskertomusten perusteella samanaikainen asetatsolamidi- ja salisyalaattihoito suurentaa metabolisen asidoosin riskiä. Kokeelliset tutkimukset osoittavat, että salisyalaatit suurentavat proteiiniin sitoutumattoman, farmakologisesti aktiivisen asetatsoliamidin pitoisuutta. Yhdistelmähoitoa on vältettävä.

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

Antikoagulantit. Asetyylisalisyliihappo estää trombosyyttien toimintaa. Antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuotoriskiä.

Metotreksaatti. Orgaaniset hapot ovat estäneet metotreksaatin tubulussekreetion ihmisillä tehdyissä farmakologisissa tutkimuksissa ja kliinisissä eläinkokeissa. On olemassa selvä riski, että tämä mekanismi voimistaa metotreksaatin vaikutuksia onkologisessa annostelussa, minkä vuoksi yhdistelmähoitoa on vältettävä. Asetyylisalisyliihappoa ja pieniannoksista metotreksaattihoitoa koskevat tutkimukset osoittavat, että asetyylisalisyliihappo 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 yhtäaikaista annostelua syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään 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:t): Yhtäaikainen käyttö asetyylisalisyylihapon kanssa lisää verenvuotojen riskiä ruuansulatuskanavassa.

Treon 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. Asetyyylisalisyylihapon annostelu (1 g) nosti nikotiinihapon tasoja plasmassa voimakkaasti eräässä kokeellisessa tutkimuksessa. Mekanismin kuuluu todennäköisesti nikotiinihapon glysiinikonjugaation kilpaileva esto.

Sulfonyyliureat. Salisyalaattien arvellaan voivan voimistaa sulfonyyliurea-ainemisteiden hypoglykeemistä vaikutusta. Useat tapaukset viittaavat tähän, mutta mekanismeja ei vielä tunneta.

Glibenklamidi. Glibenklamidin kokonaispitoisuus seerumissa pieneni ja puhdistuma suun kautta lisääntyi samanaikaisessa asetyylisalisyylihapon annostelussa.

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

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

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

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

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

100-500 mg asetyylisalisyylihappoa/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 asetyylisalisyylihappoa/vrk:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin 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 verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana asetyylisalisyylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei ehdottoman välttämätöntä.

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen 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 asetyylisalisyylihappoannokset ovat vasta-aiheisia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asetyylisalisyylihapon tai kofeiinin ei ole raportoitu vaikuttavan reaktiokykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Treo-poretablettien yleisimpiä haittavaikutuksia ovat annoksesta riippuvaiset maha-suolikanavan vaivat. Haittavaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän yhteensä noin viidellä prosentilla asetyylisalisyylihappoa saavista potilaista. Haittavaikutusten esiintymistiheys riippuu annoksen suuruudesta ja hoitjakson pituudesta. Suurentunut verenvuototaipumus, etenkin maha-suolikanavassa, 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-haitta-tasapainon 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.

Asetyylisalisyylihappo: Uneliaisuus, hikoilu, huimaus, tinnitus, kuulonalenema, levottomuus, ärtyisyys, aistiharhaisuus, vapina, ihon punoitus ja jano. Yliannostus voi aiheuttaa hyperventilaatiota ja happo-emästasapainon 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 tavanmukaisin hoitotoimin, eli tekemällä potilaalle mahahuuhtelu ja antamalla hänelle lääkehiiltä. Tarvittaessa on tehtävä alkalinen diureesi. Happo-emästasapainon ja elektrolyyttitasapainon normalisoimiseen tähtäävä adekvaatti hoito on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Asetyylisalisyylihapon yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: N02BA51

Asetyyლისისყილიჰაპო: Asetyyლისისყილიჰაპო 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. Asetyyლისისყილიჰაპო 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. Asetyyლისისყილიჰაპო 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 salisyylaattien 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 Farmakokinetiikka

Asetyyლისისყილიჰაპო imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ja hydrolysoituu nopeasti salisyliჰაპoksi (puoliintumisaika noin 30 min). Myös salisyliჰაპო on aktiivinen aine. Asetyyლისისყილიჰაპო eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta salisyliჰაპona 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 E 500
Sitruunahappo E 330
Natriumdivetytsitraatti
Mannitoli E 421
Natriumkarbonaatti
Natriumsitraatti
Povidoni K30
Simetikoni
Natriumdokusaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnetta.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Herkkä kosteudelle. Pidä putkilo kuivassa paikassa tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

20 poretablettia tai 60 poretablettia (3 x 20) alumiiniputkiloissa, jotka ovat pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskojoja 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

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

3245

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.4.1966
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2018