

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triplo 500 mg / 50 mg poretabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Yksi poretabletti sisältää:*

Asetyyylisalisylihappoa 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 asetyyylisalisylihapon 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 asetyyylisalisylihappoa 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 asetyylisalisyylihapolle tai muille anti-inflammatorisille aineille
- antikoagulanttihoitoon 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 diureettihoitoa, on otettava huomioon nesteretention ja heikentyneen munuaistoiminnan riski.

Triplo on tarkoitettu tilapäiseen käyttöön.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 345 mg natriumia per poretablettiä 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 kofeiinisäilytönsä vuoksi vaikeuttaa nukahtamista, jos se otetaan lähellä nukkumaanmenoaikaa.

Tämä valmiste sisältää 0,15 mg natriumbentsoaattia per poretabletti.

#### *Pediatriset potilaat*

Asetyylisalisyylihappoa 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 asetatsolamidi- ja salisylaattihoito suurentaa metabolisen asidoosin riskiä. Kokeelliset tutkimukset osoittavat, että salisylaatit 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*

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

##### *Metotreksaatti*

Orgaaniset hapot ovat estäneet metotreksaatin tubulussekreetion ihmisillä tehdyissä farmakologisissa tutkimuksissa ja prekliinisissä eläinkokeissa. On olemassa selvä riski, että tämä mekanismi voimistaa metotreksaatin vaikutuksia onkologisessa annostelussa, minkä vuoksi yhdistelmähoitoa on vältettävä. Asetyylisalisyylihappoa ja pieniannoksista metotreksaattihoitoa koskevat tutkimukset osoittavat, että asetyylisalisyylihappo 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-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)*

Yhtäaikainen käyttö asetyylisalisyylihapon 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*

Asetyylisalisyylihapon annostelu (1 g) nosti nikotiinihapon tasoja plasmassa voimakkaasti eräässä kokeellisessa tutkimuksessa. Mekanismiin kuuluu todennäköisesti nikotiinihapon glysiinikonjugaation kilpaileva esto.

#### *Sulfonyyliureat*

Salisyylaattien arvellaan voivan voimistaa sulfonyyliurea-ainesten hypoglykeemistä vaikutusta. Useat tapauskertomukset viittaavat tähän, mutta mekanismia 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*

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### *Raskaus*

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

Kliinisten tutkimusten perusteella 100 mg tai sitä pienempi vuorokausiannos vaikuttaa turvalliselta rajoitetussa, erityistä seurantaa 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 inhibiitiolla 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 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 asetyylisalisyylihappoannokset ovat vasta-aiheisia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

### *Imetys*

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

### *Hedelmällisyys*

Triplo-poretletin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Triplo-poretletti -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

Triplo-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 hoitajakson pituudesta. Suurentunut verenvuototaipumus, 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )*

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

*Ruoansulatuselimistö:* Mahahaava ja verenvuoto mahalaukusta valmisteen säännöllisessä käytössä.

*Kuulo ja tasapainoelin:* Tinnitus.

*Harvinaiset ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )*

*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 yliherkkyyksireaktion 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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-emästatapainon häiriöitä.

*Kofeiini*

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

Spesifistä antidoottia ei ole. Vaikuttavan aineen imeytymistä verenkiertoon on pyrittävä vähentämään ja poistumista elimistöstä on pyrittävä nopeuttamaan tavanmukaisin hoitotoimin, eli tekemällä potilaalle mahahuuhtelu ja antamalla hänelle lääkettä. Tarvittaessa on tehtävä alkalinen diureesi. Hapto-emästasapainon 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 luotetaan 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: 08.09.2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.05.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.01.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Triplo 500 mg/50 mg brustabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*En brustablett innehåller:*

Acetylsalicylsyra 500 mg

Koffein 50 mg.

Hjälpämnen med känd effekt: En brustablett innehåller 345 mg natrium och 0,15 mg natriumbensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett

Rund, vit till benvit, två skikt, 5,2 mm tjock brustablett med fasade kanter på båda sidor. Diameter: 20 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av feber och olika smärttillstånd.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna:* 1 - 2 brustabletter 1 - 3 gånger per dygn.

*Pediatrik patienter:* Triplo ska inte ges till barn.

##### Administreringsätt

Brustabletten ska lösas upp i ett glas vatten.

Triplo ska tas omedelbart efter beredning.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av korsreaktion ska preparatet ej ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.

- Hemofili.
- Trombocytopeni.
- Aktivt ulcus ventriculi och duodeni.
- Levercirrhos.
- Svår hjärtsvikt
- Allvarlig njursjukdom



Acetylsalicylsyre doser på över 100 mg dagligen under graviditetens sista trimester.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas i följande fall:

- behandling av astmapatienter
- behandling av patienter med tidigare ulcusanamnes eller med känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel.
- i samband med antikoagulationsbehandling.

Triplo brustabletter innehåller natrium. Detta bör beaktas vid hypertoni, hjärt- och njurinsufficiens. Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njursjukdom eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas.

Triplo är avsett för tillfälligt bruk.

Långvarigt intag av smärtstillande läkemedel kan medföra huvudvärk, vilket får patienten att ta mer smärtstillande.

Detta läkemedel innehåller 345 mg natrium per brustablett, motsvarande 17,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 gram natrium för vuxna. Detta bör särskilt beaktas för dem på en natriumfattig kost.

Triplo kan på grund av koffeininnehållet försvåra insomnandet om den tas nära sänggåendet.

Detta läkemedel innehåller 0,15 mg natriumbensoat per brustablett.

#### *Pediatrika population*

Acetylsalicylsyra rekommenderas inte som febernedsättande medel till barn på grund av den ökade risken för Reyes syndrom.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

**Samtidig användning av Triplo brustabletter och följande läkemedel bör undvikas:**

#### *Acetazolamid*

Fallstudier indikerar att samtidig behandling med acetazolamid och salicylat medför en ökad risk för metabol acidosis. Experimentella studier visar att salicylater medför en ökad koncentration av icke-proteinbunden, farmakologiskt aktiv acetazolamid. Kombinationsbehandling ska undvikas.

#### *Adenosin*

Metylxantiner är adenosinantagonister, varför pågående behandling med sådana medel förväntas öka den effektiva dosen av adenosin. Kombinationsbehandling ska därför undvikas.

#### *Antikoagulantia*

Acetylsalicylsyra hämmar trombocytfunktionen. Samtidig användning av antikoagulantia kan öka risken för blödning.

#### *Metotrexat*

Organiska syror har hämmat tubulussekretion av metotrexat i farmakologiska studier på människa och i prekliniska djurprovningar. Det finns en risk för att denna mekanism förstärker effekten av metotrexat vid onkologisk administrering, varför kombinationsbehandling ska undvikas. Studier med acetylsalicylsyra och lågdosmetotrexat visar att acetylsalicylsyra kraftigt ökar koncentrationen av den potentiellt cytotoxiska 7-OH-metotrexatmetaboliten i plasma.

#### *Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister*

NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtrycksläkemedel. Samtidig administrering av ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister med

cyklooxygenashämmare kan medföra nedsatt njurfunktion hos patienter med en anamnes på dålig njurfunktion (t.ex. patienter med vätskebrist och äldre patienter). Detta kan medföra akut njurinsufficiens, som dock vanligen är reversibel. Kombinationen av NSAID och ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister bör användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen.

*Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):*

Samtidig användning med acetylsalicylsyra ökar risken för gastrointestinal blödning.

**Samtidig användning av Triplo och följande läke medel kan kräva dosjustering:**

*Ciprofloxacin*

Metabolismen av koffein hämmas av ciprofloxacin med upp till fördubblade plasmahalter som följd.

*Fluvoxamin*

Fluvoxamin är en potent hämmare *in vitro* av CYP1A2 som katalyserar metabolismen av koffein. Studier indikerar att fluvoxamin även lär hämma koffeinmetabolism *in vivo*.

*Fenylpropanolamin*

Vid kombinationsbehandling med fenylpropanolamin ökar plasma-koncentrationen av koffein 4-faldigt jämfört med monoterapi. CNS-biverkningar kan uppkomma vid samtidig användning. Det har även rapporterats att kombinationen utlöser en högre blodtrycksstegring än varje medel för sig.

Interaktioner med följande medel saknar sannolikt klinisk betydelse, eller betydelsen är inte fastställd:

*Nikotinsyra*

Vid tillförsel av acetylsalicylsyra (1 g) steg plasmanivåerna av nikotinsyra kraftigt i en experimentell studie. Mekanismen innefattar sannolikt kompetitiv hämning av glycykonjugeringen av nikotinsyra.

*Sulfonureider*

Salicylater anses kunna potentiera den hypoglykemiska effekten av sulfonureidpreparat. En rad fallrapporter talar härför, men mekanismen är ännu okänd.

*Glibenklamid*

Totalkoncentrationen av glibenklamid i serum minskade och dess orala clearance ökade vid samtidig administrering av acetylsalicylsyra.

*Litium*

Koffein ökar clearance av litium. Omvänt har man i en patientprövning visat att minskad konsumtion av koffein (via dieten) leder till drygt 20 procentig ökning av litiumhalten i plasma.

*Fenytoin*

Salicylat minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Detta ger sänkta halter av totalt fenytoin i plasma (25 % med en salicylatdos på 4 g dagligen), men påverkar inte den obundna plasmakoncentrationen, och därmed inte heller den terapeutiska effekten. Doseringen av fenytoin ska därför inte ändras.

Brustabletter med acetylsalicylsyra kan medföra ett ökat urin-pH, vilket kan påverka utsöndringen av i synnerhet sura läkemedel.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

*Graviditet:*

Låga doser (upp till 100 mg acetylsalicylsyra/dag):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag vid vissa obstetriska tillstånd, vilka kräver särskild uppföljning, förefaller säkra.

100–500 mg acetylsalicylsyra/dag:

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet från doser mellan 100 mg/dag och 500 mg/dag. Således gäller samma rekommendation för detta dosintervall som för doser över 500 mg/dag.

Doser om 500 mg/dag och högre:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller fostrets utveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en förhöjd risk för missfall och för hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare tidigt i graviditeten. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från under 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dosen och behandlingstiden. I djurstudier har tillförelse av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster av äggceller samt ökad fosterdöd. Ökad förekomst av flera missbildningar (inklusive kardiovaskulära) har dessutom rapporterats i djurstudier där djur exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska acetylsalicylsyra inte användas om det inte är absolut nödvändigt.

Om acetylsalicylsyra används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- renal dysfunktion, som kan progrediera till njursvikt med oligohydramnios

I slutet av graviditeten utsätter användning av prostaglandinsynteshämmare modern och det nyfödda barnet för:

- hämning av trombocyttaggregation och eventuellt förlängd blödningsstid, som till och med kan förekomma vid mycket låga doser
- hämning av livmoderns sammandragning som resulterar i en fördröjd eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att acetylsalicylsyra i doser högre än 100 mg/dag är kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten.

#### *Amning*

Acetylsalicylsyra och koffein passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

#### *Fertilitet*

Användning av Triplo brustablett kan påverka kvinnlig fertilitet negativt och Triplo brustablett rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller som genomgår en utredning för infertilitet bör avslutande av behandling med Triplo brustablett övervägas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Acetylsalicylsyra eller koffein har inte rapporterats påverka reaktionsförmågan.

### **4.8 Biverkningar**

Den vanligaste biverkan med Triplo brustablett är dosberoende gastrointestinala besvär. Totalt kan ca 5 % av de patienter som behandlas med acetylsalicylsyra förväntas få biverkningar. Frekvensen av biverkningar är beroende av dosstorlek och behandlingsperiodens längd. Den ökade blödningsbenägenheten, speciellt från mag-tarmkanalen, är sällan symptomgivande. Biverkningar av koffein är delvis dosberoende och kan förekomma hos ca 25 % av patienterna vid regelbunden användning av läkemedlet.

*Vanliga* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

*Hjärtat:* Takykardi.

*Centrala och perifera nervsystemet:* Rastlöshet, sömnlöshet, tremor.

*Magtarmkanalen:* Matsmältningsbesvär, halsbränna, illamående.

*Blodet och lymfsystemet:* Ökad blödningsbenägenhet.

*Mindre vanliga* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

*Allmänna symptom:* Allergiska reaktioner (urtikaria, rinit och astma). Trötthet, yrsel, svettning.

*Magtarmkanalen:* Magsår och magblödning vid regelbunden användning.

*Öron och balansorgan:* Tinnitus.

*Sällsynta* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

*Blodet och lymfsystemet:* Trombocytopeni, hemolys vid ärftlig glukos-6-fosfat- dehydrogenasbrist.

*Magtarmkanalen:* Svår gastrointestinal blödning.

*Lever och galla:* Transaminasstegring.

Personer med känd allergi eller astma löper ökad risk för överkänslighetsreaktion.

Vid hög dosering kan CNS-medierade biverkningar uppkomma.

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Följande symptom kan vara tecken på överdosering.

#### *Acetylsalicylsyra*

Dåsighet, svettning, yrsel, tinnitus, hörselnedsättning, oro, irritation, hallucinos, tremor, hudrodnad och törst. Överdoser kan ge upphov till hyperventilation och störningar i syra-bas-balansen.

#### *Koffein*

Illamående, huvudvärk, yrsel, oro, tinnitus, tremor, excitation, takykardi, takypné, ökade urinmängder.

Ingen specifik antidot är känd. Ordinarie behandlingsmetoder ska användas för att minska absorption och påskynda avlägsnandet av den verksamma ingrediensen dvs. ventrikeltömning och medicinskt kol. Alkalisk diures vid behov. Adekvat behandling med normalisering av syra-bas-balansen och elektrolytbalansen som mål rekommenderas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Acetylsalicylsyreföreningar, ATC-kod: N02BA51

#### *Acetylsalicylsyra*

Acetylsalicylsyra har analgetisk och antipyretisk effekt samt i högre dosering även antiinflammatorisk effekt. Den analgetiska effekten utövas huvudsakligen perifert och anses bero på hämning av bildningen av vissa prostaglandiner. Den febernedsättande effekten utövas genom påverkan av

värmereglerande centra i CNS varigenom värmeavgivningen ökas. Acetylsalicylsyra hämmar den renala prostacyklinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens eller tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt. Se också avsnitt 4.3 och 4.4. Acetylsalicylsyra hämmar trombocyttaggregationen och ger därmed ökad blödningsrisk.

Den analgetiska effekten är dosberoende mellan ca 0,3–1 g. Högre doser än 1 g medför inte bättre analgetisk effekt. Effekten insätter i regel inom 30 minuter med maximal effekt efter 1–2 timmar. För att erhålla antiinflammatorisk effekt bör plasmakoncentrationen av salicylater ligga mellan ca 1,1–2,2 mmol/l.

### *Koffein*

Koffein tillhör xantinderivatet. Koffein har en centralstimulerande effekt som motverkar trötthetskänsla. Koffein har också visats ha en potentiell effekt på perifert verkande analgetika men mekanismen är inte helt klar.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Acetylsalicylsyra absorberas snabbt och fullständigt samt hydrolyseras därefter till salicylsyra (halveringstid ca 30 minuter). Även salicylsyra är en aktiv ingrediens. Acetylsalicylsyra elimineras huvudsakligen via njurarna som salicylsyra samt som ineffektiva konjugat. Vid doser upp till ca 1 g (plasmakoncentration ca 0,4 mmol/l) är halveringstiden ca 3 timmar. Vid högre doser är halveringstiden ca 15–30 timmar. Alkalisk urin påskyndar elimineringen av läkemedlet.

Koffein absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 timme. Koffein har en halveringstid på 3–4 timmar. Elimineringen sker huvudsakligen genom metabolism i levern, varefter koffein och dess metaboliter utsöndras via njurarna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga tillgängliga.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumvätekarbonat  
Citronsyra, vattenfri  
Natriumbensoat  
Dokusatnatrium

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Fuktkänsligt. Förvaras torrt i tätt slutet rör.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

20 brustabletter i aluminiumrör i ytterkartong av papp.  
60 brustabletter (3 x 20) i aluminiumrör i ytterkartong av papp.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Tabletten upplöses i ett glas vatten. Röret ska förvaras torrt och tätt slutet.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34389

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 08.09.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 13.05.2022

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.01.2023