

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Treo comp brustabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En brustablett innehåller:

Acetylsalicylsyra	500 mg
Koffein	50 mg
Kodeinfosfathemihydrat	30 mg

Hjälpämnen: Natrium 276 mg. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Brustablett

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opioidkänslig smärta när enbart perifert verkande analgetika inte räcker.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vid behov 1-2 brustabletter var 6-8:e timme.

Treo comp ska användas i lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid.

Pediatrisk population

Treo comp är inte godkänd till behandling av barn under 18 år.

Administreringsätt

Brustabletten skall lösas i ½ glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- På grund av korsreaktion skall preparatet ej ges till patienter som fått symptom på astma, andningssvårigheter, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra anti-inflammatoriska medel av icke-steroid natur.
- Hemofili.
- Trombocytopeni.
- Aktivt ulcus ventriculi et duodeni.
- Gallväggspasm.
- Levercirrhos.

- Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/min).
- Till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).
- Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6
- Doser > 100 mg/dag under tredje trimestern av graviditeten.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för beroendutveckling föreligger vid höga doser och långvarigt bruk.

Treo Comp bör inte förskrivas till patienter med missbrukstendenser då risken för intag av excessiva doser av centralt verkande analgetika i denna patientgrupp är förhöjd.

Vid antikoagulationsbehandling. Treo comp 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. Vid behandling av personer med astma. Personer med tidigare ulcusanamnes eller med känd överkänslighet mot acetylsalicylsyra, ibuprofen eller andra antiinflammatoriska medel.

Personer under 18 år uppmanas att ej intaga Treo comp vid feber utan att först ha kontaktat läkare p g a att användningen av acetylsalicylsyra förknippats med Reyes syndrom, en ovanlig encefalopati.

Risker med samtidig användning av läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel

Samtidig användning av Treo Comp och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fenotiaziner, muskelavslappande läkemedel, lugnande antihistaminer) eller liknande läkemedel kan leda till i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av opioider och barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Treo Comp samtidigt med barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Långvarigt intag av olika slags smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan försämra huvudvärken. Om detta händer eller det finns misstanke om detta bör behandlingen avbrytas.

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

Treo comp kan öka risken för gastrointestinala blödningar vid samtidigt intag av alkohol.

Användning av Treo comp kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Detta gäller för alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättande av dessa typer av läkemedel.

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas. Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska populationen

kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normala förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat.

Allmänna symtom på morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

Population	Förekomst (%)
afrikaner/etiopier	29
afroamerikaner	3,4 - 6,5
asiatier	1,2 - 2
kaukasier	3,6 - 6,5
greker	6,0
ungrare	1,9
nordeuropéer	1 - 2

Kodein ska användas med försiktighet till patienter med gallvägssjukdom eller pankreatit.

Treo comp innehåller 276 mg natrium per Brustablett, motsvarande ca 14% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna). Maximal dos av Treo comp motsvarar ca 110 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag.

Treo comp anses ha ett högt natriuminnehåll och detta ska tas i beaktande hos de patienter som ordinerats en saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel såsom, barbiturater, bensodiazepiner, eller andra CNS-depressiva läkemedel:

Samtidig användning av opioider och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia, Trombolytika/Övriga hämmare av trombocyttaggregationen:

Salicylater hämmar trombocytfunktionen och förstärker därför antikoagulantias effekt. På grund av ökad blödningsrisk bör försiktighet iaktas vid kombinationsbehandling.

Monitorering av koagulationen rekommenderas.

Acetazolamid. Acetylsalicylsyra vid höga doser kan intensifiera effekten av acetazolamid. Acetazolamid bör därför undvikas eller dosjusteras.

Ciklosporin, takrolimus:

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när NSAIDs och något av dessa läkemedel kombineras.

Diuretika och antihypertensiva:

NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Som för andra NSAID kan risken för akut njurinsufficiens öka när ACE-hämmare kombineras med acetylsalicylsyra.

Kortikosteroider och andra icke-steroida antiinflammatoriska medel, NSAID:

Kombinationen av acetylsalicylsyra och kortikosteroider eller andra NSAID kan ge en ökad risk för gastrointestinal blödning.

Medel som ökar utsöndringen av urinsyra:

Salicylater motverkar effekten av probenecid och kombinationen bör därför undvikas.

Adenosin:

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

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Kombinationen kan ge en ökad risk för övre gastrointestinal blödning p g a möjlig synergistisk effekt.

Farmakokinetiska interaktioner

Metotrexat:

Acetylsalicylsyra och andra NSAIDs hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat. Kombination ger därför ökade plasmakoncentrationer av metotrexat. Detta ökar risken för biverkningar av metotrexat vilket är särskilt allvarligt vid höga (onkologiska) doser. Kombination med hög dos metotrexat bör därför undvikas. Studier av acetylsalicylsyra och en låg dos metotrexat visar att ASA kraftigt ökar halterna av den potentiellt cytotoxiska metaboliten 7-OH-metotrexat i plasma.

Digoxin och litium:

Acetylsalicylsyra hämmar den renala utsöndringen av digoxin och litium, med förhöjda plasmakoncentrationer av medlen som följd. Plasmakoncentrationsbestämning av digoxin respektive litium rekommenderas vid in- och utsättning av acetylsalicylsyra. En dosjustering kan krävas.

Valproinsyra:

Acetylsalicylsyra har rapporterats minska bindningen av valproat till serum albumin och därigenom öka dess fria plasma koncentrationer vid steady state.

Fenytoin:

Salicylat minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Detta kan ge sänkta halter av totalt fenytoin i plasma men en ökning av den fria fraktionen fenytoin. Den obundna plasma koncentrationen, och därmed den terapeutiska effekten förefaller dock inte påverkas signifikant.

Sulfonureider:

Salicylika anses kunna potentiära den hypoglukemiska effekten av sulfonureidpreparat. En rad fallrapporter talar härför. Mekanismen är oklar men kan innefatta en minskad bindning av sulfonureiderna till serumalbumin. I motsats till detta har den totala serumkoncentrationen av glibenklamid observerats minska och orala clearance öka vid samtidig tillförel av acetylsalicylsyra.

Nikotinsyra:

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

Ciprofloxacin:

Metabolismen av koffein hämmas av ciprofloxacin med upp till fördubblade plasmahalter som följd. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Fenylpropanolamin:

Vid kombinationsbehandling med fenylpropanolamin ökar plasma-koncentrationen av koffein 4-faldigt jämfört med monoterapi. Additiva CNS-biverkningar kan utlösas. Ett fall av manisk psykos har satts i samband med kombinationen kaffe (motsvarande ca 1 g koffein per dag) och fenylpropanolamin (150 mg). Det har vidare rapporterats att kombinationen utlöser en högre blodtrycksstegring än varje medel för sig. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Fluvoxamin:

Fluvoxamin är en potent hämmare *in vitro* av CYP 1 A2 som katalyserar metabolismen av koffein. Experimentella studier på friska försökspersoner visar att fluvoxamin minskar clearance av koffein från 107 till 21 ml/min. Detta innebär risk för koffeinintoxikation vid samtidig administrering av medlen. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Norfloxacin:

Studier med perfloxacin talar för att dess huvudmetabolit norfloxacin kan minska clearance av koffein 2-faldigt. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Karbamazepin:

Karbamazepin inducerar metabolismen av koffein på barn.

Klozapin:

Plasmakoncentrationerna av klozapin påverkas av koffein-intaget. De sjunker med nära 50% om patienterna får koffeinfri diet under 5 dagar. Koncentrationerna stiger till utgångsvärdena när patienterna återgår till normal koffeinkonsumtion. Mekanismen är sannolikt att koffein hämmar den CYP 1A2-medierade metabolismen av klozapin.

Litium:

Koffein ökar clearance av litium. Omvänt har nyligen i en patientstudie visats att minskad konsumtion av koffein (via dieten) leder till drygt 20%-ig ökning av litiumhalten i plasma.

Rifampicin inducerar metabolismen av morfin och kodein på ett sätt att plasmakoncentrationen av morfin (i form av modersubstans alternativt aktiv metabolit) sjunker. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Amitriptylin, klomipramin förstärker den analgetiska effekten av morfin. Detta kan delvis sammanhånga med att medlet ökar morfins biologiska tillgänglighet. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Kinidin, neuroleptika, antidepressiva inklusive vissa SSRI:

Enstaka fallrapporter har indikerat en möjlig interaktion mellan kodein och serotoninhöjande läkemedel såsom MAO-hämmare eller SSRI vilket kan framkalla serotonergt syndrom. Kodein är sannolikt verksamt genom att O-demetyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering motverkas av en rad hämmare av CYP2D6, t ex kinidin, terbinafin, samt vissa medel i grupperna neuroleptika (såsom perfenazin, tioridazin, haloperidol, zuklopentixol, risperidon), icke selektiva MAO-hämmare, och SSRI (framförallt fluoxetin och paroxetin). Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Kombinationen med alkohol kan förstärka de sederande och andningsdepressiva effekterna av kodein.

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas.

Brusande acetylsalicylsyrapreparat kan ge en förhöjning av urinens pH, vilket kan förändra utsöndringen av framför allt sura läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Acetylsalicylsyra

Låga doser (upp till 100 mg/dag)

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

Doser om 100 – 500 mg/dag

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet från doser mellan 100 mg/dag och 500 mg/dag. Således gäller rekommendationen nedan också för detta dosintervall.

Doser om 500 mg/dag och högre

Hämning av prostaglandinsyntes kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt risk för hjärtmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1% till cirka 1,5%. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster, samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall acetylsalicylsyra användas endast då det är absolut nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av en kvinna som försöker bli gravid eller ges 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).

- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten. Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:
- Ökad blödningstid, beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

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

Kodein

Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens av kodein beaktas.

Amning:

Treo comp ska inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Vid terapeutiska doser kan kodein och dess metabolit förekomma i mycket små mängder i modersmjölk och det är osannolikt att det ammade barnet påverkas. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan högre nivåer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i modersmjölken. Det kan i mycket sällsynta fall resultera i symtom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

Acetylsalicylsyra och koffein

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Treo comp kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna med Treo comp kan förväntas uppträda i ca 2-7%. Frekvensen av biverkningar är beroende av dosstorlek och behandlingsperiodens längd. Den ökade blödningsbenägenheten, speciellt från mag-tarm-kanalen, är sällan symptomgivande.

Biverkningarna av kodein är dosberoende.

Biverkningar av koffein, som till viss del är dosberoende, kan uppkomma hos ca 25% av patienterna vid regelbunden användning.

Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Blodet och lymfsystemet:

Vanlig: Ökad blödningsbenägenhet.

Sällsynt: Trombocytopeni, hemolys vid ärftlig glukos-6-fosfat- dehydrogenasbrist.

Immunsystemet:

Mindre vanlig: Allergiska reaktioner (urtikaria, rinit och astma), anafylaktisk reaktion.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: Oro, sömnlöshet, tremor.

Öron och balansorgan:

Mindre vanlig: Öronsusningar, yrsel.

Hjärtat:

Vanlig: Takykardi.

Magtarmkanalen:

Vanlig: Dyspepsi, halsbränna, illamående, förstoppning.

Mindre vanlig: Magsår och magblödning vid regelbunden användning.

Sällsynt: Svår gastrointestinal blödning.

Mycket sällsynt: Pankreatit.

Lever och gallvägar:

Mindre vanlig: Gallvägsdyskinesi.

Sällsynt: Transaminasstegring.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanlig: Svette.

Sällsynt: Svåra hudreaktioner.

Njurar och urinvägar:

Sällsynt: Njurfunktionsstörningar.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanlig: Trötthet.

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

Gallvägsdyskinesi kan uppträda hos disponerade personer.

Vid hög dosering samt vid behandling av äldre kan CNS-medierade biverkningar uppkomma.

Till äldre bör risk för förstoppning beaktas. Mindre blodförluster som i enstaka fall leder till anemi.

Acetylsalicylsyra kan eventuellt öka risken för Reyes syndrom hos barn och ungdom i samband med virus, framförallt vattkoppor och influensa. Reyes syndrom är mycket sällsynt. Symptomen utgörs av tecken på hjärnödem och leverpåverkan, ibland med hypoglykemi.

Yrsel och öronsusningar kan vara symtom på överdosering av acetylsalicylsyra, speciellt hos barn och äldre.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Acetylsalicylsyra

Toxicitet: Barn under 3 år är speciellt känsliga. 150 mg/kg ger lindrig intoxikation. 150-300 mg/kg lindrig-måttlig, mer än 300 mg/kg allvarlig och mer än 500 mg/kg mycket allvarlig (ev. letal) intoxikation. Salicylatnivån i blod är värdefull för bedömningen men måste alltid relateras till tidsfaktor och klinisk bild. (Över 2,5 mmol/l kan innebära lindrig, 3,5-4,5 mmol/l måttlig, 4,5-

6,0 mmol/l allvarlig och >6,0 mmol/l mycket allvarlig intoxikation; obs att detta gäller ungefärliga initiala värden, senare kan rel. lågt salicylatvärde föreligga vid grav intoxikation.) 0,9-5 g till 3 mån-3-åringar gav måttlig-allvarlig intoxikation, 10-25 g till 14-15-åringar gav efter ventrikeltömning lindrig-måttlig intoxikation. Svåra överkänslighetsreaktioner kan förekomma speciellt hos barn under första levnadshalvåret. Vid överdosering av preparat som upplöses först i tarmen utvecklas förgiftningssymtom med fördröjning och S-salicylatnivån är i tidigt skede missvisande låg. Vid passagesvårigheter magsäck-tarm kan terapeutiska doser av sådana preparat också resultera i ansamling av tabletter i ventrikeln och så småningom utveckling av förgiftning. Förgiftning kan även uppkomma genom hudabsorption efter upprepad administrering (psoriasis- och iktyospatienter).

Symtom: Ev. några timmars latenstid. Yrsel, tinnitus, hörselnedsättning, oro, irritation, hallucinos, tremor, asterixis. Hyperventilation, törst, hudrodnad, svettningar. I svåra fall medvetslöshet, kramper, hypertermi. Illamående, kräkningar, buksmärter. Respiratorisk alkalos initialt hos vuxna. Metabolisk acidosis hos småbarn och alltid vid kraftig exposition hos både vuxna och barn (uttalad acidosis anger allvarlig förgiftning). Hyperglykemi eller hypoglykemi (ffa. hos småbarn). Hypokalemi, dehydrering, ammoniakstegring. Oliguri. Koagulationsrubbingar. Leverpåverkan. I svåra fall risk för lungödem av icke-kardiell natur samt rhabdomyolys och njursvikt, ev. ARDS samt arytmier och hjärtsvikt.

Behandling: Om befogat ventrikelsköljning. Kol i upprepade doser (förkortar halveringstiden avsevärt). S-salicylat bör bestämmas. Rehydrering, korrektion av metabolisk acidosis och ev. elektrolyt-rubbingar. Omeprazol för att skydda magslemhinnan. Antiemetikum t ex odansetron vb (för att kunna ge kol upprepat vid frekventa kräkningar). Alkalisering av urinen med natriumbikarbonat (natriumvätekarbonat) iv för påskyndad elimination. Tillför glukos. Följ koagulationsstatus. K-vitamin ges vid massiv förgiftning eller koagulationsrubbing. Vid blödningskomplikation ges trombocyt koncentrat och/eller färskfrusen plasma. Vid otillräcklig effekt ges fibrinolyshämmare i samråd med koagulationsexpert. Respiratorbehandling vid medvetslöshet eller kraftig allmänpåverkan. Vid svår förgiftning (högt salicylatvärde eller måttligt värde i kombination med uttalad acidosis och CNS-påverkan) samt vid njursvikt bör dessutom hemodialys övervägas. Symtomatisk terapi (avseende t ex hypertermi, hjärnödem, lungödem).

Koffein

Toxicitet: Toxisk dos 20 mg/kg, letal dos 150-200 mg/kg. 3,2 g iv och 6-12 g po till vuxna gav letal intoxikation. 5,3 g till 5-åring gav letal intoxikation. 2-3 g till 1-åring gav mycket allvarlig intoxikation. 2 g till 19-åring gav lindrig, 2,5-3 g till 15-åring gav lindrig-måttlig, 3 g till 18-åring gav måttlig-allvarlig intoxikation. 6 g till 16-åring gav allvarlig och 10 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxikation.

Symtom: Illamående, huvudvärk, yrsel, oro, tinnitus, tremor, excitation, takykardi, takypné, ökade urinmängder. Vid större doser tillkommer kräkningar (ev hematemes), hypertermi, hyperventilation, hypokalemi, hyponatremi, VES, blodtrycksförhöjning, hallucinationer, ev delirium och kramper (även status epileptikus). Vid massiva doser andningsdepression, VT, ventrikelflimmer, hjärtinfarkt och cirkulationskollaps. Rhabdomyolys och njursvikt. ARDS i enstaka fall.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Diazepam vid CNS-excitation och kramper. Vid takykardi och blodtrycksförhöjning kan vb betablockerare ges (t ex metoprolol). Vid kvarstående blodtrycksstegring ev fentolamin 2,5-5 mg (barn 0,05-0,1 mg/kg) iv var 5:e minut efterbehov därefter ev som infusion. Vid cirkulationskollaps vätska iv och inotrop stöd. Antacida vb kompletterat med omeprazol 40 mg iv till vuxen vid hematemes. Sörj för god diures. Symtomatisk behandling. Vid mycket svår förgiftning ev. hemoperfusion.

Kodein

Toxicitet: Stora individuella variationer. Toleransutveckling. Små barn och gamla är särskilt känsliga. Letal dos för vuxna anges till (0,5-0,8-1 g. 20 mg under 24 tim till spädbarn (3 kg) gav allvarlig intoxikation. 30 mg till 11-mån. barn gav lindrig intoxikation. Vid doser >5 mg/kg finns risk för allvarlig andningsdepression hos barn. 640 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Typisk symptomtriad: sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression, maximalt miotiska pupiller. Blek, fuktig hud. Vid höga doser cyanos, areflexi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt, lungödem. Acidosis, kramper (ffa barn), ev. hypokalemi och hypokalcemi. Illamående, kräkningar, obstipation. Vid allvarlig förgiftning risk för hjärtmuskelskada, rhabdomyolys och njursvikt. Därutöver (spec. barn) kramper, hudrodnad och ansiktsödem.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Naloxon 0,4 mg till vuxen (barn 0,01 mg/kg) långsamt iv initialt, dosen ökas vid behov successivt tills andningsdepressionen är hävd. Kontinuerlig infusion av naloxon kan ibland vara ett praktiskt alternativ. Utebliven effekt av naloxon på andningsdepressionen talar mot förgiftning med morfin eller andra analgetika av morfintyp (N02A). Respiratorbehandling på vid indikation (med PEEP vid lungödem). Naloxon kan ej ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation. (Hos narkomaner kan naloxon framkalla abstinenssymtom). Vid cirkulationssvikt vätska iv dobutamin och ev noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e minut), i svåra fall med ledning av hemodynamisk monitorering. Vid kramper diazepam. Symtomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioider, ATC-kod: N02AJ09

Treo comp innehåller acetylsalicylsyra, koffein och kodein. Acetylsalicylsyra och kodein har olika verkningsmekanism.

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 antipyretiska 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 samt tillstånd med minskad plasmavolym kan den hämmade prostacyklinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt.

Se 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighetsmått.

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 xantinderivaten. Koffeinets analgetiska egenskaper på vissa typer av vasculär huvudvärk anses bero på dess sammandragande effekt på hjärnans blodkärl. Dessutom har koffeinet en centralstimulerande effekt som motverkar trötthetskänsla. Koffein har också visats ha en potentiell effekt på perifert verkande analgetika men mekanismen är oklar.

Kodein: Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom μ -opioidreceptorer, fastän kodein har låg affinitet till dessa receptorer och den analgetiska effekten beror på omvandlingen till morfin. Kodein, särskilt i kombination med andra analgetika såsom paracetamol, har visats sig effektivt vid akut nociceptiv smärta.

Brustabletterna ger med vatten en klar lösning, vilken är skonsammare för magslemhinnan än konventionella tabletter. I Brustabletterna ingående natriumvätekarbonat och citronsyra höjer pH i ventrikeln, varvid dess tömning påskyndas. Innehållet av vätekarbonat gör urinen alkalisk, vilket leder till en snabbare elimination av salicylsyra.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Acetylsalicylsyra: Acetylsalicylsyra absorberas snabbt och fullständigt samt deacetyleras därefter till salicylsyra (halveringstid ca 30 minuter). Även salicylsyra som är en aktiv metabolit bidrar till effekterna. Eliminationen av salicylsyra är dosberoende på grund av mättnings av de konjugerande enzymystemen. 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. Vid upprepad dosering oftare än var 8:e timme sker ackumulering. Alkalisk urin ger kortare halveringstid.

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

Kodein: Maximal koncentration av kodein uppnås i regel inom 1 timme. Halveringstiden för elimination är 2-4 timmar. Kodein elimineras huvudsakligen via metabolism och utsöndras via njurarna främst som kodein-, norkodein- och morfinkonjugat samt som fritt kodein. Vid samtidig tillförsel av acetylsalicylsyra och kodein påverkas inte de enskilda komponenternas absorption och elimination. Kända långsamma metaboliserare avseende enzymet CYP2D6 kan få sämre effekt pga. utebliven bildning av morfin.

Speciella patientgrupper

Långsamma och ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6

Kodein metaboliseras främst genom glukuronidering men via en mindre metabolismväg O-demetyleras kodein till morfin. Detta metabolismsteg katalyseras av enzymet CYP2D6. Omkring 7% av den kaukasiska populationen saknar pga sin genuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Dessa individer kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin. Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är ultrasnabba metaboliserare. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6 kodande gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Dessa individer får förhöjda plasma koncentrationer av morfin och löper därför ökad risk för morfinrelaterade biverkningar (se även sektion 4.4 och 4.6). Detta är ännu viktigare att beakta om patienten samtidigt har nedsatt njurfunktion som kan leda till ökad koncentration av den aktiva metaboliten morfin-6-glukuronid. Den genetiska uppsättningen för CYP2D6 kan bestämmas med genotypning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra
Povidon
Natriumvätekarbonat
Vattenfritt natriumkarbonat
Natriumdivätecitrat
Natriumcitrat
Mannitol
Dokusatnatrium

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i väl tillsluten originalförpackning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 st i aluminiumrör med ytterkartong.

60 st (3x20) i aluminiumrör med ytterkartong.

100 st (5x20) i aluminiumrör med ytterkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix AB

Box 23033

104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10265

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 6 sept 1985

Datum för senast förnyelsen: 1 jan 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-09