



PRODUKTRESUMÉ

for

Treo Citrus, brusetabletter

0. D.SP.NR.
03575

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Treo Citrus

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En brusetablet indeholder 500 mg acetylsalicylsyre og 50 mg koffein.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Natrium (276 mg pr. brusetablet), saccharose (17 mg pr. brusetablet), sojalecithin og maltodextrin (1 brusetablet indeholder 20 mg maltodextrin svarende til 2,8 mg glucose) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Brusetabletter, hvide, runde

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Svage smerter.
Migræne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne

1-2 brusetabletter opløst i ½ glas vand 1-4 gange daglig.

Migræne: 2 brusetabletter opløst i ½ glas vand 1-4 gange daglig. Bør anvendes maksimalt i 10 dage per måned.

Børn

Bør ikke anvendes til børn under 15 år uden lægens anvisning.

Børn og unge med febrile sygdomme bør kun behandles efter nøje vurdering af fordele og risici (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion kan dosisjustering være nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min) (se pkt. 4.3). Ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion kan dosisjustering være nødvendig (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for acetylsalicylsyre, caffein eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Krydsintolerance over for NSAID og salicylater.
- Frisk gastrointestinal blødning.
- Blødningstendens (trombocytopeni, vitamin K mangel, hæmofili).
- Svært nedsat leverfunktion.
- Svært nedsat nyrefunktion (GFR < 10 ml/min).
- Salicylatprovokeret bronkial astma.
- Svær hjerteinsufficiens.
- Tredje trimester graviditet (se pkt. 4.6).
- Børn under 15 år med feber (se pkt. 4.4).
- Lecithin udvundet af soja kan indeholde sojaprotein og kan derfor udløse allergiske reaktioner hos patienter overfølsomme for soja.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Treo Citrus må ikke anvendes til børn under 15 år uden lægens anvisning.

Børn der behandles med præparater, der indeholder acetylsalicylsyre risikerer at udvikle Reye's syndrom (se pkt. 4.3).

Fordele og risici skal overvejes nøje ved behandling af patienter med astma eller allergiske lidelser, på grund af risiko for anfald (se pkt. 4.8).

Fordele og risici skal overvejes nøje ved brug til patienter med tendens til dyspepsi eller med sygdom i mave-tarm slimhinden.

Langvarig brug til ældre bør undgås på grund af risiko for gastrointestinal blødning.

Fordele og risici skal overvejes nøje ved behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Behandling bør ophøre nogle dage før større planlagt kirurgisk indgreb.

Brug af Treo Citrus sammen med andre NSAID-holdige lægemidler bør undgås på grund af øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.5).

Brug af Treo Citrus samtidig med antikoagulantia bør undgås på grund af øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Brug af Treo Citrus frarådes til patienter, der skal have en varicella vaccine, da risikoen for Reye's syndrom forøges (se pkt. 4.5).

Høje doser kan fremskynde akut hæmolytisk anæmi i patienter med glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G6PD) mangel (se pkt. 4.8).

Ved længerevarende brug (>10 dage/måned i >3 måneder) af enhver type smertestillende hovedpine kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine), hvilket kan få patienterne til at bruge analgetika igen. Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, bør behandlingen seponeres i samråd med læge. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin. Det er kendt, at koffein i lægemidler kan være involveret i medicinoverforbrugshovedpine og øge risikoen for progression af den primære hovedpine (migræne). I nogle tilfælde kan koffein udløse migræneanfald og omvendt kan pludselig seponering medføre abstinenshovedpine.

Dette lægemiddel indeholder 276 mg natrium pr. brusetablet, svarende til 14 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Treo Citrus anses for at have et højt natrium indhold. Dette skal der især tages hensyn til, hvis patienten er på saltfattig diæt.

Forsigtighed tilrådes ved hjerteinsufficiens.

Treo Citrus indeholder saccharose og maltodextrin. Bør ikke anvendes af patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antacida

Mulig mekanisme: Øget renal clearance og reduceret renal absorption (på grund af øget pH i urinen).

Effekt: Reduceret effekt af acetylsalicylsyre.

Antidiabetika

Mulig mekanisme: Additiv hypoglykæmisk effekt.

Effekt: Hypoglykæmi.

Adenosin

Mulig mekanisme: Methylxantiner er adenosinantagonister og behandling med sådanne lægemidler forventes at derfor øge den effektive dosis af adenosin. Denne kombination bør derfor undgås.

Effekt: øget effektiv adenosindosis

Fluvoxamin

Mulig mekanisme: Fluvoxamin er en potent hæmmer *in vitro* af CYP1 A2, der katalyserer metabolismen af koffein. Eksperimentelle undersøgelser med raske forsøgspersoner viser, at fluvoxamin reducerer clearance af koffein fra 107 til 21 ml/min. Dette medfører en risiko for koffein-forgiftning ved samtidig indtagelse af midlerne. Kombinationen kan kræve dosisjustering.

Effekt: reduceret clearance af caffein.

Clozapin

Mulig mekanisme: Plasmakoncentrationen af clozapin påvirkes af caffein-indtaget. Den mindskes med næsten 50% hvis patienterne får en caffeinfri kost i 5 dage. Koncentrationen øges til den oprindelige koncentration når patienterne vender tilbage til sit normale indtag af caffein. Effekten skyldes højst sandsynligt, at caffein hæmmer den CYP1 A2-medierede metabolisme af clozapin.

Effekt: reduceret clozapin-koncentration i plasma.

Lithium

Mulig mekanisme: Caffein øger clearance af lithium. Omvendt er der for nylig blevet vist i en patientundersøgelse, at en reduceret konsumtion af caffein (via kosten) fører til en stigning af plasmakoncentrationen af lithium af lidt mere end 20%.

Effekt: øget clearance af lithium.

Selektive serotonin-genoptags hæmmere (SSRI):

Kombination kan medføre øget risiko for øvre gastrointestinale blødninger på grund af mulig synergistisk virkning.

Blod og bloddannende organer

Warfarin, phenprocoumon, abciximab, tirofiban, eptifibatid, clopidogrel og heparin

Mulig mekanisme: Additiv antikoagulation vil forekomme hvis to eller flere hæmmere af trombocytfunktionen tages samtidig med acetylsalicylsyre.

Effekt: Øget risiko for blødning.

Hjerte og kredsløb

ACE hæmmere

Mulig mekanisme: Acetylsalicylsyre hæmmer prostaglandinsyntesen.

Effekt: Reduceret effekt af ACE hæmmere.

Furosemid

Mulig mekanisme: Acetylsalicylsyre hæmmer den tubulære sekretion af furosemid.

Effekt: Reduceret diuretisk virkning af furosemid.

Quinidin

Mulig mekanisme: Additiv indvirkning på blodpladerne.

Effekt: Forlænget blødningstid.

Spironolacton

Mulig mekanisme: Ændret renin-effekt.

Effekt: Reduceret effekt af spironolacton.

Calciumantagonister

Mulig mekanisme: additiv hæmning af blodpladefunktionen.

Effekt: Øget blødningsrisiko. Risiko for forlænget blødningstid.

Muskler, led og knogler

NSAID

Mulig mekanisme: Additiv gastrointestinal irritation.

Effekt: Øget risiko for gastrointestinal blødning.

Probenecid

Kombinationen bør undgås.

Mulig mekanisme: Blokering af den urikosuriske effekt.

Effekt: Nedsat urikosurisk effekt af probenecid.

Methotrexat

Mulig mekanisme: Nedsat clearance af methotrexat.

Effekt: Øget risiko for methotrexat toksicitet (leukopeni, trombocytopeni, anæmi, nefrotoksicitet, slimhindeforandringer).

Kortikosteroider

Mulig mekanisme: Øget metabolisering af salicylater.

Effekt: Subterapeutisk plasmakoncentration af salicylat.

Nedtrapning eller seponering af kortikosteroidbehandlingen kan resultere i øget risiko for gastrointestinal blødning.

Sanseorganer

Acetazolamid

Mulig mekanisme: Øget koncentration af acetazolamid. Salicylatophobning i vævene.

Effekt: Acetazolamid-toksicitet (træthed, letargi, somnolens, konfusion, hyperchloræmisk metabolisk acidose). Salicylat-toksicitet (opkastning, takykardi, hyperpnø, konfusion).

Antiepileptika

Valproat

Mulig mekanisme: Acetylsalicylsyre ændrer binding og metabolisme for valproat.

Effekt: Valproat toksicitet (CNS depression, gastrointestinale gener).

Andre

Varicella vaccine

Mekanisme: Ukendt

Effekt: Risiko for Reye's syndrom øges. Det anbefales, at Treo Citrus ikke indtages indtil seks uger efter varicella vaccinen (se pkt. 4.4).

Ginkgo Biloba

Mulig mekanisme: Ginkgo Biloba hæmmer blodpladernes aggregering.

Effekt: Øget risiko for blødning.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Tredje trimester

Prostaglandinsyntesehæmmere er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

- kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
- renal dysfunktion som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

og ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

- forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
- hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

Første og andet trimester

Prostaglandinsyntesehæmmere bør kun anvendes på tvingende indikation under første og andet trimester af graviditeten, og dosis bør være så lav og behandlingstiden så kort som muligt.

Fertilitet

NSAID bør ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide, da prostaglandinsyntesehæmmere menes at kunne nedsætte fertiliteten.

Hvis behandling med NSAID er nødvendig, bør behandlingen være så kortvarig og i så lave doser som muligt. Virkningen på fertiliteten er reversibel.

NSAIDs hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for medfødte misdannelser i hjertet stiger fra mindre end 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære hos dyr, der har været eksponeret for en prostaglandinsyntesehæmmer under den organudviklende periode.

Amning

Kan anvendes.

Acetylsalicylsyre udskilles i modermælk. Mælk-plasmakoncentrationsratioen er 0,1-0,15.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Treo Citrus påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mere end 10 % af de behandlede vil opleve bivirkninger. De hyppigst forekommende bivirkninger er gastrointestinale gener.

Frekvensen af bivirkninger øges med dosis og behandlingsvarighed.

Undersøgelser Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Forhøjede transaminaseværdier.
Hjerte Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Takykardi.
Blod og lymfesystem Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Øget blødningstendens. Trombocytopeni, hæmolyse ved medfødt glucose-6-fosfatdehydrogenmangel. Anæmi.
Nervesystemet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Tremor. Svimmelhed ¹ . Hovedpine.
Øre og labyrint Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Tinnitus ¹ . Dosisrelateret reversibelt tab af hørelsen.
Luftveje, thorax og mediastinum Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Bronkospasmer og astmatiske reaktioner ² .
Mave-tarmkanalen Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Gastrointestinale gener som f.eks. gastrointestinal blødning, kvalme, diaré, opkastning, dyspepsi, halsbrand. Gastrointestinal sår kan udvikles, hvilket kan medføre blødning og perforation. Alvorlig gastrointestinal blødning.
Nyrer og urinveje Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Forstyrrelser i nyrefunktion.

Hud og subkutant væv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Svedtendens. Alvorlige hudreaktioner som angioødem, purpura, erythema multiforme Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom).
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Træthed.
Immunsystemet Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Allergiske reaktioner (urtikaria, rinit).
Lever og galdeveje Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Unormal leverfunktion. Reyes syndrom hos børn ³ .
Psykiske forstyrrelser Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Søvnløshed, uro.

¹ Disse bivirkninger er sædvanligvis et tegn på en overdosering.

² Frekvensen kan være højere hos astmatikere.

³ Salicylater spiller muligvis en rolle i patogenesen ved Reyes syndrom hos børn (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Farlig dosis

Voksne: 150 mg/kg.

Børn: 100 mg/kg.

Symptomer

Mild, kronisk salicylatforgiftning finder sædvanligvis kun sted efter langvarig indtagelse af høje doser. Symptomerne inkluderer: Svimmelhed, tinnitus, døvhed, vasodilatation, svedudbrud, kvalme og opkastning, hovedpine og konfusion.

Symptomerne på akut salicylatforgiftning er: Hyperventilation, feber, rastløshed, ketose, respiratorisk alkalose og metabolisk acidose. I svære tilfælde: Kardiovaskulært kollaps, respirationssvigt og CNS-hæmning som kan føre til koma. Hos børn ses ofte sløvhed og metabolisk acidose. Alvorlig hypoglykæmi kan også forekomme.

Akut salicylatforgiftning (> 300 mg/kg) giver ofte anledning til akut nyreinsufficiens og doser over 500 mg/kg kan være dødelige.

Behandling

Ved akut, oral salicylatforgiftning anbefales ventrikelaspiration. Gentagne doser aktivt kul kan indgives oralt hvis indtagelse af mere end 120 mg/kg mistænkes. Plasmasalicylatkoncentrationer skal måles 2 timer efter formodet indtagelse og igen 2 timer senere. Væske- og elektrolytterapi bør initieres med henblik på korrektion af acidose, hyperpyreksi, hypokalæmi og dehydratio.

Alkalinisering af urinen, hæmodialyse og hæmoperfusion er alle effektive metoder til fjernelse af salicylat fra plasma.

Når plasma salicylat koncentrationen er højere end 700 mikrogram/ml er hæmodialyse velindiceret. Hos børn og ældre er grænsen lavere.

4.10 Udlevering

HX18: Pakninger indeholdende højst 10 stk.

HA18: Pakninger indeholdende højst 20 stk.

B: Ingen øvre grænse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 02 BA 51. Analgetika og antipyretika, salicylsyre-derivater.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Acetylsalicylsyre virker analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk. Virkningen skyldes primært hæmningen af prostaglandinsyntesen perifert og centralt. Den analgetiske effekt ses især ved perifere smerter.

Caffein virker stimulerende på centralnervesystemet. Virker almindeligvis perifert vasodilaterende, men menes at give cerebral vasokonstriktion og at mindske den cerebrale blodgennemstrømning.

Caffein potenserer den analgetiske effekt af acetylsalicylsyre.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Acetylsalicylsyre absorberes næsten fuldstændigt (over 90 %) fra mave-tarmkanalen, en vis del allerede fra ventriklen. Samtidig fødeindtagelse hæmmer absorptionen. Absorptionen sker hurtigere fra brusetabletter (max. plasmakoncentration efter ca. ½ time) end fra konventionelle tabletter (ca. 2 timer).

Allerede i tarmslimhinden og leveren hydrolyseres en del (ca. 50 %) til salicylsyre. Både acetylsalicylsyre og salicylsyre har klinisk effekt, men acetylsalicylsyres plasmahalveringstid er kun ¼-½ time, mens salicylsyrens veksler fra få timer til et døgn afhængig af plasmakoncentrationen.

Virkningsvarighed 4-6 timer.

Salicylsyre metaboliseres i leveren ved kobling til glycin og glucuronsyre. En mindre del bliver til gentininsyre. Salicylsyre udskilles både ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. I tubuli sker en vis tilbageabsorption, som er størst ved sur urin, og mindre jo mere basisk urinen er, et forhold som udnyttes ved behandling af overdosering med salicylater ved pH-
øgning af urinen og forceret diurese.

Caffein absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen. Maksimal plasmakoncentration, nås efter ca. 1 time, hurtigere ved anvendelse af brusetabletter. Plasmahalveringstiden er 3½ time.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Teratogenicitet er ikke påvist.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Citronsyre, vandfri

Natriumhydrogencarbonat

Natriumcarbonat, vandfri

Natriumdihydrogencitrat

Natriumcitrat

Mannitol (E421)

Docusatnatrium

Povidon

Simeticon

Citronaroma (indeholder saccharose, maltodextrin og sojalecithin (E322))

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Tabletbeholder (aluminium) med plastprop, inklusive tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 10, 20 og 60 (3×20) stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Denmark ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
14067
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
7. maj 1991
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
3. januar 2020