



## PRODUKTRESUMÉ

for

**Treo, brusetabletter**

**0. D.SP.NR.**  
03575

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Treo

**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, se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Brusetabletter

**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, koffein 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).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

Brug af Treo 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 hovedpinemedicin 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 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.

#### **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 koffein.

##### *Clozapin*

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

<b>Undersøgelser</b> Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Forhøjede transaminaseværdier.
<b>Hjerte</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Takykardi.
<b>Blod og lymfesystem</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Øget blødningstendens.
Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Trombocytopeni, hæmolyse ved medfødt glucose-6-fosfatdehydrogenmangel.

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Anæmi.
<b>Nervesystemet</b> 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 <sup>1</sup> .  Hovedpine.
<b>Øre og labyrint</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Tinnitus <sup>1</sup> .  Dosisrelateret reversibelt tab af hørelsen.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Bronkospasmer og astmatiske reaktioner <sup>2</sup> .
<b>Mave-tarmkanalen</b> 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.
<b>Nyrer og urinveje</b> Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Forstyrrelser i nyrefunktion.
<b>Hud og subkutant væv</b> 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).
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)	Træthed.
<b>Immunsystemet</b> Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Allergiske reaktioner (urtikaria, rinit).

<b>Lever og galdeveje</b> 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 <sup>3</sup> .
<b>Psykkiske forstyrrelser</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Søvnløshed, uro.

<sup>1</sup> Disse bivirkninger er sædvanligvis et tegn på en overdosering.

<sup>2</sup> Frekvensen kan være højere hos astmatikere.

<sup>3</sup> 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](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.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  
Docusatnatrium  
Povidon  
Simeticon

### **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 (3x20) 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)**

06657

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. august 1977

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. januar 2020