

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Тріофорте®

Склад:

діючі речовини: кислота ацетилсаліцилова, парацетамол, кофеїн;

1 капсула містить: кислоти ацетилсаліцилової 0,32 г; парацетамолу 0,24 г; кофеїну у перерахуванні на суху речовину 0,04 г;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний; повідон; кальцію стеарат; кислота лимонна, моногідрат; какао-порошок.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді циліндричні желатинові капсули зі світло-коричневого кольору корпусом і кришечкою.

Вміст капсул – маса світло-коричневого кольору із запахом какао.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Ацетилсаліцилова кислота, комбінації без психолептиків.

Код АТХ N02B A51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Завдяки наявності у таблетці кислоти ацетилсаліцилової і парацетамолу препарат має протизапальний, жарознижувальний та аналгетичний ефекти.

Компоненти, що входять до складу препарату, посилюють ефекти один одного.

Антипіретичний ефект ацетилсаліцилової кислоти реалізується через центральну нервову систему шляхом пригнічення синтезу PGF_2 у гіпоталамусі у відповідь на вплив ендогенних пірогенів. Аналгетичний ефект має як периферичне, так і центральне походження: периферичний ефект – пригнічення синтезу простагландинів запалених тканин; центральний ефект – вплив на центри гіпоталамуса. Ацетилсаліцилова кислота також зменшує агрегацію тромбоцитів.

Парацетамол чинить аналгезивну, жарознижувальну і дуже слабку протизапальну дію, що

пов'язано з його впливом на центр терморегуляції в гіпоталамусі та слабо вираженою здатністю інгібувати синтез простагландинів у периферичних тканинах.

Кофеїн збуджує центральну нервову систему. Кофеїн підвищує позитивні умовні рефлексії, стимулює рухову активність, послаблює дію снодійних і наркотичних речовин, посилює дію аналгетиків і жарознижувальних засобів.

Фармакокінетика. Не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Слабкий або помірний больовий синдром: головний або зубний біль, біль при первинній дисменореї; мігрень, артралгія, невралгія, особливо захворювання запального походження (фронтит, гайморит), ревматичні захворювання, хвороби, що супроводжуються гіпертермією різної етіології (як жарознижувальний засіб).

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу та до інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Гострі пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі, гострий панкреатит, синдром Жильбера.

Бронхіальна астма, кропив'янка або риніт, спричинені застосуванням саліцилатів або НПЗЗ в анамнезі.

Порушення у системі згортання крові: геморагічні хвороби (гемофілія, геморагічний діатез), гіпопротромбінемія, виражена анемія, підвищена схильність до кровотеч.

Пригнічення кістково-мозкового кровотворення (лейкопенія, анемія, у тому числі гемолітична), гостра гематопорфірія.

Виражена печінкова та/або ниркова недостатність.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Хірургічні втручання, що супроводжуються значною кровотечею.

Комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг на тиждень або більше (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінація з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та застосування протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Підвищена збудливість, безсоння, тромбоз, тромбофлебіт, епілепсія, гіпертиреоз, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, органічні захворювання серцево-судинної системи, декомпенсована

серцева недостатність, порушення серцевої провідності, пароксизмальна тахікардія, ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, портальна гіпертензія, схильність до спазму судин, гіпертрофія передміхурової залози, тяжкі форми цукрового діабету, літній вік, глаукома (у зв'язку з наявністю в таблетці кофеїну).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Застосування метотрексату в дозах 15 мг на тиждень і більше підвищує гематологічну токсичність метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми крові).

Одночасне застосування кофеїну з інгібіторами МАО може спричинити небезпечний підйом артеріального тиску.

Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю.

Ацетилсаліцилова кислота. Одночасне застосування ібупрофену перешкоджає необоротному інгібуванню тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Лікування ібупрофеном пацієнтів, які мають ризик кардіоваскулярних захворювань, може обмежувати кардіопротекторну дію ацетилсаліцилової кислоти.

При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та антикоагулянтів підвищується ризик розвитку кровотечі.

При одночасному застосуванні високих доз саліцилатів із НПЗЗ (завдяки взаємопосилючому ефекту) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

Одночасне застосування з урикозуричними засобами, такими як бензобромарон, пробенецид, знижує ефект виведення сечової кислоти (завдяки конкуренції виведення сечової кислоти нирковими канальцями).

При одночасному застосуванні з дигоксином концентрація останнього в плазмі крові підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

При одночасному застосуванні високих доз ацетилсаліцилової кислоти та пероральних антидіабетичних препаратів із групи похідних сульфонілсечовини або інсуліну посилюється гіпоглікемічний ефект останніх за рахунок гіпоглікемічного ефекту ацетилсаліцилової кислоти і витіснення сульфонілсечовини, пов'язаної з протеїнами плазми крові.

Діуретичні засоби в комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти знижують фільтрацію клубочків завдяки зниженню синтезу простагландинів у нирках.

Системні глюкокортикостероїди (виключаючи гідрокортизон), які застосовуються для замісної терапії при хворобі Аддісона, в період лікування кортикостероїдами знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування після закінчення лікування.

При застосуванні з кортикостероїдами підвищується ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

Ацетилсаліцилова кислота посилює дію фенітоїну.

Ангіотензинперетворюючі ферменти (АПФ) у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження фільтрації в клубочках внаслідок інгібування вазодилататорних простагландинів та зниження антигіпертензивного ефекту.

При одночасному застосуванні з вальпроєвою кислотою ацетилсаліцилова кислота витісняє її зі зв'язку з протеїнами плазми крові, підвищуючи токсичність останньої.

Етиловий спирт сприяє пошкодженню слизової оболонки травного тракту і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти та алкоголю.

Посилює дію гепарину, пероральних антикоагулянтів (похідних дикумарину), резерпіну, стероїдних гормонів та гіпоглікемічних засобів. Одночасне призначення з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (ібупрофен), метотрексатом, трийодтироніном збільшує ризик розвитку побічних ефектів. Зменшує ефективність спіронолактону, фуросеміду, антигіпертензивних засобів, протиподагричних препаратів, які сприяють виведенню сечової кислоти.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: підвищують ризик кровотечі з верхніх відділів травного тракту через можливість синергічного ефекту.

Препарат посилює дію засобів, що зменшують згортання крові та агрегацію тромбоцитів, побічну дію кортикостероїдів, сульфонілсечовини, метотрексату.

Слід уникати комбінації з барбітуратами, протисудомними засобами, саліцилатами, рифампіцином, алкоголем.

Парацетамол. Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при одночасному застосуванні з домперидоном і зменшуватися при одночасному застосуванні з холестираміном. Парацетамол підвищує час виведення хлорамфеніколу в 5 разів. При повторному застосуванні парацетамол може посилити дію непрямих антикоагулянтів (похідних дикумарину). Антацидні лікарські засоби можуть зменшувати ступінь всмоктування сполуки, а також сповільнювати це всмоктування. Хронічне вживання алкоголю може збільшити гепатотоксичність парацетамолу через надмірне утворення токсичного метаболіту – фенацетину (індукція CYP 2E1), а також спричинити виснаження глутатіонових депо в клітинах печінки. Крім того, індукторами CYP 2E1 є карбамазепін, барбітурати, ізоніазид, фенітоїн, рифампін, ритонавір тощо, які спричиняють таку ж дію, як і хронічне вживання алкоголю. При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами (дексаметазон) підвищується ймовірність ульцерогенної та гепатотоксичної дії препарату, посилюється ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч. Сульфінпіразон може індукувати посилення утворення фенацетину. Парацетамол може знизити кліренс бусульфану. Тривале застосування парацетамолу разом із НПЗЗ або саліцилатами збільшує ризик розвитку токсичної нефропатії, а також ракових захворювань нирок і сечового міхура. Парацетамол може взаємодіяти з кумариновими та індадіоновими антикоагулянтами, посилюючи їхню гіпотромбінемічну відповідь, тому може бути необхідною модифікація дози на підставі відповідного лабораторного контролю. У великих концентраціях парацетамол може пригнічувати дію інсуліну. Метоклопрамід прискорює всмоктування парацетамолу.

Антидепресанти та інші стимулятори мітросомального окислення – ці препарати збільшують продуктування гідроксильованих активних метаболітів, що впливають на функцію печінки, зумовлюючи можливість розвитку тяжких інтоксикацій при невеликих передозуваннях препарату. Парацетамол знижує ефективність діуретиків. Похідні кумарину (варфарину) при

довготривалому застосуванню парацетамолу підвищують ризик розвитку кровотеч.

Слід із обережністю застосовувати парацетамол одночасно з флуоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціювався з метаболічним ацидозом з високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Кофеїн. Кофеїн підвищує ефект (покрощує біодоступність) аналгетиків-антипіретиків, потенціює ефекти похідних ксантину, альфа- та бета-адреноміметиків, психостимулюючих засобів.

Циметидин, гормональні контрацептиви, ізоніазид посилюють дію кофеїну.

Кофеїн знижує ефект опіоїдних аналгетиків, анксиолітиків, снодійних і седативних засобів, є антагоністом засобів для наркозу та інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему, конкурентним антагоністом препаратів аденозину, аденозинтрифосфornoї кислоти.

При одночасному застосуванні кофеїну з ерготаміном покращується всмоктування ерготаміну в травному тракті, з тиреотропними засобами – підвищується тиреоїдний ефект.

Кофеїн знижує концентрацію літію в крові.

Кофеїн з високою інтенсивністю метаболізується ферментами мікросом печінки, і це є визначальним чинником у взаємодіях кофеїну з іншими лікарськими препаратами за рахунок зниження або підвищення метаболізму цих сполук. Певні антибіотики знижують кліренс кофеїну, тим самим підвищуючи ризик токсичної дії цієї сполуки. Це, насамперед, такі антибіотики, як ципрофлоксацин, еноксацин, норфлоксацин, офлоксацин і еритроміцин. Супутнє застосування кофеїну з барбітуратами може послабити їхній гіпнотичний та спазмолітичний ефект. Антиаритмічні препарати, наприклад мексилетин, знижують кліренс кофеїну приблизно на 50 %, тим самим підвищуючи ризик токсичної дії цієї сполуки. Супутнє застосування кофеїну з β-адреноблокаторами може призвести до взаємного пригнічення терапевтичного ефекту. При супутньому застосуванні з літієм кофеїн збільшує виведення цієї сполуки із сечею і, отже, знижує його терапевтичний ефект.

Ефективність препарату може знижуватися при одночасному застосуванні з холестираміном, холінолітиками, антидепресантами, лужними речовинами.

Особливості застосування.

Перед застосуванням лікарського засобу слід проконсультуватися з лікарем.

Не застосовувати препарат з іншими засобами, що містять парацетамол, ацетилсаліцилову кислоту.

Не перевищувати вказаних доз препарату. Лікарський засіб призначений для короткочасного застосування.

Препарат застосовувати з обережністю при шлунково-кишкових виразках в анамнезі, у тому числі при хронічній чи рецидивуючій виразковій хворобі або шлунково-кишкових кровотечах в анамнезі; одночасному застосуванні антикоагулянтів.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок і печінки необхідно порадитися з лікарем стосовно можливості застосування препарату.

Хворим з функціональною недостатністю печінки та нирок дозу препарату «Тріофорте®» необхідно зменшити або збільшити інтервал між прийомами. При порушенні функцій нирок і печінки інтервал між прийомами повинен бути не менше 8 годин.

Оскільки ацетилсаліцилова кислота, як і всі неселективні нестероїдні протизапальні лікарські засоби, спричиняє подразнення слизової оболонки травного тракту, цей лікарський засіб потрібно приймати тільки після їди, запиваючи водою, лужними мінеральними водами, розчином натрію гідрокарбонату (найкраще – молоком).

При тривалому застосуванні препарату потрібно перевіряти наявність крові в калі для виявлення ульцерогенної дії та робити аналізи крові (вплив на агрегацію тромбоцитів, деяка антикоагулянтна активність).

При гіпертермії лікарський засіб бажано призначати тільки в разі неефективності інших анагетиків-антипіретиків, оскільки існує ризик розвитку синдрому Рея. Якщо внаслідок застосування препарату виникне блювання, то слід запідозрити синдром Рея.

Необхідно враховувати, що у хворих з алкогольним ураженням печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу; препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

При хірургічних операціях (у тому числі стоматологічних) застосування препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, підвищує імовірність появи/посилення кровотечі, що зумовлено пригніченням агрегації тромбоцитів протягом деякого часу після застосування ацетилсаліцилової кислоти. За 5–7 діб до хірургічного втручання необхідно відмінити застосування лікарського засобу (для зниження ризику підвищеної кровоточивості).

Пацієнт повинен заздалегідь попередити лікаря про прийом препарату «Тріофорте®».

У пацієнтів з алергічними ускладненнями, у тому числі з бронхіальною астмою, алергічним ринітом, кропив'янкою, шкірним свербіжем, набряком слизової оболонки і полінозом носа, а також при їх поєднанні з хронічними інфекціями дихальних шляхів та у хворих із гіперчутливістю до нестероїдних протизапальних засобів можливий розвиток бронхоспазму або нападу бронхіальної астми, тому протипоказане застосування НПЗЗ цієї категорії пацієнтів.

Ацетилсаліцилова кислота, що входить до складу лікарського засобу, навіть у невеликих дозах може знижувати виведення сечової кислоти з організму, що може стати причиною гострого нападу подагри у чутливих пацієнтів.

Оскільки ацетилсаліцилова кислота спричиняє подразнення слизової оболонки, препарат не застосовувати дітям через ризик розвитку синдрому Рея. У пацієнтів з бронхіальною астмою, алергічними захворюваннями, підвищеною чутливістю до НПЗЗ можливий розвиток алергічної реакції або загострення основного захворювання.

Під час лікування препаратом не рекомендується вживати надмірну кількість напоїв, що містять кофеїн (наприклад кави, чаю). Це може спричинити порушення сну, тремор, відчуття напруження, дратівливість, неприємне відчуття за грудниною через серцебиття.

Під час лікування не вживати алкогольні напої (підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі).

Пацієнтам, які приймають аналгетики кожен день при артритах легкої форми, необхідно проконсультуватися з лікарем. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно порадитися з лікарем, якщо пацієнт застосовує варфарин або подібні лікарські засоби, які мають антикоагулянтний ефект.

Не слід застосовувати при гіперчутливості до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів. Обережність потрібна при одночасному застосуванні антикоагулянтів і наявності порушень кровообігу (наприклад, патологія судин нирки, застійна серцева недостатність, гіповолемія, обширні операції, сепсис або сильні кровотечі), оскільки ацетилсаліцилова кислота також збільшує ризик порушення функції нирок і гострої ниркової недостатності. Ібупрофен може зменшити інгібіторний вплив ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів.

Лікарський засіб може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів із недостатнім харчуванням чи іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу рекомендується **негайно припинити застосування парацетамолу та** проводити ретельний моніторинг. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів із **множинними факторами ризику.**

Рекомендується бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу з флуклоксациліном через підвищений ризик метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком, особливо у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, сепсисом, у разі недоїдання та за наявності інших причин дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), а також якщо застосовуються максимальні добові дози парацетамолу. Рекомендується ретельний моніторинг, включаючи вимірювання вмісту 5-оксопроліну в сечі.

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб без консультації лікаря більше 5 днів як анальгезуючий і більше 3 днів як жарознижувальний засіб.

Якщо симптоми не зникають, потрібно звернутися до лікаря.

Якщо головний біль стає постійним, слід звернутися до лікаря.

Протипоказано призначати хворим на бронхіальну астму, при підвищеній кровоточивості. Особлива обережність потрібна при одночасній терапії антикоагулянтами (кумарин і гепарин), при порушеннях функції печінки та захворюваннях нирок, а також при одночасному проведенні протизапальної терапії.

Лікарський засіб може змінити результати аналізів допінг-контролю спортсменів. Утруднює встановлення діагнозу при «гострому животі».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб не застосовувати у період вагітності. У період лікування препаратом годування груддю необхідно припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

При застосуванні високих доз препарату слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи з іншими механізмами через можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи (запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації та уваги).

Спосіб застосування та дози.

«Тріофорте®» застосовувати внутрішньо, краще після прийому їжі. Призначати дорослим та дітям віком від 16 років по 1 капсулі 2–3 рази на добу. Препарат не слід застосовувати більше 5 днів як знеболювальний і більше 3 днів як жарознижувальний засіб. Призначати також одноразово для зняття гострого болювого синдрому – 2 капсули. Максимальна добова доза становить 6 капсул, розподілених на 3 прийоми.

Інтервал між прийомами становить не менше 4 годин.

Не перевищувати рекомендовану дозу.

Не приймати разом з іншими лікарськими засобами, що містять парацетамол.

Діти.

Не слід застосовувати препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, дітям із гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ), яка супроводжується або не супроводжується підвищенням температури тіла. При деяких вірусних захворюваннях, особливо грипі А, грипі В і вітряній віспі, існує ризик розвитку синдрому Рея, який потребує невідкладного медичного втручання. Ризик може бути підвищеним, якщо ацетилсаліцилову кислоту застосовувати як супутній лікарський засіб, проте причинно-наслідковий зв'язок у цьому випадку не доведений. Якщо вказані стани супроводжуються тривалим блюванням, це може бути ознакою синдрому Рея.

Враховуючи вищезазначені причини, дітям до 16 років протипоказане застосування лікарського засобу без наявності особливих показань (хвороба Кавасакі).

Передозування.

Симптоми передозування можуть проявлятися при застосуванні лікарського засобу протягом тривалого часу або в дозах, що у багато разів перевищують рекомендовану.

Симптоми передозування, обумовлені ацетилсаліциловою кислотою.

Токсичність саліцилатів може бути результатом тривалого застосування терапевтичних доз або гострої інтоксикації (при застосуванні > 100 мг/кг/добу більше 2 днів), що потенційно загрожує життю (наприклад, випадкове проковтування дітьми чи випадкове отруєння).

Хронічне отруєння саліцилатами може проходити безсимптомно, бо не має специфічних симптомів. Інтوكсикація саліцилатами середнього ступеня тяжкості, або саліцилізм, зазвичай розвивається лише після повторного застосування високих доз.

Симптоми: запаморочення, шум у вухах, глухота, підвищена пітливість, нудота, блювання, головний біль та пригнічення свідомості – можуть контролюватися шляхом зниження дози. Шум у вухах може виникати при плазмовій концентрації від 150 до 300 мкг/мл. Більш тяжкі побічні ефекти виникають при концентрації понад 300 мкг/мл. Основною особливістю *гострого отруєння* є тяжке порушення кислотно-лужного балансу, яке може відрізнятися залежно від віку пацієнта та тяжкості інтоксикації. Найрозповсюдженішою ознакою у дітей є метаболічний ацидоз. Тяжкість отруєння не можна оцінити, використовуючи лише дані плазмової концентрації. Всмоктування ацетилсаліцилової кислоти може сповільнюватися внаслідок гальмування спорожнення шлунка, формування конкрементів у шлунку або внаслідок застосування препаратів, вкритих ентєросолубтивною оболонкою. Невідкладна допомога при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою визначається ступенем тяжкості, стадією та клінічними симптомами та відповідає стандартним методам надання невідкладної допомоги при отруєннях. Першочергові заходи повинні бути спрямовані на прискорення виведення лікарського засобу, а також на відновлення електролітного та кислотно-лужного балансу. Внаслідок комплексних патофізіологічних ефектів отруєння саліцилатами можуть виникнути деякі симптоми та лабораторні зміни.

Отруєння легкого та середнього ступеня тяжкості: тахіпное, гіпервентиляція, дихальний алкалоз, підвищена пітливість, нудота, блювання. Лабораторні дані: алкалоз, лужна реакція сечі.

Тяжке отруєння: дихальний алкалоз із компенсаторним метаболічним ацидозом, гіперпірексія, відчуття шуму у вухах, глухота. Дихальна система: від гіпервентиляції, некардіогенного набряку легень до зупинки дихання та асфіксії; лабораторні дані: алкалоз, лужна реакція сечі. Серцево-судинна система: від порушень серцевого ритму, артеріальної гіпотензії до зупинки серця. Втрата рідини та електролітів: дегідратація, олігурія, ниркова недостатність. Лабораторні дані: гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, порушення функції нирок. Порушення обміну глюкози, кетоз лабораторно проявляються у вигляді гіперглікемії, гіпоглікемії (особливо у дітей), підвищення рівня кетонових тіл. Травний тракт: шлунково-кишкові кровотечі. Зміни з боку крові: від пригнічення функції тромбоцитів до коагулопатій. Лабораторні дані: подовження протромбінового часу, гіпопротромбінемія. Неврологічні: токсична енцефалопатія та пригнічення *центральної нервової системи* від млявості, пригнічення свідомості до коми та нападу судом.

Симптоми передозування в перші 24 години, обумовлені парацетамолом.

Передозування парацетамолу проявляється блідістю шкіри, втратою апетиту, анорексією, нудотою, блюванням, болем у животі, гепатонекрозом, підвищенням активності печінкових трансаміназ, збільшенням протромбінового індексу.

Симптоми ураження печінки спостерігаються через 12–48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати і призвести до розвитку токсичної енцефалопатії з порушенням свідомості, крововиливів, гіпоглікемії, коми, в окремих випадках – з летальним наслідком. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом каналців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією і розвинутиися навіть за відсутності тяжкого ураження нирок. Відзначалася також серцева аритмія та панкреатит.

При тривалому застосуванні лікарського засобу в великих дозах з боку органів кровотворення може розвинутихся апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія. При прийомі великих доз з боку центральної нервової системи можливе запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації; з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, капілярний некроз).

Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли більше 150 мг/кг маси тіла.

У пацієнтів з факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробію або інших лікарських засобів, що індукують печінкові ферменти; зловживання алкоголем; недостатність глутатіонової системи, наприклад: розлади травлення, ВІЛ-інфекція, голодування, муковісцидоз, кахексія) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

При передозуванні необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування.

У разі передозування можуть спостерігатися нудота, блювання, підвищене потовиділення, психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи, сонливість, порушення свідомості, порушення серцевого ритму, тахікардія, екстрасистолія, тремор, гіперрефлексія, судоми або може не відображатися тяжкість передозування чи ризик ураження органів. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні показники концентрації є недостовірними).

Лікування: промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля (якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години), симптоматична терапія. Специфічний антидот при передозуванні парацетамолу – N-ацетилцистеїн. При відсутності блювання можливе застосування метіоніну перорально або N-ацетилцистеїну внутрішньовенно, що є ефективним протягом 24 годин, але максимальний захисний ефект настає при його застосуванні протягом 8 годин після передозування. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. Необхідно також вжити загальнопідтримуючих заходів. При необхідності слід застосовувати а-адреноблокатори.

Симптоми передозування, обумовлені кофеїном.

Проявляється збудженням, запамороченням, прискореним диханням, блюванням, тремтінням, судомами, екстрасистолією.

Лікування: промивання шлунка, повторне застосування активованого вугілля, форсований лужний діурез, оксигенотерапія, гемодіаліз у тяжких випадках, інфузія рідини та електролітів. Симптоматична терапія. При судомомах застосовують діазепам. Специфічний антидот при передозуванні парацетамолу – N-ацетилцистеїн.

Побічні реакції.

При застосуванні лікарського засобу в окремих хворих можуть спостерігатися побічні реакції, які характерні для препаратів ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу або кофеїну.

З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади: диспепсія, печія, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль, нудота, блювання; в окремих випадках – запалення та ерозивно-

виразкові ураження травного тракту, які можуть у поодиноких випадках спричинити шлунково-кишкові геморагії і перфорації з відповідними лабораторними показниками та клінічними проявами; рідко – транзиторна печінкова недостатність із підвищенням активності печінкових ферментів, як правило без розвитку жовтяниці, гепатонекроз (дозозалежний ефект); порушення функції печінки.

З боку кровотворної системи: лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, метгемоглобінемія, сульфгемоглобінемія, при тривалому застосуванні у великих дозах – апластична анемія, панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія; геморагії, які можуть призвести до гострої і хронічної постгеморагічної анемії/ залізодефіцитної анемії (внаслідок так званої прихованої мікрокровотечі) з відповідними лабораторними проявами і клінічними симптомами, такими як астенія, блідість шкірного покриву, гіперперфузія.

Алергічні реакції: у пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю до саліцилатів можливий розвиток алергічних реакцій шкіри, включаючи такі симптоми, як гіперемія шкіри, відчуття жару, висип на шкірі і слизових оболонках, у т. ч. генералізовані та еритематозні висипи; кропив'янка, набряк, шкірний свербіж, ангіоневротичний набряк. У хворих на бронхіальну астму можливе збільшення частоти виникнення бронхоспазму; алергічних реакцій від незначного до помірного ступеня, які потенційно вражають шкіру, дихальні шляхи, травний тракт і кардіоваскулярну систему, проявляються у вигляді висипів, кропив'янки, набряку, свербіжу, некардіогенного набряку легень. Дуже рідко спостерігали тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок.

Дерматологічні реакції: мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса – Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

З боку центральної і периферичної нервової системи: тремор, нервозність, занепокоєння, запаморочення і дзвін у вухах, порушення зору, що може свідчити про передозування, безсоння, підвищена збудливість, порушення орієнтації.

З боку сечостатевої системи: при прийомі великих доз – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз).

З боку серцево-судинної системи: короткочасна тахікардія та підвищення артеріального тиску, аритмія, відчуття серцебиття.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія, аж до гіпоглікемічної коми.

З боку системи згортання крові: внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити, гіпокоагуляції ацетилсаліцилова кислота підвищує ризик розвитку кровотеч. Спостерігалися такі кровотечі, як інтраопераційні геморагії, гематоми, кровотечі з органів сечостатевої системи, носові кровотечі, кровотечі з ясен, пурпура; рідко або дуже рідко – серйозні кровотечі, такі як геморагії травного тракту, мозкові геморагії (особливо в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або при одночасному застосуванні антигемостатичних засобів), які в поодиноких випадках загрожували життю.

Порушення метаболізму та харчування:

Метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком з частотою «невідомо» (неможливо оцінити за наявними даними).

Опис окремих побічних реакцій:

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком.

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати як наслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 6 капсул у блістері, по 1 або 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ПРАТ «ФІТОФАРМ» (відповідальний за випуск серії, не включаючи контроль/випробування серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08303, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Чумацька, 17.

Заявник. ПРАТ «ФІТОФАРМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 02100, місто Київ, б. Верховної Ради, будинок 7, поверх 3, приміщення 18.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Тріофорте®

Склад:

діючі речовини: кислота ацетилсаліцилова, парацетамол, кофеїн;

1 капсула містить: кислоти ацетилсаліцилової 0,32 г; парацетамолу 0,24 г; кофеїну у перерахуванні на суху речовину 0,04 г;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний; повідон; кальцію стеарат; кислота лимонна, моногідрат; какао-порошок.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді циліндричні желатинові капсули зі світло-коричневого кольору корпусом і кришечкою.

Вміст капсул – маса світло-коричневого кольору із запахом какао.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Ацетилсаліцилова кислота, комбінації без психолептиків.

Код АТХ N02B A51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Завдяки наявності у таблетці кислоти ацетилсаліцилової і парацетамолу препарат має протизапальний, жарознижувальний та аналгетичний ефекти.

Компоненти, що входять до складу препарату, посилюють ефекти один одного.

Антипіретичний ефект ацетилсаліцилової кислоти реалізується через центральну нервову систему шляхом пригнічення синтезу PGF_2 у гіпоталамусі у відповідь на вплив ендогенних пірогенів. Аналгетичний ефект має як периферичне, так і центральне походження: периферичний ефект – пригнічення синтезу простагландинів запалених тканин; центральний ефект – вплив на центри гіпоталамуса. Ацетилсаліцилова кислота також зменшує агрегацію тромбоцитів.

Парацетамол чинить анагезивну, жарознижувальну і дуже слабку протизапальну дію, що пов'язано з його впливом на центр терморегуляції в гіпоталамусі та слабо вираженою здатністю інгібувати синтез простагландинів у периферичних тканинах.

Кофеїн збуджує центральну нервову систему. Кофеїн підвищує позитивні умовні рефлексії, стимулює рухову активність, послаблює дію снодійних і наркотичних речовин, посилює дію аналгетиків і жарознижувальних засобів.

Фармакокінетика. Не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Слабкий або помірний больовий синдром: головний або зубний біль, біль при первинній дисменореї; мігрень, артралгія, невралгія, особливо захворювання запального походження (фронтит, гайморит), ревматичні захворювання, хвороби, що супроводжуються гіпертермією різної етіології (як жарознижувальний засіб).

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу та до інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Гострі пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі, гострий панкреатит, синдром Жильбера.

Бронхіальна астма, кропив'янка або риніт, спричинені застосуванням саліцилатів або НПЗЗ в анамнезі.

Порушення у системі згортання крові: геморагічні хвороби (гемофілія, геморагічний діатез), гіпопротромбінемія, виражена анемія, підвищена схильність до кровотеч.

Пригнічення кістково-мозкового кровотворення (лейкопенія, анемія, у тому числі гемолітична), гостра гематопорфірія.

Виражена печінкова та/або ниркова недостатність.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Хірургічні втручання, що супроводжуються значною кровотечею.

Комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг на тиждень або більше (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінація з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та застосування протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Підвищена збудливість, безсоння, тромбоз, тромбофлебіт, епілепсія, гіпертиреоз, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, органічні захворювання серцево-судинної системи, декомпенсована серцева недостатність, порушення серцевої провідності, пароксизмальна тахікардія, ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, портальна гіпертензія, схильність до спазму судин, гіпертрофія передміхурової залози, тяжкі форми цукрового діабету, літній вік, глаукома (у зв'язку з наявністю в таблетці кофеїну).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Застосування метотрексату в дозах 15 мг на тиждень і більше підвищує гематологічну токсичність метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми крові).

Одночасне застосування кофеїну з інгібіторами МАО може спричинити небезпечний підйом артеріального тиску.

Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю.

Ацетилсаліцилова кислота. Одночасне застосування ібупрофену перешкоджає необоротному інгібуванню тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Лікування ібупрофеном пацієнтів, які мають ризик кардіоваскулярних захворювань, може обмежувати кардіопротекторну дію ацетилсаліцилової кислоти.

При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та антикоагулянтів підвищується ризик розвитку кровотечі.

При одночасному застосуванні високих доз саліцилатів із НПЗЗ (завдяки взаємопосилючому ефекту) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

Одночасне застосування з урикозуричними засобами, такими як бензобромарон, пробенецид, знижує ефект виведення сечової кислоти (завдяки конкуренції виведення сечової кислоти нирковими канальцями).

При одночасному застосуванні з дигоксином концентрація останнього в плазмі крові підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

При одночасному застосуванні високих доз ацетилсаліцилової кислоти та пероральних антидіабетичних препаратів із групи похідних сульфонілсечовини або інсуліну посилюється гіпоглікемічний ефект останніх за рахунок гіпоглікемічного ефекту ацетилсаліцилової кислоти і витіснення сульфонілсечовини, пов'язаної з протеїнами плазми крові.

Діуретичні засоби в комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти знижують фільтрацію клубочків завдяки зниженню синтезу простагландинів у нирках.

Системні глюкокортикостероїди (виключаючи гідрокортизон), які застосовуються для замісної терапії при хворобі Аддісона, в період лікування кортикостероїдами знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування після закінчення лікування.

При застосуванні з кортикостероїдами підвищується ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

Ацетилсаліцилова кислота посилює дію фенітоїну.

Ангіотензинперетворюючі ферменти (АПФ) у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження фільтрації в клубочках внаслідок інгібування вазодилататорних простагландинів та зниження антигіпертензивного ефекту.

При одночасному застосуванні з вальпроєвою кислотою ацетилсаліцилова кислота витісняє її зі зв'язку з протеїнами плазми крові, підвищуючи токсичність останньої.

Етиловий спирт сприяє пошкодженню слизової оболонки травного тракту і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти та алкоголю.

Посилює дію гепарину, пероральних антикоагулянтів (похідних дикумарину), резерпіну, стероїдних гормонів та гіпоглікемічних засобів. Одночасне призначення з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (ібупрофен), метотрексатом, трийодтироніном збільшує ризик розвитку побічних ефектів. Зменшує ефективність спіронолактону, фуросеміду, антигіпертензивних засобів, протиподагричних препаратів, які сприяють виведенню сечової кислоти.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: підвищують ризик кровотечі з верхніх відділів травного тракту через можливість синергічного ефекту.

Препарат посилює дію засобів, що зменшують згортання крові та агрегацію тромбоцитів, побічну дію кортикостероїдів, сульфонілсечовини, метотрексату.

Слід уникати комбінації з барбітуратами, протисудомними засобами, саліцилатами, рифампіцином, алкоголем.

Парацетамол. Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при одночасному застосуванні з домперидоном і зменшуватися при одночасному застосуванні з холестираміном. Парацетамол підвищує час виведення хлорамфеніколу в 5 разів. При повторному застосуванні

парацетамол може посилити дію непрямих антикоагулянтів (похідних дикумарину). Антацидні лікарські засоби можуть зменшувати ступінь всмоктування сполуки, а також сповільнювати це всмоктування. Хронічне вживання алкоголю може збільшити гепатотоксичність парацетамолу через надмірне утворення токсичного метаболіту – фенацетину (індукція CYP 2E1), а також спричинити виснаження глутатіонових депо в клітинах печінки. Крім того, індукторами CYP 2E1 є карбамазепін, барбітурати, ізоніазид, фенітоїн, рифампін, ритонавір тощо, які спричиняють таку ж дію, як і хронічне вживання алкоголю. При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами (дексаметазон) підвищується ймовірність ульцерогенної та гепатотоксичної дії препарату, посилюється ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч. Сульфінпіразон може індукувати посилення утворення фенацетину. Парацетамол може знизити кліренс бусульфану. Тривале застосування парацетамолу разом із НПЗЗ або саліцилатами збільшує ризик розвитку токсичної нефропатії, а також ракових захворювань нирок і сечового міхура. Парацетамол може взаємодіяти з кумариновими та індадіоновими антикоагулянтами, посилюючи їхню гіпотромбінемічну відповідь, тому може бути необхідною модифікація дози на підставі відповідного лабораторного контролю. У великих концентраціях парацетамол може пригнічувати дію інсуліну. Метоклопрамід прискорює всмоктування парацетамолу.

Антидепресанти та інші стимулятори мітросомального окислення – ці препарати збільшують продуктування гідроксильованих активних метаболітів, що впливають на функцію печінки, зумовлюючи можливість розвитку тяжких інтоксикацій при невеликих передозуваннях препарату. Парацетамол знижує ефективність діуретиків. Похідні кумарину (варфарину) при довготривалому застосуванні парацетамолу підвищують ризик розвитку кровотеч.

Слід із обережністю застосовувати парацетамол одночасно з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціювався з метаболічним ацидозом з високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Кофеїн. Кофеїн підвищує ефект (покрощує біодоступність) аналгетиків-антипіретиків, потенціює ефекти похідних ксантину, альфа- та бета-адреноміметиків, психостимулюючих засобів.

Циметидин, гормональні контрацептиви, ізоніазид посилюють дію кофеїну.

Кофеїн знижує ефект опіоїдних аналгетиків, анксиолітиків, снодійних і седативних засобів, є антагоністом засобів для наркозу та інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему, конкурентним антагоністом препаратів аденозину, аденозинтрифосфornoї кислоти.

При одночасному застосуванні кофеїну з ерготаміном покращується всмоктування ерготаміну в травному тракті, з тиреотропними засобами – підвищується тиреоїдний ефект.

Кофеїн знижує концентрацію літію в крові.

Кофеїн з високою інтенсивністю метаболізується ферментами мітросом печінки, і це є визначальним чинником у взаємодіях кофеїну з іншими лікарськими препаратами за рахунок зниження або підвищення метаболізму цих сполук. Певні антибіотики знижують кліренс кофеїну, тим самим підвищуючи ризик токсичної дії цієї сполуки. Це, насамперед, такі антибіотики, як ципрофлоксацин, еноксацин, норфлоксацин, офлоксацин і еритроміцин. Супутнє застосування кофеїну з барбітуратами може послабити їхній гіпнотичний та спазмолітичний ефект. Антиаритмічні препарати, наприклад мексилетин, знижують кліренс кофеїну приблизно на 50 %, тим самим підвищуючи ризик токсичної дії цієї сполуки. Супутнє застосування кофеїну з β -адреноблокаторами може призвести до взаємного пригнічення

терапевтичного ефекту. При супутньому застосуванні з літієм кофеїн збільшує виведення цієї сполуки із сечею і, отже, знижує його терапевтичний ефект.

Ефективність препарату може знижуватися при одночасному застосуванні з холестираміном, холінолітиками, антидепресантами, лужними речовинами.

Особливості застосування.

Перед застосуванням лікарського засобу слід проконсультуватися з лікарем.

Не застосовувати препарат з іншими засобами, що містять парацетамол, ацетилсаліцилову кислоту.

Не перевищувати вказаних доз препарату. Лікарський засіб призначений для короточасного застосування.

Препарат застосовувати з обережністю при шлунково-кишкових виразках в анамнезі, у тому числі при хронічній чи рецидивуючій виразковій хворобі або шлунково-кишкових кровотечах в анамнезі; одночасному застосуванні антикоагулянтів.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок і печінки необхідно порадитися з лікарем стосовно можливості застосування препарату.

Хворим з функціональною недостатністю печінки та нирок дозу препарату «Тріофорте®» необхідно зменшити або збільшити інтервал між прийомами. При порушенні функцій нирок і печінки інтервал між прийомами повинен бути не менше 8 годин.

Оскільки ацетилсаліцилова кислота, як і всі неселективні нестероїдні протизапальні лікарські засоби, спричиняє подразнення слизової оболонки травного тракту, цей лікарський засіб потрібно приймати тільки після їди, запиваючи водою, лужними мінеральними водами, розчином натрію гідрокарбонату (найкраще – молоком).

При тривалому застосуванні препарату потрібно перевіряти наявність крові в калі для виявлення ульцерогенної дії та робити аналізи крові (вплив на агрегацію тромбоцитів, деяка антикоагулянтна активність).

При гіпертермії лікарський засіб бажано призначати тільки в разі неефективності інших анальгетиків-антипіретиків, оскільки існує ризик розвитку синдрому Рея. Якщо внаслідок застосування препарату виникне блювання, то слід запідозрити синдром Рея.

Необхідно враховувати, що у хворих з алкогольним ураженням печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу; препарат може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

При хірургічних операціях (у тому числі стоматологічних) застосування препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, підвищує імовірність появи/посилення кровотечі, що зумовлено пригніченням агрегації тромбоцитів протягом деякого часу після застосування ацетилсаліцилової кислоти. За 5-7 діб до хірургічного втручання необхідно відмінити застосування лікарського засобу (для зниження ризику підвищеної кровоточивості).

Пацієнт повинен заздалегідь попередити лікаря про прийом препарату «Тріофорте®».

У пацієнтів з алергічними ускладненнями, у тому числі з бронхіальною астмою, алергічним ринітом, кропив'янкою, шкірним свербіжем, набряком слизової оболонки і полінозом носа, а також при їх поєднанні з хронічними інфекціями дихальних шляхів та у хворих із гіперчутливістю до нестероїдних протизапальних засобів можливий розвиток бронхоспазму або нападу бронхіальної астми, тому протипоказане застосування НПЗЗ цієї категорії пацієнтів.

Ацетилсаліцилова кислота, що входить до складу лікарського засобу, навіть у невеликих дозах може знижувати виведення сечової кислоти з організму, що може стати причиною гострого нападу подагри у чутливих пацієнтів.

Оскільки ацетилсаліцилова кислота спричиняє подразнення слизової оболонки, препарат не застосовувати дітям через ризик розвитку синдрому Рея. У пацієнтів з бронхіальною астмою, алергічними захворюваннями, підвищеною чутливістю до НПЗЗ можливий розвиток алергічної реакції або загострення основного захворювання.

Під час лікування препаратом не рекомендується вживати надмірну кількість напоїв, що містять кофеїн (наприклад кави, чаю). Це може спричинити порушення сну, тремор, відчуття напруження, дратівливість, неприємне відчуття за грудниною через серцебиття.

Під час лікування не вживати алкогольні напої (підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі).

Пацієнтам, які приймають аналгетики кожен день при артритах легкої форми, необхідно проконсультуватися з лікарем. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно порадитися з лікарем, якщо пацієнт застосовує варфарин або подібні лікарські засоби, які мають антикоагулянтний ефект.

Не слід застосовувати при гіперчутливості до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів. Обережність потрібна при одночасному застосуванні антикоагулянтів і наявності порушень кровообігу (наприклад, патологія судин нирки, застійна серцева недостатність, гіповолемія, обширні операції, сепсис або сильні кровотечі), оскільки ацетилсаліцилова кислота також збільшує ризик порушення функції нирок і гострої ниркової недостатності. Ібупрофен може зменшити інгібіторний вплив ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів.

Лікарський засіб може впливати на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів із тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів із недостатнім харчуванням чи іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу рекомендується **негайно припинити застосування парацетамолу та** проводити ретельний моніторинг. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів із **множинними факторами ризику.**

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб без консультації лікаря більше 5 днів як анальгезуючий і більше 3 днів як жарознижувальний засіб.

Якщо симптоми не зникають, потрібно звернутися до лікаря.

Якщо головний біль стає постійним, слід звернутися до лікаря.

Протипоказано призначати хворим на бронхіальну астму, при підвищеній кровоточивості. Особлива обережність потрібна при одночасній терапії антикоагулянтами (кумарин і гепарин), при порушеннях функції печінки та захворюваннях нирок, а також при одночасному проведенні протизапальної терапії.

Лікарський засіб може змінити результати аналізів допінг-контролю спортсменів. Утруднює встановлення діагнозу при «гострому животі».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб не застосовувати у період вагітності. У період лікування препаратом годування груддю необхідно припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

При застосуванні високих доз препарату слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи з іншими механізмами через можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи (запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації та уваги).

Спосіб застосування та дози.

«Тріофорте®» застосовувати внутрішньо, краще після прийому їжі. Призначати дорослим та дітям віком від 16 років по 1 капсулі 2–3 рази на добу. Препарат не слід застосовувати більше 5 днів як знеболювальний і більше 3 днів як жарознижувальний засіб. Призначати також одноразово для зняття гострого больового синдрому – 2 капсули. Максимальна добова доза становить 6 капсул, розподілених на 3 прийоми.

Інтервал між прийомами становить не менше 4 годин.

Не перевищувати рекомендовану дозу.

Не приймати разом з іншими лікарськими засобами, що містять парацетамол.

Діти.

Не слід застосовувати препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, дітям із гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ), яка супроводжується або не супроводжується підвищенням температури тіла. При деяких вірусних захворюваннях, особливо грипі А, грипі В і вітряній віспі, існує ризик розвитку синдрому Рея, який потребує невідкладного медичного втручання. Ризик може бути підвищеним, якщо ацетилсаліцилову кислоту застосовувати як супутній лікарський засіб, проте причинно-наслідковий зв'язок у цьому випадку не доведений. Якщо вказані стани супроводжуються тривалим блюванням, це може бути ознакою синдрому Рея.

Враховуючи вищезазначені причини, дітям до 16 років протипоказане застосування лікарського засобу без наявності особливих показань (хвороба Кавасаки).

Передозування.

Симптоми передозування можуть проявлятися при застосуванні лікарського засобу протягом тривалого часу або в дозах, що у багато разів перевищують рекомендовану.

Симптоми передозування, обумовлені ацетилсаліциловою кислотою.

Токсичність саліцилатів може бути результатом тривалого застосування терапевтичних доз або гострої інтоксикації (при застосуванні > 100 мг/кг/добу більше 2 днів), що потенційно загрожує життю (наприклад, випадкове проковтування дітьми чи випадкове отруєння).

Хронічне отруєння саліцилатами може проходити безсимптомно, бо не має специфічних симптомів. Інтоксикація саліцилатами середнього ступеня тяжкості, або саліцилізм, зазвичай розвивається лише після повторного застосування високих доз.

Симптоми: запаморочення, шум у вухах, глухота, підвищена пітливість, нудота, блювання, головний біль та пригнічення свідомості – можуть контролюватися шляхом зниження дози. Шум у вухах може виникати при плазмовій концентрації від 150 до 300 мкг/мл. Більш тяжкі побічні ефекти виникають при концентрації понад 300 мкг/мл. Основною особливістю *гострого отруєння* є тяжке порушення кислотно-лужного балансу, яке може відрізнитися залежно від віку пацієнта та тяжкості інтоксикації. Найрозповсюдженішою ознакою у дітей є метаболічний ацидоз. Тяжкість отруєння не можна оцінити, використовуючи лише дані плазмової концентрації. Всмоктування ацетилсаліцилової кислоти може сповільнюватися внаслідок гальмування спорожнення шлунка, формування конкрементів у шлунку або внаслідок застосування препаратів, вкритих ентєросолюбтивною оболонкою. Невідкладна допомога при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою визначається ступенем тяжкості, стадією та клінічними симптомами та відповідає стандартним методам надання невідкладної допомоги при отруєннях. Першочергові заходи повинні бути спрямовані на прискорення виведення лікарського засобу, а також на відновлення електролітного та кислотно-лужного балансу. Внаслідок комплексних патофізіологічних ефектів отруєння саліцилатами можуть виникнути деякі симптоми та лабораторні зміни.

Отруєння *легкого та середнього ступеня тяжкості:* тахіпное, гіпервентиляція, дихальний алкалоз, підвищена пітливість, нудота, блювання. Лабораторні дані: алкалоз, лужна реакція сечі.

Тяжке отруєння: дихальний алкалоз із компенсаторним метаболічним ацидозом, гіперпірексія, відчуття шуму у вухах, глухота. Дихальна система: від гіпервентиляції, некардіогенного набряку легень до зупинки дихання та асфіксії; лабораторні дані: алкалоз, лужна реакція сечі. Серцево-судинна система: від порушень серцевого ритму, артеріальної гіпотензії до зупинки серця. Втрата рідини та електролітів: дегідратація, олігурія, ниркова недостатність. Лабораторні дані: гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, порушення функції нирок. Порушення обміну глюкози, кетоз лабораторно проявляються у вигляді гіперглікемії, гіпоглікемії (особливо у дітей), підвищення рівня кетонових тіл. Травний тракт: шлунково-кишкові кровотечі. Зміни з боку крові: від пригнічення функції тромбоцитів до коагулопатій. Лабораторні дані: подовження протромбінового часу, гіпопротромбінемія. Неврологічні: токсична енцефалопатія та пригнічення *центральної нервової системи* від

млявості, пригнічення свідомості до коми та нападу судом.

Симптоми передозування в перші 24 години, обумовлені парацетамолом.

Передозування парацетамолу проявляється блідістю шкіри, втратою апетиту, анорексією, нудотою, блюванням, болем у животі, гепатонекрозом, підвищенням активності печінкових трансаміназ, збільшенням протромбінового індексу.

Симптоми ураження печінки спостерігаються через 12–48 годин після передозування. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати і призвести до розвитку токсичної енцефалопатії з порушенням свідомості, крововиливів, гіпоглікемії, коми, в окремих випадках – з летальним наслідком. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом канальців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією і розвинути навіть за відсутності тяжкого ураження нирок. Відзначалася також серцева аритмія та панкреатит.

При тривалому застосуванні лікарського засобу в великих дозах з боку органів кровотворення може розвинути апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія. При прийомі великих доз з боку центральної нервової системи можливе запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації; з боку сечовидільної системи – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, капілярний некроз).

Ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли більше 150 мг/кг маси тіла.

У пацієнтів з факторами ризику (тривалий прийом карбамазепіну, фенobarбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших лікарських засобів, що індукують печінкові ферменти; зловживання алкоголем; недостатність глутатіонової системи, наприклад: розлади травлення, ВІЛ-інфекція, голодування, муковісцидоз, кахексія) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

При передозуванні необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування.

У разі передозування можуть спостерігатися нудота, блювання, підвищене потовиділення, психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи, сонливість, порушення свідомості, порушення серцевого ритму, тахікардія, екстрасистолія, тремор, гіперрефлексія, судоми або може не відображатися тяжкість передозування чи ризик ураження органів. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні показники концентрації є недостовірними).

Лікування: промивання шлунка з подальшим застосуванням активованого вугілля (якщо надмірна доза парацетамолу була прийнята у межах 1 години), симптоматична терапія. Специфічний антидот при передозуванні парацетамолу – N-ацетилцистеїн. При відсутності блювання можливе застосування метіоніну перорально або N-ацетилцистеїну внутрішньовенно, що є ефективним протягом 24 годин, але максимальний захисний ефект настає при його застосуванні протягом 8 годин після передозування. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. Необхідно також вжити загальнопідтримуючих заходів. При необхідності слід застосовувати а-адреноблокатори.

Симптоми передозування, обумовлені кофеїном.

Проявляється збудженням, запамороченням, прискореним диханням, блюванням, тремтінням,

судомами, екстрасистолією.

Лікування: промивання шлунка, повторне застосування активованого вугілля, форсований лужний діурез, оксигенотерапія, гемодіаліз у тяжких випадках, інфузія рідини та електролітів. Симптоматична терапія. При судамах застосовують діазепам. Специфічний антидот при передозуванні парацетамолу – N-ацетилцистеїн.

Побічні реакції.

При застосуванні лікарського засобу в окремих хворих можуть спостерігатися побічні реакції, які характерні для препаратів ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу або кофеїну.

З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади: диспепсія, печія, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль, нудота, блювання; в окремих випадках – запалення та ерозивно-виразкові ураження травного тракту, які можуть у поодиноких випадках спричинити шлунково-кишкові геморагії і перфорації з відповідними лабораторними показниками та клінічними проявами; рідко – транзиторна печінкова недостатність із підвищенням активності печінкових ферментів, як правило без розвитку жовтяниці, гепатонекроз (дозозалежний ефект); порушення функції печінки.

З боку кровотворної системи: лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, метгемоглобінемія, сульфгемоглобінемія, при тривалому застосуванні у великих дозах – апластична анемія, панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія; геморагії, які можуть призвести до гострої і хронічної постгеморагічної анемії/ залізодефіцитної анемії (внаслідок так званої прихованої мікрокровотечі) з відповідними лабораторними проявами і клінічними симптомами, такими як астенія, блідість шкірного покриву, гіперперфузія.

Алергічні реакції: у пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю до саліцилатів можливий розвиток алергічних реакцій шкіри, включаючи такі симптоми, як гіперемія шкіри, відчуття жару, висип на шкірі і слизових оболонках, у т. ч. генералізовані та еритематозні висипи; кропив'янка, набряк, шкірний свербіж, ангіоневротичний набряк. У хворих на бронхіальну астму можливе збільшення частоти виникнення бронхоспазму; алергічних реакцій від незначного до помірного ступеня, які потенційно вражають шкіру, дихальні шляхи, травний тракт і кардіоваскулярну систему, проявляються у вигляді висипів, кропив'янки, набряку, свербіжу, некардіогенного набряку легень. Дуже рідко спостерігали тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок.

Дерматологічні реакції: мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса – Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

З боку центральної і периферичної нервової системи: тремор, нервозність, занепокоєння, запаморочення і дзвін у вухах, порушення зору, що може свідчити про передозування, безсоння, підвищена збудливість, порушення орієнтації.

З боку сечостатевої системи: при прийомі великих доз – нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз).

З боку серцево-судинної системи: короткочасна тахікардія та підвищення артеріального тиску, аритмія, відчуття серцебиття.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія, аж до гіпоглікемічної коми.

З боку системи згортання крові: внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити, гіпокоагуляції ацетилсаліцилова кислота підвищує ризик розвитку кровотеч. Спостерігалися такі кровотечі, як інтраопераційні геморагії, гематоми, кровотечі з органів сечостатевої системи, носові кровотечі, кровотечі з ясен, пурпура; рідко або дуже рідко – серйозні кровотечі, такі як геморагії травного тракту, мозкові геморагії (особливо в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або при одночасному застосуванні антигемостатичних засобів), які в поодиноких випадках загрожували життю.

Порушення метаболізму та харчування:

Метаболічний ацидоз із високим аніонним проміжком з частотою «невідомо» (неможливо оцінити за наявними даними).

Опис окремих побічних реакцій:

Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком.

Випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати як наслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 6 капсул у блістері, по 1 або 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ПРАТ «ФІТОФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 84500, Донецька обл., м. Бахмут, вул. Сибірцева, 2.

Заявник. ПРАТ «ФІТОФАРМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 02100, місто Київ, б. Верховної Ради, будинок 7, поверх 3, приміщення 18.