

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИТРАМОН-ФОРТЕ

(Citramonum-forte)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить кислоти ацетилсаліцилової 320 мг, парацетамолу 240 мг, кофеїну (у перерахунку на суху речовину) 40 мг;

допоміжні речовини: какао; кислота лимонна, моногідрат; повідон; натрію кроскармелоза; тальк; кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: цільні правильні, круглі циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі, краї поверхонь скошені, з рискою для поділу з однієї сторони, світло-коричневого кольору з вкрапленнями, з запахом какао.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Кислота ацетилсаліцилова, комбінації без психолептиків.

Код АТХ N02B A51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований препарат, дія якого обумовлена властивостями компонентів, що входять до його складу.

Ацетилсаліцилова кислота чинить жарознижувальну та протизапальну дію, послаблює біль, особливо спричинений запальним процесом, а також помірно пригнічує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення, поліпшує мікроциркуляцію у вогнищі запалення.

Парацетамол чинить аналгетичну, жарознижувальну і 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 підвищує рефлекторну збудливість спинного мозку, збуджує дихальний і судиноруховий центри, розширює кровоносні судини кісткових м'язів, головного мозку, серця, нирок, знижує агрегацію тромбоцитів; зменшує сонливість, відчуття втоми, підвищує розумову та фізичну працездатність. У даній комбінації кофеїн у малій дозі майже не чинить стимулюючої дії на центральну нервову систему, однак сприяє нормалізації тону судин мозку та прискоренню кровотоку.

Поєднання ацетилсаліцилової кислоти та парацетамолу потенціює аналгетичний ефект препарату. Як анальгезивний, так і антипіретичний ефекти кислоти ацетилсаліцилової та парацетамолу підвищуються при одночасному застосуванні з кофеїном.

Фармакокінетика.

Ацетилсаліцилова кислота при застосуванні перорально швидко всмоктується, достатня концентрація у крові спостерігається через 30 хв, максимальна – через 2 години. Частина препарату всмоктується у шлунку, більша частина – у тонкій кишці.

Парацетамол добре всмоктується у верхніх відділах травного тракту, метаболізується в печінці. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в спинномозкову рідину, у синовіальну рідину, проникає у грудне молоко. Максимальний терапевтичний ефект досягається через 30-60 хв після прийому. Максимальна концентрація препарату у крові спостерігається через 2-2,5 години. Період напіввиведення становить 2-4 години. У здорових добровольців виводиться з організму із сечею через 4-4,5 години, у пацієнтів з порушеннями функції нирок – через 8-12 годин.

Кофеїн підвищує секрецію шлунка. Механізм дії кофеїну зумовлений пригніченням ферменту фосфодіестерази, що призводить до накопичення всередині клітин циклічного аденозин-монофосфату. Циклічний аденозинмонофосфат стимулює метаболізм у органах та тканинах, у тому числі в м'язах та центральній нервовій системі.

З організму компоненти препарату та продукти метаболізму виводяться нирками.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату 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 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 взаємопосилюючому 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 їх гіпотромбінемічну відповідь, тому на підставі відповідного лабораторного контролю може бути необхідною модифікація дози. 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 бути обережними при одночасному застосуванні парацетамолу і флуклоксациліну, оскільки такий одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом з високою аніонною щільністю, **як наслідок піроглютамінового ацидозу** особливо у пацієнтів з груп 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 опіюїдних аналгетиків, анксіолітиків, 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. Найбільш важливі представники таких антибіотиків – ципрофлоксацин, еноксацин, норфлоксацин, офлоксацин і еритроміцин. Супутнє застосування кофеїну з барбітуратами може послабити їх 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 препарату слід проконсультуватися з лікарем.

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

Не перевищувати вказаних доз препарату. 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 Цитрамон-Форте необхідно зменшити або збільшити інтервал між прийомами. При порушенні функцій нирок і печінки інтервал між прийомами повинен бути не менше 8 годин.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів з **тяжкими**

захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або при недоїданні та наявності інших причин дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), **які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуоксациліну.** 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 з множинними факторами ризику.**

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, може підвищити 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 Цитрамон-Форте.

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 цій 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, та з обережністю, 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.

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

Якщо симптоми не зникають, звернутися до лікаря.

Якщо головний біль стає постійним, слід звернутися до лікаря.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності.

У III триместрі вагітності прийом саліцилатів у високих дозах (більш ніж 300 мг/добу) може призвести до переносування вагітності та послаблення переймів під час пологів, а також до кардіопульмональної токсичності (передчасного закриття *ductus arteriosus*) у дітей.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти у великих дозах незадовго до пологів може призвести до внутрішньочерепних кровотеч, особливо в недоношених дітей.

За необхідності призначення препарату годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або

іншими механізмами.

Препарат може впливати на швидкість нервово-м'язової передачі, у зв'язку з чим при лікуванні препаратом варто утриматися від керування автотранспортом і від роботи з небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують внутрішньо під час або після їди. Призначають дорослим та дітям віком від 16 років по 1 таблетці 2-3 рази на добу. Для купірування гострого болю – 2 таблетки одноразово. Максимальна добова доза становить 6 таблеток за 3 прийоми. Препарат не слід приймати понад 5 днів як знеболювальний засіб і понад 3 дні – як жарознижувальний (без призначення та нагляду лікаря).

Діти.

Не слід застосовувати препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, дітям із гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ), яка супроводжується або не супроводжується підвищенням температури тіла, без консультації з лікарем. При деяких вірусних захворюваннях, особливо грипі А, грипі В і вітряній віспі, існує ризик розвитку синдрому Рея, який потребує невідкладного медичного втручання. Якщо вказані стани супроводжуються тривалим блюванням, це може бути ознакою синдрому Рея.

З огляду на вищезазначені причини, дітям віком до 16 років протипоказане застосування препарату.

Передозування.

Симптоми передозування можуть проявлятися при тривалому застосуванні препарату або в дозах, що у багато разів перевищують рекомендовану.

Симптоми передозування, обумовлені ацетилсаліциловою кислотою.

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

Виявляються 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, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробією 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 відобразитися тяжкість передозування чи ризик ураження органів. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні визначення 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 α -адреноблокатори.

Симптоми передозування, обумовлені кофеїном.

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

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

Побічні реакції.

При застосуванні препарату 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, лейкопенія, тромбоцитопенія; геморагії 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, гіпоперфузія.

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 висипання; 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 висипань, кропив'янки, набряку, свербіж, 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 може підвищувати 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 могли потенційно загрожувати життю.

Порушення метаболізму та харчування: метаболічний ацидоз з високим аніонним розривом з частотою «невідомо» (не можна 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.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері.

По 10 таблеток у блістері; по 10 блістерів у пачці.

Категорія відпуску.

Без рецепта: таблетки № 10.

За рецептом: таблетки № 100 (10×10).

Виробник.

АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.