

Состав

действующие вещества: acetylsalicylic acid; paracetamol; coffeine;

1 таблетка содержит: ацетилсалициловой кислоты 240 мг, парацетамола 180 мг, 30 мг;

вспомогательные вещества: кислота лимонная моногидрат, крахмал картофельный, повидон, кальция стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого с кремоватым или розоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и насечкой.

Фармакотерапевтическая группа

Аналгетики и антипиретики. Ацетилсалициловая кислота, комбинации без психолептиков. Код АТХ N02B A51.

Фармакодинамика

Комбинированное лекарственное средство.

Благодаря наличию в таблетке ацетилсалициловой кислоты и парацетамола лекарственное средство обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим эффектами.

Компоненты, входящие в состав лекарственного средства, усиливают эффект друг друга.

Ацетилсалициловая кислота обладает анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием, уменьшает боль, особенно вызванную воспалительным процессом, а также умеренно угнетает агрегацию тромбоцитов и тромбообразование, улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления.

Антипиретический эффект ацетилсалициловой кислоты реализуется через центральную нервную систему путем угнетения синтеза PGF₂ в гипоталамусе в ответ на воздействие эндогенных пирогенов.

Аналгетический эффект имеет как периферическое, так и центральное происхождение: периферический эффект – угнетение синтеза простагландинов воспаленных тканей; центральный эффект – влияние на центры гипоталамуса.

Парацетамол обладает аналгетическим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием, что связано с его влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе и менее выраженной способностью ингибировать синтез простагландинов в тканях.

Кофеин повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и гемодинамический центры, расширяет кровеносные сосуды скелетных мышц, головного мозга, сердца, почек, снижает агрегацию тромбоцитов; уменьшает сонливость, чувство усталости, повышает умственную и физическую работоспособность. Кофеин ослабляет действие снотворных и наркотических веществ, усиливает действие анальгетиков и жаропонижающих средств.

В этой комбинации кофеин в малой дозе практически не оказывает стимулирующего действия на центральную нервную систему, однако способствует нормализации тонуса сосудов мозга и ускорению кровотока.

Фармакокинетика

Ацетилсалициловая кислота.

Всасывается быстро и полностью после перорального применения.

Преимущественно гидролизуеться в желудочно-кишечном тракте, печени и крови до салицилата, который затем метаболизируется главным образом в печени.

Парацетамол.

После приема всасывается в желудочно-кишечном тракте, пик концентрации парацетамола в плазме крови наблюдается через 30–120 минут. Парацетамол метаболизируется в печени и выводится в основном с мочой в виде глюкуронидов и сульфат-конъюгатов. Менее 5 % выводится в виде неизмененного парацетамола. Период полувыведения составляет 1–4 часа. При обычных терапевтических концентрациях связывание с белками плазмы незначительно, но пропорционально увеличению концентраций.

Побочный гидроксилированный метаболит, который обычно образуется в печени в очень малых количествах и детоксифицируется преимущественно путем конъюгации с глютатионом печени, может аккумулироваться при передозировке парацетамола и вызывать повреждения печени.

Кофеин.

Максимум концентрации кофеина наблюдается между 5 и 90 минутами после приема лекарственного средства Цитропак®-Дарница натошак. Данные относительно его пресистемного метаболизма отсутствуют. У взрослых почти полностью подвергается метаболизму в печени. Скорость выведения у взрослых индивидуальна. Средний период полувыведения из плазмы крови составляет 4,9 часа с диапазоном 1,9–12,2 часа. Кофеин равномерно распределяется во всех жидкостях организма. Связывание с белками плазмы крови составляет в среднем 35 %.

Кофеин почти полностью метаболизируется путем окисления, деметилирования и ацетилирования и выводится с мочой. Основными его метаболитами являются 1-метилксантин, 7-метилксантин, 1,7-диметилксантин (параксантин). Среди сопутствующих метаболитов: 1-метилурациловая кислота и 5-ацетиламино-6-формиламино-3-метилурацил (AMFU).

Перекрестного взаимодействия трех активных компонентов, а также увеличение риска взаимодействия с другими лекарственными средствами при использовании активных компонентов в комбинации не происходит. Благодаря сочетанию трех активных веществ содержание каждого из них низкое, поэтому, снижается и токсичность лекарственного средства.

Показания

Терапия слабого или умеренного болевого синдрома: при головной или зубной боли, при первичной дисменорее, мигрени, артралгии, невралгии, заболеваниях, сопровождающихся гипертермией различной этиологии (как жаропонижающее средство).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов лекарственного средства, гиперчувствительность к другим производным ксантинов (теофиллин, теобромин), другим салицилатам;
- наличие в анамнезе бронхиальной астмы, крапивницы или ринита, вызванных применением ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных средств;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения), желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, а также наличие желудочной язвы в прошлом;

- заболевание крови: гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, анемия, лейкопения, повышенная склонность к кровотечениям, тромбоз, тромбоз флебит, геморрагические болезни;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность, портальная гипертензия, врожденная гипербилирубинемия, синдром Жильбера;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- органические заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе выраженный атеросклероз), нарушения ритма, сердечной проводимости, пароксизмальная тахикардия, тяжелая гипертоническая болезнь, тяжелое течение ишемической болезни сердца, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная сердечная недостаточность, склонность к спазму сосудов;
- глаукома, гипертиреоз, острый панкреатит, гипертрофия предстательной железы, тяжелые формы сахарного диабета;
- применение вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и в течение 2 недель после прекращения применения ингибиторов МАО, одновременное применение с трициклическими антидепрессантами или бета-блокаторами;
- алкоголизм, эпилепсия, повышенная возбудимость, нарушение сна;
- комбинированное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю или более;
- хирургические вмешательства, сопровождающиеся значительным кровотечением;
- возраст старше 60 лет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Возможные виды взаимодействий действующих веществ.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Применение ацетилсалициловой кислоты в сочетании со средствами	Возможное последствие
---	------------------------------

Ибупрофен	Одновременное применение ибупрофена препятствует необратимому ингибированию тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой. Лечение ибупрофеном пациентов с риском сердечнососудистых заболеваний, может ограничить кардиопротекторное действие ацетилсалициловой кислоты.
Другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	Существует повышенный риск возникновения язв и кровотечений ЖКТ вследствие синергетических эффектов. Если одновременное применение этих средств необходимо, следует рассмотреть целесообразность применения гастропротекторов. Таким образом, применение такой комбинации не рекомендуется
Кортикостероиды	Существует повышенный риск возникновения язв и кровотечений ЖКТ вследствие синергетических эффектов. Если пациенты принимают АСК и кортикостероиды, особенно лица пожилого возраста, рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения гастропротекторов. Системные глюкокортикостероиды снижают уровень салицилатов в крови и повышают риск передозировки после окончания лечения. Таким образом, применение такой комбинации не рекомендуется.
Пероральные антикоагулянты (например, производные кумарина)	Ацетилсалициловая кислота может усиливать антикоагулянтный эффект. Необходимо осуществлять клинический и лабораторный контроль времени кровотечения и протромбинового времени. Таким образом, применение такой комбинации не рекомендуется.

Тромболитики	Существует повышенный риск геморрагических осложнений. В частности, у пациентов с острым инсультом нельзя начинать терапию АСК в течение первых 24 часов после введения альтеплазы. Таким образом, применение такой комбинации не рекомендуется.
Гепарин	Существует повышенный риск геморрагических осложнений. Необходимо осуществлять клинический и лабораторный контроль времени кровотечения. Таким образом, применение такой комбинации не рекомендуется.
Ингибиторы агрегации тромбоцитов (тиклопидин, клопидогрел, цилостазол)	Существует повышенный риск геморрагических осложнений. Необходимо осуществлять клинический и лабораторный контроль времени кровотечения. Таким образом, применение такой комбинации не рекомендуется.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	СИОЗС при одновременном применении с АСК могут подавлять коагуляцию или нарушать функцию тромбоцитов, что приводит к геморрагическим осложнениям вообще и особенно к желудочно-кишечному кровотечению. Таким образом, следует избегать одновременного применения этих средств.
Дигоксин	При одновременном применении концентрация дигоксина в плазме крови повышается вследствие снижения почечной экскреции.
Фенитоин	На фоне приема АСК сывороточные уровни фенитоина увеличиваются. Необходимо тщательно контролировать уровень фенитоина в сыворотке крови.

Вальпроат	Ацетилсалициловая кислота подавляет метаболизм вальпроата, а потому его токсичность может увеличиваться. Необходимо тщательно контролировать уровни вальпроата в сыворотке крови.
Антагонисты альдостерона (спиронолактон, канреноат)	Ацетилсалициловая кислота может уменьшать их активность вследствие ингибирования экскреции натрия с мочой. Необходимо тщательно контролировать артериальное давление.
Петлевые диуретики (например, фуросемид)	Ацетилсалициловая кислота может уменьшать их активность вследствие конкуренции и ингибирования простагландинов мочи. НПВС могут вызвать острую почечную недостаточность, особенно у пациентов с дегидратацией. При применении диуретиков одновременно с АСК необходимо принять меры для обеспечения надлежащей гидратации пациента и контролировать показатели функции почек и артериального давления, особенно в начале терапии диуретиками. .

Антигипертензивные средства (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов)	Ацетилсалициловая кислота может уменьшать их активность вследствие конкуренции и ингибирования простагландинов мочи. Применение такой комбинации может привести к возникновению острой почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста и пациентов с дегидратацией. В начале терапии рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление и показатели функции почек, а также обеспечить надлежащую гидратацию пациента. В случае одновременного применения с верапамилом также необходимо контролировать время кровотечения.
Урикозурические средства (например, пробенецид, сульфинпиразон)	Ацетилсалициловая кислота может уменьшать их активность вследствие ингибирования канальцевой резорбции, что приводит к высоким уровням АСК и мочевой кислоты в плазме крови.

Метотрексат ≤ 15 мг/неделю	Применение метотрексата в дозах 15 мг/неделю и больше повышает гематологическую токсичность метотрексата (снижение почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с белками плазмы крови). Поэтому одновременное применение НПВС противопоказано для пациентов, получающих метотрексат в высоких дозах. Риск возникновения лекарственных взаимодействий между метотрексатом и НПВС следует принимать во внимание также и при лечении пациентов, принимающих метотрексат в низких дозах, особенно пациентов с нарушениями функции почек. Если комбинированная терапия является необходимой, следует проводить полный анализ крови, контролировать показатели функции печени и почек, особенно в течение первых дней такой терапии.
Производные сульфонилмочевины и инсулин	Ацетилсалициловая кислота усиливает их сахароснижающий эффект, поэтому может быть целесообразным несколько уменьшить дозу противодиабетического средства, если применять высокие дозы салицилатов. Рекомендуется более тщательный контроль уровня глюкозы в крови.
Алкоголь	Существует повышенный риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения. Следует избегать применения такой комбинации.

Парацетамол

Применение парацетамола в сочетании со средствами	Возможное последствие
Индукторы ферментов печени или вещества с потенциальной гепатотоксичностью (например, алкоголь, рифампицин, изониазид, снотворные и противоэпилептические средства, в том числе фенobarбитал, фенитоин и карбамазепин, салициламид и другие стимуляторы микросомального окисления)	Повышение токсичности парацетамола, что может привести к поражению печени, даже при применении доз парацетамола, безвредных при других обстоятельствах. В связи с этим необходимо контролировать показатели функции печени. Одновременное применение не рекомендуется.
Хлорамфеникол	ППод влиянием парацетамола время выведения хлорамфеникола увеличивается в 5 раз. На фоне терапии парацетамолом повышается риск увеличения концентраций хлорамфеникола в плазме крови. Одновременное применение не рекомендуется.
Зидовудин	На фоне терапии парацетамолом повышается риск развития нейтропении, поэтому следует контролировать показатели кроветворной системы. Одновременное применение не рекомендуется, за исключением случаев, когда такое применение осуществляется под наблюдением врача.
Пробенецид	Пробенецид уменьшает клиренс парацетамола, поэтому при одновременном применении с этим средством дозу парацетамола необходимо уменьшить. Одновременное применение не рекомендуется.

Пероральные антикоагулянты	На фоне многократного применения парацетамола в течение более 1 недели усиливаются антикоагулянтные эффекты. Нерегулярное применение парацетамола не влияет существенно на коагуляцию.
Пропантелин или другие средства, приводящие к замедлению эвакуации содержимого желудка	Эти действующие вещества вызывают ускорение абсорбции парацетамола, увеличивая его эффективность и ускоряя наступление обезболивающего эффекта.
Метоклопрамид или другие средства, приводящие к ускорению эвакуации содержимого желудка	Эти действующие вещества вызывают ускорение абсорбции парацетамола, увеличивая его эффективность и ускоряя наступление обезболивающего эффекта.
Холестирамин	Холестирамин приводит к уменьшению абсорбции парацетамола, поэтому, если нужно достичь максимального обезболивающего эффекта, принимать холестирамин следует не ранее чем через 1 час после приема парацетамола.

Кофеин

Применение кофеина в сочетании со средствами	Возможное последствие
Ингибиторы МАО	При комбинированном применении с кофеином возможно опасное повышение артериального давления, поэтому такая комбинация противопоказана.

Снотворные средства (например, бензодиазепины, барбитураты, антигистаминные препараты)	При одновременном применении снотворный эффект может уменьшаться или противосудорожное действие барбитуратов может подавляться. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется. Если одновременное применение этих лекарственных средств необходимо, возможно, более полезным будет прием такой комбинации утром.
Препараты лития	Кофеин снижает концентрацию лития в крови. После отмены кофеина уровень лития в сыворотке крови повышается, так как кофеин может увеличивать почечный клиренс лития. В связи с этим при отмене кофеина может потребоваться уменьшение дозы лития. Поэтому, одновременное применение не рекомендуется.
Дисульфирам	Пациентам с алкогольной зависимостью, получающим терапию от этой зависимости дисульфирамом, следует рекомендовать избегать применения кофеина, чтобы предотвратить ухудшение синдрома алкогольной абстиненции из-за индуцированного кофеином кардиоваскулярного и церебрального возбуждения.
Вещества типа эфедрина	Применение такой комбинации увеличивает риск развития зависимости. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется.

Симпатомиметики или левотироксин	При применении такой комбинации тахикардическое действие может быть более выраженным вследствие синергетических эффектов. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется.
Теofilлин	При одновременном применении экскреция теофиллина может уменьшаться.
Антибактериальные средства хинолонового ряда (ципрофлоксацин, эноксацин и пипемидовая кислота), тербинафин, циметидин, флувоксамин и пероральные контрацептивы	Увеличение периода полувыведения кофеина вследствие ингибирования пути метаболизма с участием цитохрома печени P450. В связи с этим пациенты с нарушениями функции печени, сердечными аритмиями или латентной эпилепсией должны избегать приема кофеина.
Никотин, фенитоин и фенилпропаноламин	Эти вещества увеличивают период полувыведения кофеина.
Клозапин	При применении кофеина увеличиваются сывороточные уровни клозапина – вероятно, вследствие взаимодействия, опосредованного как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими механизмами. Необходимо контролировать уровень клозапина в сыворотке крови. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется.
Аналгетики-антипиретики	Повышение их эффекта (улучшает биодоступность).
Эрготамин	При одновременном применении кофеина с эрготамином улучшается всасывание эрготамина из желудочно-кишечного тракта.
Производные ксантина, альфа- и бета-адреномиметиков, психостимулирующих средств	Потенцирует эффекты производных ксантина, альфа- и бета-адреномиметиков, психостимулирующих средств.

Влияние на результаты лабораторных исследований:

- Применение высоких доз ацетилсалициловой кислоты может влиять на результаты нескольких клинико-химических лабораторных анализов.
- Применение парацетамола может влиять на результаты определения содержания мочевой кислоты, если анализ проводить методом с использованием реактива фосфорновольфрамовой кислоты, и на результаты определения гликемии, если анализ проводить методом с использованием глюкозооксидазы/пероксидазы.
- Кофеин может нивелировать действие дипиридамола на кровоток в миокарде и таким образом влиять на результаты этого теста. Рекомендуется приостановить применение кофеина за 8–12 часов до начала этого теста.

Особенности применения

Относительно парацетамола: перед применением лекарственного средства необходимо посоветоваться с врачом, если пациент применяет варфарин или подобные лекарственные средства, которые имеют антикоагулянтный эффект, а также при заболеваниях печени или почек.

Риск передозировки наибольший у пациентов с нециротичным алкогольным заболеванием печени. Лекарственное средство может повлиять на результаты лабораторных исследований по содержанию в крови глюкозы и мочевой кислоты.

Пациентам, принимающим анальгетики каждый день при артритах легкой формы, необходимо проконсультироваться с врачом. У пациентов с тяжелыми инфекциями, такими как сепсис, которые сопровождаются снижением уровня глутатиона, при приеме парацетамола повышается риск возникновения метаболического ацидоза. Симптомами метаболического ацидоза является глубокое, учащенное или затрудненное дыхание, тошнота, рвота, потеря аппетита. Следует немедленно обратиться к врачу в случае появления этих симптомов.

В ходе лечения препаратом не рекомендуется употреблять чрезмерное количество напитков, содержащих кофеин (таких как кофе, чай). Это может привести к проблемам со сном, тремору, неприятного ощущения за грудиной из-за сердцебиения.

Не превышать указанных доз.

Не принимать лекарственное средство с другими средствами, содержащими парацетамол.

Если симптомы не исчезают, необходимо обратиться к врачу.

Если головная боль становится постоянной, следует обратиться к врачу.

Относительно ацетилсалициловой кислоты: больным с нарушением функции почек или больным с нарушениями сердечно-сосудистого кровообращения применять с осторожностью (например, патология сосудов почки, застойная сердечная недостаточность, гиповолемия, обширные операции, сепсис или сильные кровотечения), поскольку ацетилсалициловая кислота может также увеличить риск нарушения функции почек и острой почечной недостаточности.

Ибупрофен может уменьшить ингибиторный эффект ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов. В случае применения лекарственного средства перед началом приема ибупрофена как обезболивающего средства пациент должен проконсультироваться с врачом.

Не следует применять лекарственные средства, содержащие ацетилсалициловую кислоту, детям с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), которая сопровождается или не сопровождается повышением температуры тела. При некоторых вирусных заболеваниях, особенно гриппе А, гриппе В и ветряной оспе, существует риск развития синдрома Рея, который требует неотложного медицинского вмешательства. Риск может быть повышенным, если ацетилсалициловую кислоту применять как сопутствующее лекарственное средство, однако причинно-следственная связь в данном случае не доказана. Если указанные состояния сопровождаются длительной рвотой, это может быть признаком синдрома Рея.

Хранить лекарственное средство вне поля зрения детей и в недоступном для детей месте.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

При применении высоких доз лекарственного средства следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами из-за возможности побочных реакций со стороны центральной нервной системы (головокружение, психомоторное возбуждение и нарушение ориентации и внимания).

Применение в период беременности или кормления грудью

Лекарственное средство не применять в период беременности.

Ацетилсалициловая кислота обладает тератогенным влиянием; при применении в период беременности в I триместре приводит к пороку развития – расщеплению верхнего неба; в III триместре – к торможению родовой

деятельности (ингибирование синтеза простагландинов), закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию легочных сосудов и гипертензию в сосудах малого круга кровообращения; нарушение функций почек с возможным последующим развитием почечной недостаточности с олигогидроамниозом; возможность продления времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может возникнуть даже после применения очень низких доз.

Кофеин повышает риск спонтанного выкидыша.

На период лечения следует прекратить кормление грудью. Лекарственное средство проникает в грудное молоко, что повышает риск возникновения кровотечений у детей вследствие нарушения функции тромбоцитов.

Способ применения и дозы

Цитропак®-Дарница назначать по 1 таблетке 2–3 раза в сутки, после еды. Максимальная суточная доза – 6 таблеток (по 2 таблетки 3 раза в сутки). Таблетки Цитропак®-Дарница не следует принимать более 5 дней как обезболивающее средство и более 3 дней – как жаропонижающее средство.

Не превышать рекомендуемую дозу. Не принимать вместе с другими лекарственными средствами, содержащими парацетамол.

Каждую дозу лекарственного средства запивать полным стаканом воды.

Пациентам с печеночной или почечной недостаточностью следует учитывать, что, хотя влияние заболеваний печени и почек на фармакокинетику лекарственного средства Цитропак®-Дарница не изучалось, как следствие механизма действия ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, расстройства печени и почек могут усилиться. По этой причине Цитропак®-Дарница противопоказан пациентам с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью и его следует применять с осторожностью пациентам с печеночной или почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести.

Дети

Детям до 16 лет противопоказано применение лекарственного средства без наличия особых показаний (болезнь Кавасаки).

Передозировка

Симптомы передозировки могут проявляться при длительном применении лекарственного средства или при применении в дозах, во много раз превышающих рекомендованную.

Поскольку Цитропак®-Дарница является комбинированным лекарственным средством, передозировку его стоит рассматривать относительно каждого действующего вещества, которое входит в его состав.

Ацетилсалициловая кислота.

Отравление салицилатами обычно наблюдается при концентрации в плазме крови > 350 мг/л (2,5 ммоль/л). Наибольшее количество летальных исходов наблюдалось при концентрации ацетилсалициловой кислоты в плазме крови > 700 мг/л (5,1 ммоль/л). Одноразовое применение в дозе < 100 мг/кг массы тела вероятнее всего не повлечет серьезного отравления.

Симптоматика передозировки. Очень часто наблюдается развитие таких побочных реакций, как тошнота, рвота, дегидратация, шум/звон в ушах, головокружение, глухота, повышенная потливость, ощущение жара в конечностях, учащенное сердцебиение, экстрасистолия и гипервентиляция, нарушение кислотно-щелочного баланса крови. Сочетание респираторного алкалоза и метаболического ацидоза с нормальным или повышенным уровнем рН артериальной крови наблюдается у взрослых и детей. Ацидоз может способствовать повышению транспортирования салицилатов через гематоэнцефалический барьер.

Реже наблюдается развитие таких побочных реакций, как рвота с примесями крови, гиперпирексия, гипогликемия, гипокалиемия, тромбоцитопения, повышение протромбинового времени, внутрисосудистая коагуляция, почечная недостаточность, отек легких некардиального генеза. Также возможно развитие побочных реакций со стороны центральной нервной системы: дезориентация, психомоторное возбуждение или угнетение центральной нервной системы, сонливость, нарушения сознания, головокружение, тремор, гиперрефлексия, судороги, кома.

Симптомы передозировки, вызванные ацетилсалициловой кислотой.

Токсичность салицилатов может быть результатом интоксикации вследствие длительного применения терапевтических доз или острой интоксикации (при применении > 100 мг/кг/сутки более 2 дней), что потенциально угрожает жизни (от случайного проглатывания детьми до случайного отравления).

Хроническое отравление салицилатами может проходить бессимптомно, поскольку не имеет специфических симптомов. Интоксикация салицилатами

средней степени тяжести, или салицилизм, обычно развивается только после повторного применения высоких доз.

Симптомы: головокружение, шум в ушах, глухота, потливость, тошнота, рвота, головная боль и угнетение сознания могут контролироваться путем снижения дозы. Шум в ушах может возникать при плазменной концентрации от 150 до 300 мкг/мл. Более тяжелые побочные эффекты возникают при концентрации > 300 мкг/мл. Основной особенностью острого отравления является тяжелое нарушение кислотно-щелочного баланса, которое может отличаться с возрастом и тяжестью интоксикации. Наиболее распространенным симптомом у детей является метаболический ацидоз. Тяжесть отравления нельзя оценить, учитывая только данные концентрации в плазме крови. Всасывание ацетилсалициловой кислоты может замедляться вследствие торможения опорожнения желудка, формирование конкрементов в желудке или в результате применения лекарственных средств, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Неотложная помощь при отравлении ацетилсалициловой кислотой определяется степенью тяжести, стадией и клиническими симптомами и соответствует стандартным методам оказания неотложной помощи при отравлениях. Первоочередные меры должны быть направлены на ускоренное выведение лекарственного средства, а также на восстановление электролитного и кислотно-щелочного баланса.

В результате комплексных патофизиологических эффектов отравления салицилатами могут возникнуть некоторые симптомы и лабораторные изменения.

Отравления легкой и средней степени тяжести: тахипноэ, гипервентиляция, дыхательный алкалоз, потливость, тошнота, рвота. Лабораторные данные: алкалоз, щелочная реакция мочи.

Тяжелое отравление: дыхательный алкалоз с компенсаторным метаболическим ацидозом, гиперпирексия, ощущение шума в ушах, глухота. Дыхательная система: от гипервентиляции, некардиогенного отека легких до остановки дыхания и асфиксии; лабораторные данные – алкалоз, щелочная реакция мочи. Сердечно-сосудистая система: от нарушений сердечного ритма, гипотензии к остановке сердца. Потеря жидкости и электролитов: дегидратация, олигурия, почечная недостаточность. Лабораторные данные – гипокалиемия, гипернатриемия, гипонатриемия, изменение функции почек, удлинение протромбинового времени, гипопротромбинемия. Нарушение обмена глюкозы, кетоз лабораторно проявляется в виде гипергликемии, гипогликемии (особенно у детей), повышение уровня кетоновых тел. Желудочно-кишечный тракт: желудочно-кишечные кровотечения. Изменения со стороны крови: от угнетения

функции тромбоцитов до коагулопатий.

Неврологические: токсическая энцефалопатия и угнетение ЦНС от вялости, угнетения сознания до комы и приступа судорог.

Симптомы передозировки, вызванные парацетамолом. Поражение печени возможно у взрослых, которые приняли 10 г и больше парацетамола, и у детей, которые приняли > 150 мг/кг массы тела.

У пациентов с факторами риска (длительное лечение карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином, примидоном, рифампицином, зверобоем или другими лекарственными средствами, ингибирующими ферменты печени; регулярный прием избыточных количеств этанола; глютатионовая кахексия (расстройства пищеварения, муковисцидоз, ВИЧ-инфекция, голод, кахексия) прием 5 г или более парацетамола может привести к поражению печени.

Симптоматика передозировки. На протяжении первых 24 часов наблюдаются: тошнота, рвота, потеря аппетита, анорексия, боль в животе, бледность кожи. На протяжении 12–48 часов могут проявиться: поражения печени, нарушения метаболизма глюкозы и метаболический ацидоз. При значительной передозировке нарушения со стороны печени могут повлечь энцефалопатию, кровоизлияния, гипогликемию, отек головного мозга, кому, летальный исход. Острая почечная недостаточность вместе с острым некрозом канальцев может проявляться сильной поясничной болью, гематурией, протеинурией и развиваться даже при отсутствии тяжелого поражения почек.

При длительном применении лекарственного средства в больших дозах со стороны органов кроветворения может развиваться апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Также сообщалось о развитии таких нарушений: повышенное потоотделение, сонливость, нарушение сознания, тахикардия, экстрасистолия, тремор, гиперрефлексия, судороги, сердечные аритмии, панкреатит, психомоторное возбуждение или угнетение центральной нервной системы. При приеме высоких доз со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (почечная колика, интерстициальный нефрит, капиллярный некроз); со стороны центральной нервной системы – головокружение, нарушение ориентации, психомоторное возбуждение.

Лечение. При передозировке необходима скорая медицинская помощь. Пациента следует немедленно доставить в больницу, даже если отсутствуют ранние симптомы передозировки. Симптомы могут быть ограничены тошнотой и рвотой или могут не отражать тяжести передозировки или риска поражения органов.

Концентрацию парацетамола в плазме крови следует измерять через 4 часа или позже после приема (более ранние концентрации являются недостоверными). Лечение следует начать с промывания желудка с последующим применением активированного угля (если чрезмерная доза была принята в пределах 1 часа) и симптоматической терапии. Специфический антидот при передозировке парацетамола – N-ацетилцистеин. При отсутствии рвоты применение метионина перорально или N-ацетилцистеина внутривенно является эффективным в течение 24 часов, но максимальный защитный эффект наступает при их применении в течение 8 часов после передозировки. Эффективность антидота резко снижается после этого времени. Необходимо также принять общеподдерживающие меры. При необходимости применять альфа-адреноблокаторы.

Симптомы передозировки, вызванные кофеином. Со стороны центральной и периферической нервной системы: повышенная раздражительность, нервозность, беспокойство, бессонница, головокружение, повышенная эмоциональная возбудимость, непроизвольные мышечные сокращения, судороги, ускоренное дыхание. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в желудке или животе. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, аритмия. Другие: приливы крови к лицу, частое мочеиспускание.

Лечение. Промывание желудка, в случае угнетения рвотного рефлекса назначают препараты ипекакуаны, активированный уголь, высокую очистительную клизму, коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитов плазмы крови, форсированный диурез, оксигенотерапию, гемодиализ в тяжелых случаях. Симптоматическая терапия. При судорогах применяют диазепам.

В первые часы острого отравления назначают ацетилцистеин, если возможно перорально – то в дозе 140 мг/кг, если перорально невозможно – то в дозе 150 мг/кг для первого внутривенного введения, потом дозу повышают до 300 мг/кг в сутки.

Побочные реакции

При применении лекарственного средства у отдельных больных могут наблюдаться побочные реакции, характерные для лекарственных средств ацетилсалициловой кислоты, парацетамола или кофеина.

Большинство из перечисленных ниже побочных реакций имеют четкий дозозависимый характер и проявляются по-разному в каждом отдельном случае.

Возможные побочные реакции:

	Часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Поодинокі от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Инфекции и инвазии			Фарингит
Со стороны органов зрения			Боль в глазах; нарушение зрения
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата		Ощущение шума/звона в ушах	
Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения			Носовое кровотечение; гиповентиляция легких; ринорея
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота; дискомфорт в области живота	Сухость во рту; диарея; рвота	Уменьшение аппетита; отрыжка; метеоризм; дисфагия; парестезия ротовой полости; гиперсекреция слюны
Со стороны нервной системы	Головокружение	Тремор; парестезия; головный біль; відчуття занепокоєння	Дисгевзия; нарушение внимания; амнезия; нарушение координации движений; гиперестезия; синусовая головная боль
Со стороны психики	Нервозность	Бессонница	Тревожность; эйфорическое настроение; напряженность

Со стороны сердечно-сосудистой системы		Аритмия	Гиперемия; расстройства со стороны периферических сосудов
Со стороны кожи и подкожной клетчатки			Гипергидроз; зуд; крапивница
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани			Ригидность опорно-двигательного аппарата; боль в области шеи; боль в области спины; мышечные спазмы
Общие нарушения		Повышенная утомляемость;	Общая слабость; дискомфорт в области грудной клетки
Лабораторные показатели		Увеличение частоты сердечных сокращений	

Данные о побочных реакциях, полученные в результате пост-маркетинговых наблюдений (частота неизвестна):

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: глухота, нарушение ориентации.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: ринит, заложенность носа, сухой кашель, диспноэ, одышка, бронхиальная астма, бронхоспазм у пациентов, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте и к другим НПВС.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспептические расстройства, включая тошноту, рвоту, дискомфорт и боль в эпигастрии, изжогу, абдоминальную боль, гастралгию; воспаление желудочно-кишечного тракта, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, которые могут в единичных случаях вызвать желудочно-кишечные кровотечения и перфорации с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями, язвы на слизистой оболочке ротовой полости.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксичность, повышение активности печеночных ферментов, как правило, без развития желтухи, гепатонекроз (дозозависимый эффект), транзиторная печеночная недостаточность с повышением уровня трансаминаз печени.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нефротоксичность, поражение почек с папиллярным некрозом, при приеме больших доз – почечная колика, интерстициальный нефрит.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, вплоть до гипогликемической комы.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, тремор, непроизвольные мышечные сокращения, психомоторное возбуждение и нарушение ориентации и внимания, бессонница, нарушение сна, нервозность, раздражительность, повышенная возбудимость, беспокойство, тревожность, общая слабость, парестезии.

Со стороны психики: чувство страха, тревожность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, аритмия.

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, сульфатгемоглобинемия и метгемоглобинемия (цианоз, одышка, боли в области сердца), гемолитическая анемия, синяки или кровотечения, при длительном применении в больших дозах – апластическая анемия, панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз. Из-за антиагрегантного действия на тромбоциты ацетилсалициловая кислота повышает риск развития кровотечений, снижения агрегации тромбоцитов, гипокоагуляции, геморрагического синдрома, пурпуры. Наблюдались такие кровотечения, как интраоперационные геморрагии, гематомы, кровотечения из органов мочеполовой системы, носовые кровотечения, кровотечения из десен, желудочно-кишечные кровотечения и мозговые геморрагии (особенно у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при одновременном применении антигемостатических средств), которые в единичных случаях угрожали жизни. Кровотечения могут привести к острой и хронической постгеморрагической анемии/железодефицитной анемии (вследствие так называемого скрытого микрокровоотечения) с соответствующими лабораторными проявлениями и клиническими симптомами, такими как астения, бледность кожного покрова, гипоперфузия.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая сыпь на коже и слизистых оболочках (в т. ч. генерализованная сыпь, эритематозная, пятнисто-уртикарная), крапивница, кожный зуд, отек, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилаксия, анафилактический шок, некардиогенный отек легких.

У пациентов с индивидуальной повышенной чувствительностью к салицилатам возможно развитие аллергических реакций кожи, включая такие симптомы, как гиперемия кожи, ощущение жара, сыпь, крапивница, отек, зуд, ангионевротический отек, ринит, заложенность носа. У больных бронхиальной астмой возможно увеличение частоты возникновения бронхоспазма; аллергических реакций от незначительной до умеренной степени, которые могут поражать кожу, дыхательные пути, пищеварительный тракт, сердечно-сосудистую систему и проявляться в виде сыпи, крапивницы, отека, зуда.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожный зуд, сыпь на коже и слизистых оболочках (обычно генерализованная сыпь, эритематозная, крапивница), ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Общие нарушения: общая слабость.

Также при применении лекарственных средств, содержащих аналогичные действующие вещества, были зафиксированы следующие побочные реакции (частота неизвестна): артериальная гипертензия, анемия, сульфатгемоглобинемия и метгемоглобинемия (цианоз, одышка, боли в области сердца), гемолитическая анемия, чувство страха, возбуждение, нарушение сна, воспаление пищеварительного тракта, гипогликемия вплоть до гипогликемической комы, гепатонекроз (дозозависимый эффект), гипоперфузия, некардиогенный отек легких.

В настоящее время нет данных, которые бы свидетельствовали, что степень проявления нежелательных явлений, возникающих после применения отдельно взятых действующих веществ этого лекарственного средства, увеличивается или их спектр расширяется при терапии комбинированным лекарственным средством, при условии, что его применяют согласно инструкции.

Повышенный риск возникновения геморрагических осложнений может сохраняться в течение 4–8 дней после последнего приема ацетилсалициловой кислоты. Очень редко наблюдались тяжелые геморрагические осложнения

(например, внутричерепное кровоизлияние), особенно у пациентов с нелеченой артериальной гипертензией и/или на фоне одновременной терапии антикоагулянтами. В отдельных случаях такие осложнения могут представлять угрозу для жизни пациента.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 6 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

Категория отпуска

Без рецепта.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.