

Склад

діючі речовини: acetylsalicylic acid; paracetamol; coffeine;

1 таблетка містить: ацетилсаліцилової кислоти 240 мг, парацетамолу 180 мг, кофеїну 30 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з кремуватим або рожевуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою.

Фармакотерапевтична група

Аналгетики та антипіретики. Ацетилсаліцилова кислота, комбінації без психолептиків. Код АТХ N02B A51.

Фармакодинаміка

Комбінований лікарський засіб.

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

Компоненти, що входять до складу лікарського засобу, посилюють ефект один одного.

Ацетилсаліцилова кислота має аналгезуючу, жарознижувальну та протизапальну дію, зменшує біль, особливо спричинений запальним процесом, а також помірно пригнічує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення, поліпшує мікроциркуляцію в осередку запалення.

Антипіретичний ефект ацетилсаліцилової кислоти реалізується через центральну нервову систему шляхом пригнічення синтезу PGF₂ 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.

Парацетамол має аналгетичну, жарознижувальну та слабку протизапальну дію, що пов'язано з його впливом на центр терморегуляції у гіпоталамусі та менш вираженою здатністю інгібувати синтез простагландинів у тканинах.

Кофеїн підвищує рефлекторну збудливість спинного мозку, збуджує дихальний та гемодинамічний центри, розширює кровоносні судини скелетних м'язів, головного мозку, серця, нирок, знижує агрегацію тромбоцитів; зменшує сонливість, відчуття втоми, підвищує розумову та фізичну працездатність. Кофеїн послаблює дію снодійних і наркотичних речовин, посилює дію аналгетиків і жарознижувальних засобів.

У цій комбінації кофеїн у малій дозі практично не чинить стимулюючої дії на центральну нервову систему, однак сприяє нормалізації тону судин мозку та прискоренню кровотоку.

Фармакокінетика

Ацетилсаліцилова кислота.

Всмоктується швидко і повністю після перорального вживання. Переважно гідролізується у шлунково-кишковому тракті, печінці та крові до саліцилату, який потім метаболізується головним чином у печінці.

Парацетамол.

Після прийому всмоктується у шлунково-кишковому тракті, пік концентрації парацетамолу у плазмі крові спостерігається через 30–120 хвилин. Парацетамол метаболізується у печінці та виводиться в основному з сечею у вигляді глюкуронідів та сульфат-кон'югатів. Менше 5 % виводиться у вигляді незміненого парацетамолу. Період напіввиведення становить 1–4 години. При звичайних терапевтичних концентраціях зв'язування з білками плазми незначне, але пропорційне до збільшення концентрацій.

Побічний гідроксильований метаболіт, що зазвичай утворюється у печінці у дуже малих кількостях та детоксикується переважно шляхом кон'югації з глютацією печінки, може акумулюватися при передозуванні парацетамолу та спричиняти пошкодження печінки.

Кофеїн.

Максимум концентрації кофеїну спостерігається між 5 та 90 хвилинами після прийому лікарського засобу Цитропак®-Дарниця натщесерце. Дані щодо його пресистемного метаболізму відсутні. У дорослих майже повністю підлягає метаболізму у печінці. Швидкість виведення у дорослих індивідуальна. Середній період напіввиведення з плазми крові становить 4,9 години з діапазоном 1,9–12,2 години. Кофеїн рівномірно розподіляється у всіх рідинах організму. Зв'язування з білками плазми крові становить у середньому 35 %.

Кофеїн майже повністю метаболізується шляхом окиснення, деметилювання та ацетилування і виводиться із сечею. Основними його метаболітами є 1-метилксантин, 7-метилксантин, 1,7-диметилксантин (параксантин). Серед супутніх метаболітів: 1-метилурацилова кислота та 5-ацетиламіно-6-форміламіно-3-метилурацил (AMFU).

Перехресної взаємодії трьох активних компонентів, а також збільшення ризику взаємодії з іншими лікарськими засобами при використанні активних компонентів у комбінації не відбувається. Завдяки поєднанню трьох активних речовин вміст кожної з них низький, тому, знижується і токсичність лікарського засобу.

Показання

Терапія слабого або помірного больового синдрому: при головному або зубному болю, при первинній дисменореї, мігрені, артралгії, невралгії, захворюваннях, що супроводжуються гіпертермією різної етіології (як жарознижувальний засіб).

Протипоказання

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу, гіперчутливість до інших похідних ксантинів (теофілін, теобромін), інших саліцилатів;
- наявність в анамнезі бронхіальної астми, кропив'янки або риніту, які спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів;
- ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту (у фазі загострення), шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, а також наявність шлункової виразки у минулому;
- захворювання крові: гемофілія, геморагічний діатез, гіпопротромбінемія, анемія, лейкопенія, підвищена схильність до кровотеч, тромбоз, тромбофлебіт, геморагічні хвороби;
- тяжка ниркова або печінкова недостатність, портальна гіпертензія, вроджена гіпербілірубінемія, синдром Жильбера;

- дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази;
- органічні захворювання серцево-судинної системи (зокрема виражений атеросклероз), порушення ритму, порушення серцевої провідності, пароксизмальна тахікардія, тяжка гіпертонічна хвороба, тяжкий перебіг ішемічної хвороби серця, гострий інфаркт міокарда, декомпенсована серцева недостатність, схильність до спазму судин;
- глаукома, гіпертиреоз, гострий панкреатит, гіпертрофія передміхурової залози, тяжкі форми цукрового діабету;
- застосування разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО, одночасне застосування з трициклічними антидепресантами або бета-блокаторами;
- алкоголізм, епілепсія, підвищена збудливість, порушення сну;
- комбіноване застосування з метотрексатом у дозуванні 15 мг на тиждень або більше;
- хірургічні втручання, що супроводжуються значною кровотечею;
- вік понад 60 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Можливі види взаємодій діючих речовин.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК)

Застосування ацетилсаліцилової кислоти у комбінації з засобами	Можливий наслідок
Ібупрофен	Одночасне застосування ібупрофену перешкоджає незворотному інгібуванню тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Лікування ібупрофеном пацієнтів, які мають ризик кардіоваскулярних захворювань, може обмежити кардіопротекторну дію ацетилсаліцилової кислоти.

Інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)	Є підвищений ризик виникнення виразок та кровотеч ШКТ внаслідок синергічних ефектів. Якщо пацієнти приймають АСК та кортикостероїди, особливо особи літнього віку, рекомендується розглянути доцільність призначення гастропротекторів. Системні глюкокортикостероїди знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування після закінчення лікування. Таким чином, застосування такої комбінації не рекомендується.
Кортикостероїди	Є підвищений ризик виникнення виразок та кровотеч ШКТ внаслідок синергічних ефектів. Якщо пацієнти приймають АСК та кортикостероїди, особливо особи літнього віку, рекомендується розглянути доцільність призначення гастропротекторів. Системні глюкокортикостероїди знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування після закінчення лікування. Таким чином, застосування такої комбінації не рекомендується.
Пероральні антикоагулянти (наприклад, похідні кумарину)	Ацетилсаліцилова кислота може посилювати антикоагулянтний ефект. Необхідно здійснювати клінічний та лабораторний контроль часу кровотечі та протромбінового часу. Таким чином, застосування такої комбінації не рекомендується.

Тромболітики	Є підвищений ризик геморагічних ускладнень. Зокрема, у пацієнтів з гострим інсультом не можна розпочинати терапію АСК протягом перших 24 годин після введення альтеплази. Таким чином, застосування такої комбінації не рекомендується.
Гепарин	Є підвищений ризик геморагічних ускладнень. Необхідно здійснювати клінічний та лабораторний контроль часу кровотечі. Таким чином, застосування такої комбінації не рекомендується.
Інгібітори агрегації тромбоцитів (тиклопідин, клопідогрель, цилостазол)	Є підвищений ризик геморагічних ускладнень. Необхідно здійснювати клінічний та лабораторний контроль часу кровотечі. Таким чином, застосування такої комбінації не рекомендується.
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС)	СИЗС при одночасному застосуванні з АСК можуть пригнічувати коагуляцію або порушувати функцію тромбоцитів, що призводить до геморагічних ускладнень взагалі і особливо до шлунково-кишкової кровотечі. Таким чином, слід уникати одночасного застосування цих засобів.
Дигоксин	При одночасному застосуванні концентрація дигоксину у плазмі крові підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.
Фенітоїн	На тлі прийому АСК сироваткові рівні фенітоїну збільшуються. Необхідно ретельно контролювати рівні фенітоїну у сироватці крові.

Вальпроат	Ацетилсаліцилова кислота пригнічує метаболізм вальпроату, а тому його токсичність може збільшуватися. Необхідно ретельно контролювати рівні вальпроату у сироватці крові.
Антагоністи альдостерону (спіронолактон, канреноат)	Ацетилсаліцилова кислота може зменшувати їхню активність внаслідок інгібування екскреції натрію з сечею. Необхідно ретельно контролювати артеріальний тиск.
Петльові діуретики (наприклад, фуросемід)	Ацетилсаліцилова кислота може зменшувати їхню активність внаслідок конкуренції та інгібування простагландинів сечі. НПЗЗ можуть спричиняти гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з дегідратацією. При застосуванні діуретиків одночасно з АСК необхідно вжити заходів для забезпечення належної гідратації пацієнта та контролювати показники функції нирок та артеріального тиску, особливо на початку терапії діуретиками.
Антигіпертензивні засоби (інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів)	Ацетилсаліцилова кислота може зменшувати їхню активність внаслідок конкуренції та інгібування простагландинів сечі. Застосування такої комбінації може призвести до виникнення гострої ниркової недостатності у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з дегідратацією. На початку терапії рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск та показники функції нирок, а також забезпечити належну гідратацію пацієнта. У разі одночасного застосування з верапамілом також необхідно контролювати час кровотечі.

Урикозуричні засоби (наприклад, пробенецид, сульфінпіразон)	Ацетилсаліцилова кислота може зменшувати їх активність внаслідок інгібування канальцевої резорбції, що призводить до високих рівнів АСК та сечової кислоти у плазмі крові.
Метотрексат ≤ 15 мг/тиждень	Застосування метотрексату в дозах 15 мг/тиждень і більше підвищує гематологічну токсичність метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми крові). Тому одночасне застосування НПЗЗ протипоказане для пацієнтів, які отримують метотрексат у високих дозах. Ризик виникнення лікарських взаємодій між метотрексатом та НПЗЗ слід брати до уваги також і при лікуванні пацієнтів, які приймають метотрексат у низьких дозах, особливо пацієнтів із порушеннями функції нирок. Якщо комбінована терапія є необхідною, слід проводити повний аналіз крові, контролювати показники функції печінки та нирок, особливо протягом перших днів такої терапії.
Похідні сульфонілсечовини та інсулін	Є підвищений ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Слід уникати застосування такої комбінації.
Алкоголь	Є підвищений ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі. Слід уникати застосування такої комбінації.

Парацетамол

Застосування парацетамолу у комбінації з засобами	Можливий наслідок
---	-------------------

Індуктори ферментів печінки або речовини з потенційною гепатотоксичністю (наприклад, алкоголь, рифампіцин, ізоніазид, снодійні та протиепілептичні засоби, у тому числі фенобарбітал, фенітоїн та карбамазепін, саліциламід та інші стимулятори мітосомального окислювання)	Підвищення токсичності парацетамолу, що може призвести до ураження печінки, навіть при застосуванні доз парацетамолу, не шкідливих за інших обставин. У зв'язку з цим необхідно контролювати показники функції печінки. Одночасне застосування не рекомендується.
Хлорамфенікол	Під впливом парацетамолу час виведення хлорамфеніколу збільшується у 5 разів. На тлі терапії парацетамолом підвищується ризик збільшення концентрацій хлорамфеніколу у плазмі крові. Одночасне застосування не рекомендується.
Зидовудин	На тлі терапії парацетамолом підвищується ризик розвитку нейтропенії, тому слід контролювати показники кровотворної системи. Одночасне застосування не рекомендується, за винятком випадків, коли таке застосування здійснюється під наглядом лікаря.
Пробенецид	Пробенецид зменшує кліренс парацетамолу, тому при одночасному застосуванні з цим засобом дозу парацетамолу необхідно зменшити. Одночасне застосування не рекомендується.
Пероральні антикоагулянти	На тлі багатократного застосування парацетамолу протягом більше 1 тижня посилюються антикоагулянтні ефекти. Нерегулярне застосування парацетамолу не впливає суттєво на коагуляцію.

Пропантелін або інші засоби, що призводять до уповільнення евакуації вмісту шлунка	Ці засоби спричиняють уповільнення абсорбції парацетамолу. Протибольовий ефект може наставати із запізненням та бути менш вираженим.
Метоклопрамід або інші засоби, що призводять до прискорення евакуації вмісту шлунка	Ці діючі речовини спричиняють пришвидшення абсорбції парацетамолу, збільшуючи його ефективність та прискорюючи настання знеболювального ефекту.
Холестирамін	Холестирамін спричиняє зменшення абсорбції парацетамолу, тому, якщо потрібно досягти максимального знеболювального ефекту, приймати холестирамін слід не раніше ніж через 1 годину після прийому парацетамолу.

Кофеїн

Застосування кофеїну у комбінації з засобами	Можливий наслідок
Інгібітори MAO	При комбінованому застосуванні з кофеїном можливе небезпечне підвищення артеріального тиску, тому така комбінація протипоказана.
Снодійні засоби (наприклад, бензодіазепіни, барбітурати, антигістамінні препарати)	При одночасному застосуванні снодійний ефект може зменшуватися або протисудомна дія барбітуратів може пригнічуватися. Тому одночасне застосування не рекомендується. Якщо одночасне застосування цих лікарських засобів є необхідним, можливо, більш корисним буде прийом такої комбінації вранці.

Препарати літію	Кофеїн знижує концентрацію літію у крові. Після відміни кофеїну рівень літію у сироватці крові підвищується, оскільки кофеїн може збільшувати нирковий кліренс літію. У зв'язку з цим при відміні кофеїну може бути необхідним зменшення дози літію. Тому одночасне застосування не рекомендується.
Дисульфірам	Пацієнтам з алкогольною залежністю, які отримують терапію від цієї залежності дисульфірамом, слід рекомендувати уникати застосування кофеїну, щоб запобігти посиленню синдрому алкогольної абстиненції через індуковане кофеїном кардіоваскулярне та церебральне збудження.
Речовини типу ефедрину	Застосування такої комбінації збільшує ризик розвитку залежності. Таким чином, одночасне застосування не рекомендується.
Симпатоміметики або левотироксин	При застосуванні такої комбінації тахікардична дія може бути більш вираженою внаслідок синергічних ефектів. Тому одночасне застосування не рекомендується.
Теофілін	При одночасному застосуванні екскреція теофіліну може зменшуватися.
Антибактеріальні засоби хінолонового ряду (ципрофлоксацин, еноксацин та піпемідова кислота), тербінафін, циметидин, флувоксамін та пероральні контрацептиви	Збільшення періоду напіввиведення кофеїну внаслідок інгібування шляху метаболізму з участю цитохрому печінки P450. У зв'язку з цим пацієнти з порушеннями функції печінки, серцевими аритміями або латентною епілепсією мають уникати прийому кофеїну.
Нікотин, фенітоїн та фенілпропаноламін	Ці речовини збільшують період напіввиведення кофеїну.

Клозапін	При застосуванні кофеїну збільшуються сироваткові рівні клозапіну – вірогідно, внаслідок взаємодії, опосередкованої як фармакокінетичними, так і фармакодинамічними механізмами. Необхідно контролювати рівні клозапіну у сироватці крові. Таким чином, одночасне застосування не рекомендується.
Аналгетики-антипіретики	Підвищення їхнього ефекту (покрощує біодоступність).
Ерготамін	При одночасному застосуванні кофеїну з ерготаміном покращується всмоктування ерготаміну зі шлунково-кишкового тракту.
Похідні ксантину, альфа- та бета-адреноміметиків, психостимулювальних засобів	Потенціює ефекти похідних ксантину, альфа- та бета-адреноміметиків, психостимулювальних засобів.

Вплив на результати лабораторних досліджень:

- Застосування високих доз ацетилсаліцилової кислоти може впливати на результати кількох клінічно-хімічних лабораторних аналізів.
- Застосування парацетамолу може впливати на результати визначення вмісту сечової кислоти, якщо аналіз проводити методом з використанням реактиву фосфорновольфрамкової кислоти, та на результати визначення глікемії, якщо аналіз проводити методом з використанням глюкозооксидази/пероксидази.
- Кофеїн може нівелювати дію дипіридамолу на кровоток у міокарді і таким чином впливати на результати цього тесту. Рекомендується призупинити застосування кофеїну за 8–12 годин до початку цього тесту.

Особливості застосування

Щодо парацетамолу: перед застосуванням лікарського засобу необхідно порадитися з лікарем, якщо пацієнт застосовує варфарин чи подібні лікарські засоби, які мають антикоагулянтний ефект, а також при захворюваннях печінки або нирок.

Ризик передозування найбільший у пацієнтів із нециротичним алкогольним захворюванням печінки. Лікарський засіб може вплинути на результати лабораторних досліджень щодо вмісту в крові глюкози та сечової кислоти.

Пацієнтам, які приймають аналгетики кожен день при артритах легкої форми, необхідно проконсультуватися з лікарем. У пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як сепсис, які супроводжуються зниженням рівня глутатіону, при прийомі парацетамолу підвищується ризик виникнення метаболічного ацидозу. Симптомами метаболічного ацидозу є глибоке, прискорене чи утруднене дихання, нудота, блювання, втрата апетиту. Слід негайно звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

У процесі лікування препаратом не рекомендується вживати надмірну кількість напоїв, що містять кофеїн (таких як кава, чай). Це може призвести до проблем зі сном, тремору, неприємного відчуття за грудниною через серцебиття.

Не перевищувати зазначених доз.

Не застосовувати лікарський засіб з іншими засобами, що містять парацетамол.

Якщо симптоми не зникають, необхідно звернутися до лікаря.

Якщо головний біль стає постійним, слід звернутися до лікаря.

Щодо ацетилсаліцилової кислоти: хворим з порушенням функції нирок або хворим з порушеннями серцево-судинного кровообігу застосовувати з обережністю (наприклад, патологія судин нирки, застійна серцева недостатність, гіповолемія, обширні операції, сепсис або сильні кровотечі), оскільки ацетилсаліцилова кислота може також збільшити ризик порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності.

Ібупрофен може зменшити інгібіторний ефект ацетилсаліцилової кислоти щодо агрегації тромбоцитів. У разі застосування лікарського засобу перед початком прийому ібупрофену як знеболювального засобу пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем.

Не слід застосовувати лікарські засоби, 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, є 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.

Зберігати лікарський засіб поза полем зору дітей та у недоступному для дітей місці.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

При застосуванні високих доз лікарського засобу слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами через можливість побічних реакцій з боку центральної нервової системи (запаморочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації і уваги).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Лікарський засіб не застосовувати у період вагітності.

Ацетилсаліцилова кислота має тератогенний вплив; при застосуванні у період вагітності у I триместрі призводить до вади розвитку – розщеплення верхнього піднебіння; у III триместрі – до гальмування пологової діяльності (інгібування синтезу простагландинів), закриття артеріальної протоки у плода, що спричиняє гіперплазію легеневих судин і гіпертензію у судинах малого кола кровообігу; порушення функції нирок з можливим наступним розвитком ниркової недостатності з олігогідроамніозом; можливість подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може виникнути навіть після застосування дуже низьких доз.

Кофеїн підвищує ризик спонтанного викидня.

На період лікування слід припинити годування груддю. Лікарський засіб проникає у грудне молоко, що підвищує ризик виникнення кровотеч у дітей внаслідок порушення функції тромбоцитів.

Спосіб застосування та дози

Цитропак®-Дарниця призначати по 1 таблетці 2–3 рази на добу, після їди. Максимальна добова доза – 6 таблеток (по 2 таблетки 3 рази на добу). Таблетки Цитропак®-Дарниця не слід приймати більше 5 днів як знеболювальний засіб і більше 3 днів – як жарознижувальний засіб.

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

Кожну дозу лікарського засобу запивати повною склянкою води.

Пацієнтам з печінковою або нирковою недостатністю слід враховувати, що, хоча вплив захворювань печінки та нирок на фармакокінетику лікарського засобу Цитропак®-Дарниця не вивчали, з огляду на механізм дії ацетилсаліцилової

кислоти та парацетамолу, розлади печінки та нирок можуть посилитися. З цієї причини Цитропак®-Дарниця протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою або нирковою недостатністю і його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою або нирковою недостатністю легкого чи середнього ступеня тяжкості.

Діти

Дітям віком до 16 років протипоказане застосування лікарського засобу без наявності особливих показань (хвороба Кавасакі).

Передозування

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

Оскільки Цитропак®-Дарниця є комбінованим лікарським засобом, передозування його варто розглядати щодо кожної діючої речовини, яка входить до його складу.

Ацетилсаліцилова кислота.

Отруєння саліцилатами зазвичай спостерігається при концентрації у плазмі крові > 350 мг/л (2,5 ммоль/л). Більшість летальних наслідків спостерігалось при концентрації ацетилсаліцилової кислоти в плазмі крові > 700 мг/л (5,1 ммоль/л). Одноразове застосування у дозі < 100 мг/кг маси тіла скоріш за все не спричинить серйозного отруєння.

Симптоматика передозування. Дуже часто спостерігається розвиток таких побічних реакцій, як нудота, блювання, дегідратація, відчуття шуму/дзвону у вухах, запаморочення, глухота, підвищена пітливість, відчуття жару у кінцівках, прискорене серцебиття, екстрасистолія та гіпервентиляція, порушення кислотно-лужного балансу крові. Поєднання респіраторного алкалозу та метаболічного ацидозу з нормальним або підвищеним рівнем рН артеріальної крові спостерігається у дорослих та дітей. Ацидоз може сприяти підвищенню транспортування саліцилатів через гематоенцефалічний бар'єр.

Рідше спостерігається розвиток таких побічних реакцій як блювання з домішками крові, гіперпірексія, гіпоглікемія, гіпокаліємія, тромбоцитопенія, підвищення протромбінового часу, внутрішньосудинна коагуляція, ниркова недостатність, набряк легенів некардіального генезу. Також можливий розвиток побічних реакцій з боку центральної нервової системи: дезорієнтація,

психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи, сонливість, порушення свідомості, запаморочення, тремор, гіперрефлексія, судоми та кома.

Симптоми передозування, спричинені 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 (від випадкового проковтування дітьми до випадкового отруєння).

Хронічне отруєння саліцилатами може проходити безсимптомно, оскільки 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, пітливість, нудота, блювання, головний біль та пригнічення свідомості можуть контролюватись шляхом зниження дози. Шум у вухах може виникати при плазмовій концентрації від 150 до 300 мкг/мл. Тяжчі побічні ефекти виникають при концентрації > 300 мкг/мл. Основною особливістю гострого отруєння є тяжке порушення кислотно-лужного балансу, яке може відрізнятися з віком та тяжкістю інтоксикації. Найбільш розповсюдженим симптомом у дітей є метаболічний ацидоз. Тяжкість отруєння не можна оцінити, використовуючи лише дані концентрації у плазмі крові. Всмоктування ацетилсаліцилової кислоти може сповільнюватись внаслідок гальмування спорожнення шлунка, формування конкрементів у шлунку або внаслідок застосування лікарських засобів, вкритих кишковорозчинною 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, пітливість, нудота, блювання. Лабораторні дані: алкалоз, лужна реакція сечі.

Тяжке отруєння: дихальний алкалоз з 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, гіпотензії до зупинки серця. Втрата рідини та електролітів: дегідратація, олігурія, ниркова недостатність. Лабораторні дані – гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, зміна функції нирок, подовження протромбінового часу, гіпопротромбінемія. Порушення обміну глюкози, кетоз лабораторно проявляється у вигляді гіперглікемії, гіпоглікемії (особливо у дітей), підвищення рівня кетонових тіл. Шлунково-кишковий тракт: шлунково-кишкові кровотечі. Зміни з боку крові: від пригнічення функції тромбоцитів до коагулопатій.

Неврологічні: токсична енцефалопатія та пригнічення ЦНС від млявості, пригнічення свідомості до коми та нападу судом.

Симптоми передозування, спричинені парацетамолом. Ураження печінки можливе у дорослих, які застосовували 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли > 150 мг/кг маси тіла.

У пацієнтів з факторами ризику (тривале лікування карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном, примідоном, рифампіцином, звіробоем чи іншими лікарськими засобами, що індукують ферменти печінки; регулярний прийом надмірних кількостей етанолу; глутатіонова кахексія (розлади травлення, муковісцидоз, ВІЛ-інфекція, голод, кахексія) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.

Симптоматика передозування. Протягом перших 24 годин спостерігаються: нудота, блювання, втрата апетиту, анорексія, біль у животі, блідість шкіри. Впродовж 12–48 годин можуть проявитися: ураження печінки, порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При значному передозуванні порушення з боку печінки можуть спричинити енцефалопатію, крововиливи, гіпоглікемію, набряк головного мозку, кому, летальний наслідок. Гостра ниркова недостатність разом із гострим некрозом канальців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією і розвинути навіть у разі відсутності тяжкого ураження нирок.

При тривалому застосуванні лікарського засобу у великих дозах з боку органів кровотворення може розвинути: апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Також повідомлялося про розвиток таких порушень: підвищене потовиділення, сонливість, порушення свідомості, тахікардія, екстрасистолія, тремор,

гіперрефлексія, судоми, серцеві аритмії, панкреатит, психомоторне збудження або пригнічення центральної нервової системи. При прийомі великих доз з боку сечовидільної системи: нефротоксичність (ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, капілярний некроз); з боку центральної нервової системи – запаморочення, порушення орієнтації, психомоторне збудження.

Лікування. При передозуванні необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням або можуть не відображати тяжкості передозування чи ризику ураження органів. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними). Лікування слід розпочати з промивання шлунка із подальшим застосуванням активованого вугілля (якщо надмірна доза була прийнята у межах 1 години) та симптоматичної терапії. Специфічний антидот при передозуванні парацетамолу – N-ацетилцистеїн. При відсутності блювання застосування метіоніну перорально або N-ацетилцистеїну внутрішньовенно є ефективним протягом 24 годин, але максимальний захисний ефект настає при їх застосуванні протягом 8 годин після передозування. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. Необхідно також вжити загальнопідтримуючих заходів. При необхідності застосовувати альфа-адреноблокатори.

Симптоми передозування, спричинені кофеїном. З боку центральної та периферичної нервової системи: підвищена дратівливість, нервозність, неспокій, безсоння, запаморочення, підвищена емоційна збудливість, мимовільні м'язові скорочення, судоми, прискорене дихання. З боку шлунково-кишкового тракту: біль у шлунку або животі. З боку серцево-судинної системи: тахікардія, аритмія. Інші: припливи крові до обличчя, часте сечовипускання.

Лікування. Промивання шлунка, у разі пригнічення блювотного рефлексу призначають препарати іпекакуани, активоване вугілля, високу очищувальну клізму, корекцію кислотно-лужної рівноваги, електролітів плазми, форсований діурез, оксигенотерапію, гемодіаліз у тяжких випадках. Симптоматична терапія. При судамах застосовують діазепам.

У перші години гострого отруєння призначають ацетилцистеїн, якщо можливо перорально – то у дозі 140 мг/кг, якщо перорально неможливо – то у дозі 150 мг/кг для першого внутрішньовенного введення, потім дозу підвищують до 300 мг/кг на добу.

Побічні реакції

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

Більшість із перерахованих нижче побічних реакцій мають чіткий дозозалежний характер та проявляються по-різному у кожному окремому випадку.

Можливі побічні реакції:

	Часто від $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Поодинокі від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Інфекції та інвазії			Фарингіт
З боку органів зору			Біль в очах; порушення зору
З боку органів слуху та вестибулярного апарату		Відчуття шуму/дзвону у вухах	
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння			Носова кровотеча; гіповентиляція легень; ринорея
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота; дискомфорт у ділянці живота	Сухість у роті; діарея; блювання	Зменшення апетиту; відрижка; метеоризм; дисфагія; парестезія ротової порожнини; гіперсекреція слини

З боку нервової системи	Запаморочення	Тремор; парестезія; головний біль; відчуття занепокоєння	Дисгевзія; порушення уваги; амнезія; порушення координації рухів; гіперестезія; синусовий головний біль
З боку психіки	Нервозність	Безсоння	Тривожність; ейфоричний настрій; напруженість
З боку серцево-судинної системи		Аритмія	Гіперемія; розлади з боку периферичних судин
З боку шкіри та підшкірної клітковини			Гіпергідроз; свербіж; кропив'янка
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини			Ригідність опорно-рухового апарату; біль у ділянці шиї; біль у ділянці спини; м'язові спазми
Загальні розлади		Підвищена втомлюваність;	Загальна слабкість; дискомфорт у ділянці грудної клітини
Лабораторні показники		Збільшення частоти серцевих скорочень	

Дані про побічні ефекти, отримані у результаті постмаркетингових спостережень (частота невідома):

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: глухота, порушення орієнтації.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: риніт, закладеність носа, сухий кашель, диспное, задишка, бронхіальна астма, бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших НПЗЗ.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспептичні розлади, включаючи нудоту, блювання, дискомфорт та біль в епігастрії, печію, абдомінальний біль, гастралгію; запалення шлунково-кишкового тракту, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, які можуть у поодиноких випадках спричинити шлунково-кишкові кровотечі та перфорації з відповідними лабораторними та клінічними проявами, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність, підвищення активності печінкових ферментів, як правило, без розвитку жовтяниці, гепатонекроз (дозозалежний ефект), транзиторна печінкова недостатність із підвищенням рівня трансаміназ печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи: нефротоксичність, ураження нирок з папілярним некрозом, при застосуванні великих доз – ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит.

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

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, тремор, мимовільні м'язові скорочення, психомоторне збудження і порушення орієнтації та уваги, безсоння, порушення сну, нервозність, дратівливість, підвищена збудливість, занепокоєність, тривожність, загальна слабкість, парестезії.

З боку психіки: відчуття страху, тривожність.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, аритмія.

З боку крові та лімфатичної системи: анемія, сульфатгемоглобінемія і метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, болі у ділянці серця), гемолітична анемія, синці чи кровотечі, при тривалому застосуванні у великих дозах – апластична анемія, панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз. Через антиагрегантну дію на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота підвищує ризик розвитку кровотеч, зниження агрегації тромбоцитів, гіпокоагуляції, геморагічного синдрому, пурпури. Спостерігалися такі кровотечі, як інтраопераційні геморагії, гематоми, кровотечі з органів сечостатевої системи, носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі та мозкові геморагії (особливо у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або при одночасному застосуванні антигемостатичних засобів), які у поодиноких випадках загрожували життю. Кровотечі можуть призвести до гострої та хронічної постгеморагічної анемії/залізодефіцитної анемії (внаслідок

так званої прихованої мікрокровотечі) з відповідними лабораторними проявами і клінічними симптомами, такими як астенія, блідість шкірного покриву, гіпоперфузія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи висипання на шкірі та слизових оболонках (у т. ч. генералізоване висипання, еритематозне, плямисто-уртикарне), кропив'янка, шкірний свербіж, набряк, ангіоневротичний набряк, мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), анафілаксія, анафілактичний шок, некардіогенний набряк легенів.

У пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю до саліцилатів можливий розвиток алергічних реакцій шкіри, включаючи такі симптоми, як гіперемія шкіри, відчуття жару, висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, ангіоневротичний набряк, риніт, закладеність носа. У хворих на бронхіальну астму можливе збільшення частоти виникнення бронхоспазму; алергічних реакцій від незначного до помірного ступеня, які можуть вражати шкіру, дихальні шляхи, травний тракт, кардіоваскулярну систему і проявлятися у вигляді висипів, кропив'янки, набряку, свербіжу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірний свербіж, висип на шкірі і слизових оболонках (зазвичай генералізований висип, еритематозний, кропив'янка), ангіоневротичний набряк, мультиформна ексудативна еритема (у т. ч. синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла).

Загальні розлади: загальна слабкість.

Також при застосуванні лікарських засобів, що містять аналогічні діючі речовини, були зафіксовані такі побічні реакції (частота невідома): артеріальна гіпертензія, анемія, сульфатгемоглобінемія і метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, болі у ділянці серця), гемолітична анемія, відчуття страху, збудження, порушення сну, запалення травного тракту, гіпоглікемія аж до гіпоглікемічної коми, гепатонекроз (дозозалежний ефект), гіпоперфузія, некардіогенний набряк легенів.

На сьогодні немає даних, які б свідчили, що ступінь прояву небажаних явищ, що виникають після застосування окремо взятих діючих речовин цього лікарського засобу, збільшується або їхній спектр розширюється при терапії комбінованим лікарським засобом, за умови, що його застосовують згідно з інструкцією.

Підвищений ризик виникнення геморагічних ускладнень може зберігатися протягом 4–8 днів після останнього прийому ацетилсаліцилової кислоти. Дуже рідко спостерігалися тяжкі геморагічні ускладнення (наприклад, внутрішньочерепний крововилив), особливо у пацієнтів з нелікованою артеріальною гіпертензією та/або на тлі одночасної терапії антикоагулянтами. В окремих випадках такі ускладнення можуть становити загрозу для життя пацієнта.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску

Без рецепта.

Виробник

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).