ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ЦИТРАМОН П ФОРТЕ

Регистрационный номер: ЛП-003774
Торговое наименование: Цитрамон П Форте
Группировочное наименование: Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол
Лекарственная форма: таблетки
Состав:
1 таблетка содержит:
Активные вещества: ацетилсалициловая кислота – 320,0 мг; кофеин – 40,0 мг; парацетамол – 240,0 мг;
Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 20,0 мг; кроскармеллоза натрия – 36,0 мг; повидон-К25 – 20,0 мг; магния стеарат – 7,0 мг; лимонной кислоты моногидрат – 7,0 мг.
Описание: круглые таблетки белого или почти белого цвета, плоские, цилиндрические, с риской с одной стороны и фасками с двух сторон, с характерным запахом. Допускается незначительная мраморность.
Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее средство комбинированное (нестероидное противовоспалительное средство+психостимулирующее средство+ анальгезирующее ненаркотическое средство)
Код АТХ: N02BA71
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика
Комбинированный лекарственный препарат, содержащий ацетилсалициловую кислоту, кофеин и парацетамол.
Ацетилсалициловая кислота обладает жаропонижающим и противовоспалительным действием, ослабляет боль, особенно вызванную воспалительным процессом, а также угнетает агрегацию тромбоцитов и тромбообразование, улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления.
Кофеин повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, расширяет кровеносные сосуды скелетных мышц, головного мозга, сердца, почек, снижает агрегацию тромбоцитов; уменьшает сонливость, чувство усталости, повышает умственную и физическую работоспособность. В данной комбинации кофеин в малой дозе практически не оказывает стимулирующего действия на центральную нервную систему, однако повышает тонус сосудов головного мозга и способствует ускорению кровотока.
Парацетамол обладает анальгезирующим, жаропонижающим и крайне слабым противовоспалительным действием, что связано с его влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе и слабовыраженной способностью ингибировать синтез простагландинов (Pg) в периферических тканях.
Фармакокинетика
Ацетилсалициловая кислота
При приеме внутрь абсорбция полная. Во время абсорбции подвергается пресистемной элиминации в стенке кишечника и системной - в печени (деацетилируется). Быстро гидролизуется холинэстеразами и альбуминэстеразой, поэтому период полувыведения - не более 15-20 мин.
В организме циркулирует (на 75-90% в связи с альбумином) и распределяется в тканях в виде аниона салициловой кислоты. Время достижения максимальной концентрации - 2 ч.
Метаболизируется преимущественно в печени с образованием 4 метаболитов, обнаруживаемых во многих тканях и моче.
Выводится преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в виде салицилата (60 %) и его метаболитов. Выведение неизмененного салицилата зависит от pH мочи (при подщелачивании мочи возрастает ионизирование салицилатов, ухудшается их реабсорбция и значительно увеличивается выведение). Скорость выведения зависит от дозы: при приеме небольших доз период полувыведения - 2-3 ч, с увеличением дозы может возрастать до 15 - 30 ч. У новорожденных элиминация салицилатов осуществляется значительно медленнее, чем у взрослых.
Кофеин
При приеме внутрь абсорбция хорошая, происходит на всем протяжении кишечника. Всасывание происходит в основном за счет липофильности, а не водорастворимости. Время достижения максимальной концентрации - 50-75 мин после приема внутрь, максимальная концентрация 1,6-1,8 мг/л. Быстро распределяется во всех органах и тканях организма; легко проникает через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Объем распределения у взрослых - 0,4 - 0,6 л/кг, у новорожденных - 0,78 - 0,92 л/кг. Связь с белками крови (альбуминами) - 25-36 %. Более 90% подвергается метаболизму в печени, у детей первых лет жизни до - 10-15 %. У взрослых около 80 % дозы кофеина метаболизируется в параксантин, около 10 % - в теобромин и около 4 % - в теофиллин. Эти соединения впоследствии деметилируются в монометилксантины, а затем в метилированные мочевые кислоты. Период полувыведения у взрослых - 3,9 - 5,3 ч (иногда - до 10 ч). Выведение кофеина и его метаболитов осуществляется почками (в неизменном виде у взрослых выводится 1-2 %).
Парацетамол
Абсорбция высокая, время достижения максимальной концентрации - 0,5 - 2 ч; максимальная концентрация - 5-20 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 15 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Менее 1 % от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко. Терапевтическая эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10-15 мг/кг.
Метаболизируется в печени (90-95%): 80% вступает в реакции конъюгации с образованием неактивных глюкуронидов и сульфатов; 17% подвергается гидроксилированию с образованием 8 активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных метаболитов. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвуют изоферменты CYP2E1, CYP1A2 и в меньшей степени изофермент CYP3A4. Период полувыведения - 1-4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, менее 5% в неизменном виде. У пожилых больных снижается клиренс препарата и увеличивается период полувыведения.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Болевой синдром слабой и умеренной выраженности (различного генеза): головная боль, мигрень, зубная боль, невралгия, миалгия, артралгия, альгодисменорея.
Лихорадочный синдром: при острых респираторных заболеваниях, гриппе.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Гиперчувствительность к основным или вспомогательным компонентам препарата;
эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения), желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, пептическая язва в анамнезе;
полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в т.ч. в анамнезе);
гемофилия и другие нарушения свертывания крови;
геморрагический диатез, гипопротромбинемия;
авитаминоз К;
портальная гипертензия;
тяжелая почечная или печеночная недостаточность;
хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA;
артериальная гипертензия III степени;
беременность и период грудного вскармливания;
глаукома;
дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
повышенная нервная возбудимость, нарушение сна;
хирургические вмешательства, сопровождающиеся обильным кровотечением;
детский возраст до 15 лет в качестве обезболивающего средства, при лихорадочном синдроме — до 18 лет;
одновременный прием метотрексата в дозе более 15 мг/нед.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
Почечная или печеночная недостаточность легкой и средней степени, пожилой возраст, подагра, алкоголизм, эпилепсия и склонность к судорожным припадкам, хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса по NYHA, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, одновременный прием метотрексата в дозе менее 15 мг/нед, сопутствующая терапия антикоагулянтами, пожилой возраст, одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, антиагрегантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Взрослые
Внутрь (во время или после еды, запивая достаточным количеством воды при приеме каждой дозы).
При головной боли рекомендуемая доза 1–2 таблетки, в случае сильной головной боли следующий прием через 4–6 ч.
При мигрени рекомендуемая доза 2 таблетки при появлении симптомов, при необходимости повторный прием через 4–6 ч. Для лечения головной боли и мигрени препарат применяют не более 4 дней.
При болевом синдроме — 1–2 таблетки; средняя суточная доза — 3–4 таблетки, максимальная суточная доза — 6 таблеток. Препарат не следует принимать более 5 дней в качестве анальгезирующего средства и более 3 дней — в качестве жаропонижающего.
Пожилые (старше 65 лет)
У пожилых пациентов, особенно при низкой массе тела, следует соблюдать осторожность.
Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью
Влияние нарушения функции печени или почек на фармакокинетику препарата не изучалось. Учитывая механизм действия ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, их применение может усугубить почечную или печеночную недостаточность. В связи с этим препарат противопоказан у пациентов с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»), а при печеночной и почечной недостаточности легкой и средней степени его следует применять с осторожностью.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Многие из перечисленных нежелательных реакций носят четкий дозозависимый характер и варьируют от пациента к пациенту.
Частота нежелательных лекарственных реакций классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

Системно-органные классы по MedDRA	Часто ≥1/100 до <1/10	Нечасто ≥1/1000 до <1/100	Редко ≥1/10 000 до <1/1000
Инфекции и инвазии			Фарингит
Нарушения метаболизма и питания			Снижение аппетита
Психические расстройства	Нервозность	Бессонница	Тревога, эйфорическое настроение, внутреннее напряжение
Со стороны нервной системы	Головокружение	Тремор, парестезии, головная боль	Расстройство вкуса, расстройство внимания, амнезия, нарушение координации движения, гиперестезия, боль в области околоносовых пазух
Со стороны органа зрения			Нарушение зрения
Со стороны органа слуха		Шум в ушах	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		Аритмия	
Со стороны сосудов			Гиперемия, нарушения периферического кровообращения
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Носовые кровотечения, гиповентиляция, ринорея
Со стороны пищеварительной системы	Тошнота, дискомфорт в животе	Сухость во рту, диарея, рвота	Отрыжка, метеоризм, дисфагия, парестезии в области рта, повышенное слюноотделение
Со стороны кожи и подкожных тканей			Гипергидроз, зуд, крапивница
Со стороны опорно-двигательного аппарата			Мышечно-скелетная скованность, боль в шее, боль в спине, мышечные спазмы
Общие расстройства		Утомление, повышенная возбудимость	Астения, тяжесть в груди
Прочие		Увеличение частоты сердечных сокращений	

Данные пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	
Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность
Психические расстройства	Беспокойство
Со стороны нервной системы	Мигрень, сонливость
Со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема, сыпь, ангионевротический отек, мультиформная эритема
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Ощущение сердцебиения
Со стороны сосудов	Снижение артериального давления
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, бронхоспазм
Со стороны пищеварительной системы	Боль в эпигастрии, диспепсия, боль в животе, желудочно-кишечное кровотечение (в том числе из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, кровотечение из желудка, из язвы желудка, из язвы двенадцатиперстной кишки, из прямой кишки), эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (включая язву желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, пептическую язву)
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность
Общие нарушения	Недомогание, чувство дискомфорта

Данные об усилении или расширении спектра нежелательных явлений отдельных компонентов при применении их в составе комбинации в соответствии с инструкцией по применению отсутствуют.
Повышение риска кровотечений после приема ацетилсалициловой кислоты сохраняется в течение 4–8 дней. Очень редко возможно сильное кровотечение (например, кровоизлияние в головной мозг), особенно у пациентов с нелеченой артериальной гипертензией и (или) при одновременном применении антикоагулянтов, в отдельных случаях угрожающее жизни.
ПЕРЕДОЗИРОВКА
Ацетилсалициловая кислота
При легких интоксикациях — головокружение, шум в ушах, глухота, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, головная боль и спутанность сознания. Возникает при плазменной концентрации 150–300 мкг/мл. Лечение — снижение дозы или отмена терапии.
При концентрациях выше 300 мкг/мл возникает более тяжелая интоксикация, проявляющаяся гипервентиляцией, лихорадкой, беспокойством, кетоацидозом, респираторным алкалозом и метаболическим ацидозом. Угнетение центральной нервной системы может привести к коме, также могут возникнуть сердечно-сосудистый коллапс и дыхательная недостаточность.
Наибольший риск развития хронической интоксикации отмечается у детей и лиц пожилого возраста при приеме в течение нескольких суток более 100 мг/кг/сут.
Лечение
При подозрении на поступление более 120 мг/кг салицилатов в течение последнего часа многократно вводят активированный уголь внутрь.
При приеме более 120 мг/кг салицилатов следует определять их плазменную концентрацию, хотя спрогнозировать ее тяжесть лишь на основании этого показателя невозможно, необходимо также учитывать клинические и биохимические показатели.
Если плазменная концентрация превышает 500 мкг/мл (350 мкг/мл для детей младше 5 лет), внутривенное введение натрия гидрокарбоната эффективно удаляет салицилаты из плазмы.
Если плазменная концентрация превышает 700 мкг/мл (более низкие концентрации у детей и пожилых) или при тяжелом метаболическом ацидозе, терапией выбора является гемодиализ или гемоперфузия.
Передозировка парацетамолом
При передозировке возможна интоксикация, особенно у пожилых пациентов, детей, пациентов с заболеваниями печени (вызванных хроническим алкоголизмом), у пациентов с нарушениями питания, а также у пациентов, принимающих индукторы микросомальных ферментов печени, при которой могут развиться молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, холестатический гепатит, цитолитический гепатит, в указанных выше случаях — иногда с летальным исходом.
Клиническая картина острой передозировки развивается в течение 24 ч после приема парацетамола.
Симптомы: желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, снижение аппетита, ощущение дискомфорта в брюшной полости и (или) абдоминальная боль), бледность кожных покровов. При одномоментном введении взрослым 7,5 г и более или детям более 140 мг/кг происходит цитолиз гепатоцитов с полным и необратимым некрозом печени, развитием печеночной недостаточности, метаболического ацидоза и энцефалопатии, которые могут привести к коме и летальному исходу. Через 12–48 ч после введения парацетамола отмечается повышение активности микросомальных ферментов печени, лактатдегидрогеназы, концентрации билирубина и снижение содержания протромбина.
Клинические симптомы повреждения печени проявляются через 2 суток после передозировки препарата и достигают максимума на 4–6 день.
Лечение
Немедленная госпитализация.
Определение количественного содержания парацетамола в плазме крови перед началом лечения в как можно более ранние сроки после передозировки;
Введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона — метионина и ацетилцистеина — наиболее эффективно в первые 8 часов.
Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его введения.
Симптоматическое лечение.
Лабораторные исследования активности микросомальных ферментов печени следует проводить в начале лечения и затем — каждые 24 ч.
В большинстве случаев активность микросомальных ферментов печени нормализуется в течение 1–2 недель. В очень тяжелых случаях может потребоваться пересадка печени.
Кофеин
Распространенными симптомами являются гастралгия, ажитация, делирий, тревога, нервозность, беспокойство, бессонница, психическое возбуждение, мышечные подергивания, спутанность сознания, судороги, обезвоживание, учащенное мочеиспускание, гипертермия, головная боль, повышенная тактильная или болевая чувствительность, тошнота и рвота (иногда с кровью), шум в ушах. При выраженной передозировке может возникать гипергликемия. Кардиологические нарушения проявляются тахикардией и аритмией.
Лечение — снижение дозы или отмена кофеина.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Ацетилсалициловая кислота

	Возможные эффекты
Другие нестероидные противовоспалительные препараты	Увеличение повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений. При необходимости одновременного применения рекомендуется применять гастропротекторы для профилактики НПВП-индуцированных язв желудочно-кишечного тракта, поэтому одновременное применение не рекомендуется.
Глюкокортикостероиды	Увеличение повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ, повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений. При необходимости одновременного применения рекомендуется применять гастропротекторы, особенно у лиц старше 65 лет, поэтому одновременное применение не рекомендуется.
Пероральные антикоагулянты (например, производные кумарина)	АСК может потенцировать действие антикоагулянтов. Необходим клинический и лабораторный мониторинг времени кровотечения и протромбинового времени. Одновременное применение не рекомендуется.
Тромболитики	Повышение риска кровотечения. Применение АСК у пациентов в течение первых 24 ч после острого инсульта не рекомендуется. Одновременное применение не рекомендуется.
Гепарин	Повышение риска кровотечения. Требуется клинический и лабораторный контроль времени кровотечения. Одновременное применение не рекомендуется.
Ингибиторы агрегации тромбоцитов (тиклопидин, парацетамол, клопидогрел, цилостазол)	Повышение риска кровотечения. Требуется клинический и лабораторный контроль времени кровотечения. Одновременное применение не рекомендуется.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Одновременное применение может повлиять на свертывание крови или функцию тромбоцитов, что приводит к повышению риска кровотечения в целом, и в частности желудочно-кишечных кровотечений, поэтому одновременное применение не рекомендуется.
Фенитоин	АСК повышает плазменную концентрацию фенитоина, что требует ее мониторинга.
Вальпроевая кислота	АСК нарушает связь с белками плазмы и, следовательно, может привести к увеличению его токсичности. Необходим контроль плазменной концентрации вальпроевой кислоты.
Антагонисты альдостерона (спиронолактон, канреноат)	АСК может снизить их активность вследствие нарушения экскреции натрия, необходим надлежащий контроль артериального давления.
Петлевые диуретики (например, фуросемид)	АСК может снизить их активность вследствие нарушения клубочковой фильтрации, обусловленного ингибированием синтеза простагландинов в почках. Одновременное применение с НПВП может привести к острой почечной недостаточности, особенно у обезвоженных пациентов. Если мочегонные препараты применяют одновременно с АСК, необходимо обеспечить достаточную регидратацию пациента и контролировать функции почек и артериальное давление, особенно в начале лечения мочегонными препаратами.
Гипотензивные средства (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы «медленных» кальциевых каналов)	АСК может снизить их активность вследствие ингибирования синтеза простагландинов в почках. Одновременное применение может привести к острой почечной недостаточности у пожилых или обезвоженных пациентов. Если мочегонные препараты применяют одновременно с АСК, необходимо обеспечить адекватную регидратацию пациента и контролировать функции почек и артериальное давление. При одновременном применении с верапамилом следует контролировать время кровотечения.
Урикозурические средства (например, пробенецид, сульфинпиразон)	АСК может снижать их активность за счет ингибирования тубулярной реабсорбции, приводящей к высокой плазменной концентрации АСК.
Метотрексат ≤ 15 мг/нед	АСК, подобно всем НПВП снижает тубулярную секрецию метотрексата, повышая его плазменную концентрацию и, таким образом, токсичность. В связи с этим одновременное применение НПВП у пациентов, получающих высокие дозы метотрексата не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов, принимающих низкие дозы метотрексата, также следует учитывать риск взаимодействия метотрексата и НПВП, особенно при нарушении функции почек. При необходимости комбинированной терапии, необходимо контролировать общий анализ крови, функцию печени и почек, особенно в первые дни лечения.
Производные сульфонилмочевины и инсулин	АСК усиливает их гипогликемический эффект, поэтому при приеме высокой дозы салицилатов может потребоваться снижение доз гипогликемических лекарственных препаратов. Рекомендуется чаще контролировать содержание глюкозы в крови.
Алкоголь	Увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений, одновременного применения следует избегать.

Парацетамол

	Возможные взаимодействия
Индукторы микросомальных ферментов печени или потенциально гепатотоксичные вещества (например, алкоголь, рифампицин, изониазид, снотворные и противоэпилептические средства, включая фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)	Повышение токсичности парацетамола, способное привести к поражению печени даже при нетоксичных дозах парацетамола, поэтому следует контролировать функцию печени. Одновременное применение не рекомендуется.
Хлорамфеникол	Парацетамол может увеличивать риск повышенной концентрации хлорамфеникола. Одновременное применение не рекомендуется.
Зидовудин	Парацетамол может увеличивать склонность к развитию нейтропении, в связи с чем следует контролировать гематологические показатели. Одновременное применение возможно лишь с разрешения врача.
Пробенецид	Пробенецид уменьшает клиренс парацетамола, что требует снижения дозы парацетамола. Одновременное применение не рекомендуется.
Непрямые антикоагулянты	Многократный прием парацетамола в течение более чем одной недели увеличивает антикоагулянтный эффект. Эпизодический прием парацетамола не оказывает значимого влияния.
Пропантелин и другие препараты, замедляющие эвакуацию из желудка	Снижают скорость всасывания парацетамола, что может отсрочить или уменьшить быстрое облегчение боли.
Метоклопрамид и другие препараты, ускоряющие эвакуацию из желудка	Увеличивает скорость всасывания парацетамола и, соответственно эффективность, и начало обезболивающего действия.
Колестирамин	Снижает скорость всасывания парацетамола, поэтому при необходимости максимальной анальгезии, колестирамин принимают не раньше 1 часа после приема парацетамола.

Кофеин

Комбинация кофеина	Возможные взаимодействия
Снотворные средства (например, бензодиазепины, барбитураты, блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов)	Одновременное применение может снизить снотворный эффект или уменьшить противосудорожный эффект барбитуратов, поэтому одновременное применение не рекомендуется. При необходимости одновременного применения, комбинацию целесообразно принимать утром.
Литий	Отмена кофеина может увеличить плазменную концентрацию лития, поскольку кофеин увеличивает почечный клиренс лития, поэтому при отмене кофеина, может потребоваться снижение дозы лития. Одновременное применение не рекомендуется.
Дисульфирам	Пациентов, находящихся на лечении дисульфирамом, следует предупредить о необходимости не допускать применения кофеина, чтобы избежать риска усугубления алкогольного абстинентного синдрома, в связи со стимулирующим действием кофеина на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы.
Эфедриноподобные вещества	Увеличение риска развития лекарственной зависимости. Одновременное применение не рекомендуется.
Симпатомиметики или левотироксин	За счет взаимного потенцирования могут усиливать хронотропный эффект. Одновременное применение не рекомендуется.
Теофиллин	Одновременное применение снижает экскрецию теофиллина.
Антибактериальные препараты из группы хинолонов (ципрофлоксацин, эноксацин, пипемидовая кислота), тербинафин, циметидин, флувоксамин и пероральные контрацептивы	Увеличение периода полувыведения кофеина вследствие ингибирования цитохрома P450 печени, поэтому пациентам с нарушением функции печени, нарушением ритма сердца и латентной эпилепсией следует избегать применения кофеина.
Никотин, фенитоин и фенилпропаноламин	Снижают терминальный период полувыведения кофеина.
Клозапин	Кофеин увеличивает сывороточную концентрацию клозапина, вероятно, как за счет фармакокинетических, так и фармакодинамических механизмов. Необходим контроль сывороточной концентрации клозапина. Одновременное применение не рекомендуется.

Взаимодействие с лабораторными исследованиями
Высокие дозы АСК могут искажать результаты ряда клинико-биохимических лабораторных исследований.
Применение парацетамола может повлиять на результаты определения мочевой кислоты по методу фосфорновольфрамовой кислоты и глюкозооксидазным/пероксидазным методом.
Кофеин может обращать эффекты дипиридамола на кровоток в миокарде, искажая, таким образом, результаты этого исследования. При проведении исследования необходимо в течение 8–12 ч воздержаться от приема кофеина.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Общие
Этот лекарственный препарат не следует одновременно принимать с лекарственными препаратами, содержащими АСК или парацетамол.
Подобно другим средствам для лечения мигрени, до начала лечения предполагаемой мигрени у пациентов, которым ранее не выставлялся диагноз мигрень, или чья мигрень проявляется нетипичными симптомами, следует соблюдать осторожность, чтобы исключить другие потенциально серьезные неврологические расстройства.
Если у пациентов в ходе >20 % приступов мигрени возникает рвота или в >50 % приступов им требуется постельный режим, препарат применять не следует.
Если мигрень после приема первых двух таблеток препарата не купируется, необходимо обратиться за медицинской помощью.
Препарат не следует применять, если в течение, по меньшей мере, последних трех месяцев у пациента возникало более 10 приступов головной боли в месяц. В этом случае следует заподозрить головную боль вследствие избыточного применения лекарств и отменить лечение. Кроме того, пациентам следует обратиться за медицинской помощью.
Следует соблюдать осторожность у пациентов с факторами риска дегидратации, например, со рвотой, диареей или до или после крупной операции.
В силу своих фармакодинамических свойств препарат может маскировать признаки и симптомы инфекции.
Вследствие содержания в препарате ацетилсалициловой кислоты
Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с подагрой, нарушением функции почек или печени, дегидратацией, неконтролируемой артериальной гипертензией, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и сахарным диабетом.
В силу ингибирования АСК агрегации тромбоцитов препарат может приводить к удлинению времени кровотечения в ходе и после хирургических вмешательств (в том числе небольших, например, экстракции зуба).
Препарат не следует одновременно принимать с антикоагулянтами и другими лекарственными препаратами, нарушающими свертывание крови, без контроля врача (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). За пациентами с нарушением свертывания крови следует установить тщательное наблюдение. Следует соблюдать осторожность при метро- или меноррагии.
Если у пациента на фоне приема препарата развивается кровотечение или изъязвление ЖКТ, необходимо немедленно его отменить. В любой момент лечения любыми НПВП могут возникать потенциально летальные кровотечения, изъязвления и перфорации ЖКТ как с предвестниками и тяжелыми желудочно-кишечными осложнениями в анамнезе, так и без них. Эти осложнения, как правило, более тяжело проявляются у пожилых. Алкоголь, глюкокортикостероиды и НПВП могут повышать риск желудочно-кишечных кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Препарат может способствовать развитию бронхоспазма и возникновению обострения бронхиальной астмы (в т.ч. бронхиальная астма, обусловленная непереносимостью анальгетиков) или других реакций гиперчувствительности. К факторам риска относятся бронхиальная астма, сезонный аллергический ринит, полипоз носа, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические инфекции дыхательных путей (особенно ассоциированные симптомами, характерными для аллергического ринита). Такие явления также могут возникать у пациентов с аллергическими реакциями (например, кожными, включая зуд и крапивницу) на другие вещества. У таких пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность.
Детям до 18 лет нельзя назначать лекарственные средства, содержащие ацетилсалициловую кислоту в качестве жаропонижающего, поскольку в случае вирусной инфекции они способны увеличить риск возникновения синдрома Рейе. Симптомами синдрома Рейе являются гиперпирексия, продолжительная рвота, метаболический ацидоз, нарушения со стороны нервной системы и психики, гепатомегалия и нарушения функции печени, острая энцефалопатия, нарушение дыхания, судороги, кома.
АСК может искажать результаты лабораторных анализов функции щитовидной железы вследствие ложноположительной низкой концентрации левотироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Вследствие содержания в препарате парацетамола
Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением функции почек или печени или алкогольной зависимостью.
Риск отравления парацетамолом повышается у пациентов, принимающих другие потенциально гепатотоксичные лекарственные препараты или лекарственные препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени (например, рифампицин, изониазид, хлорамфеникол, снотворные и противосудорожные средства, включая фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин). Пациенты с алкоголизмом в анамнезе входят в особую группу риска по поражению печени (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Вследствие содержания в препарате кофеина
Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с подагрой, гипертиреозом и аритмией.
При применении препарата следует ограничить потребление продуктов, содержащих кофеин, поскольку избыточное поступление кофеина может привести к нервозности, раздражительности, бессоннице и, в некоторых случаях, учащению сердцебиения.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами
Исследования по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводились. При возникновении таких нежелательных реакций как головокружение или сонливость следует воздержаться от этих видов деятельности и сообщить об этом врачу.
ФОРМА ВЫПУСКА
Таблетки 320 мг + 40 мг + 240 мг.
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена, или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена, или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).
Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года. Не использовать после истечения срока годности.
Условия отпуска
Отпускают без рецепта.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11
Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий):
445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6
Тел./факс: (84862) 3-41-09