

## ИНСТРУКЦИЯ

### по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЦИТРАМОН П

**Регистрационный номер:** ЛП-003976
**Торговое наименование:** Цитрамон П
**Группировочное наименование:** Ацетилсалициловая кислота+Кофеин+Парацетамол
**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав:**

1 таблетка содержит:

**Активные вещества:** ацетилсалициловая кислота – 240,0 мг; кофеин – 30,0 мг; парацетамол – 180,0 мг;

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая – 102,5 мг, crocкармеллоза натрия – 24,8 мг; повидон-K25 – 18,6 мг; лимонной кислоты моногидрат – 6,0 мг; какао-бобов порошок – 15,0 мг; магнея стеарат – 3,1 мг.

**Описание:** таблетки светло-коричневого цвета с вкраплениями, круглой плоскоцилиндрической формы, с риской с одной стороны и фаской с двух сторон, с характерным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа:** аналгезирующее 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 аналгезирующим, жаропонижающим и крайне слабым противовоспалительным действием, что связано с его влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе и слабовывраженной способностью ингибировать синтез простагландинов (P<sub>g</sub>) в периферических тканях.

#### Фармакокинетика

#### Ацетилсалициловая кислота

При приеме внутрь абсорбция полная. Во время абсорбции подвергается преисестимой элиминации в стенке кишечника и системной – в печени (деацетируется). Быстро гидролизуется холинэстеразами и альбуминастеразой, поэтому период полувыведения – не более 15-20 мин. В организме циркулирует (на 75-90 % в связи с альбумином) и распределяется в тканях в виде анions салцилиловой кислоты. Время достижения максимальной концентрации – 2 ч. Метаболизируется преимущественно в печени с образованием 4 метаболитов, обнаруживаемых во млогах тканей и мочи. Выводится преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в виде салцилата (60 %) и его метаболитов. Выведение неизмененного салцилата зависит от pH мочи (при подщелачивании мочи возрастает ионизирование салцилатов, 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 салцилатов 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 параксанин, 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, максимальная концентрация достигается через 0,5-2 ч; максимальная концентрация – 5-20 мг/мл. Связь с белками плазмы – 15 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Менье 1% от принятой порцией 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 гепатотоцитов 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 пациентов снижается клиренс препарата и увеличивается период полувыведения.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Болевой синдром слабый 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), теофиллина и другие нарушения свертывания крови; геморрагический диатез, гипотромбинемия; авитаминоз К; порталная 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 (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 принимают не более 4 дней. При болевом синдроме – 1-2 таблетки; средняя суточная доза – 3-4 таблетки, максимальная суточная доза –8 таблеток. Препарат не следует принимать более 5 дней в качестве аналгезирующего 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») и у пациентов с почечной недостаточностью 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.

#### ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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				Снижение аппетита
Нарушения метаболизма и питания				
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, пиповентиляция, ринорея
Со стороны пищеварительной системы	Тошнота, дискомфорт в животе	Сухость во рту, диарея, рвота		Отрыжка, метеоризм, диспепсия, 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 ше, 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 явзы желудка, из явзы двенадцатиперстной кишки, из прямой кишки), эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (включая язву желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, патulousую 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, кетозащдозом, респираторным алкалозом и метаболическим ацидозом. Угнетение центральной нервной системы может привести к коме, также могут возникнуть сердечно-сосудистой 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 отравлении на поступление более 120 мг/кг салцилатов в течение последнего часа неоднократно вводят активированный уголь внутрь.

При приеме более 120 мг/кг салцилатов следует определять их плазменную концентрацию, хотя спрогнозировать ее тяжело лишь на основании этого показателя невозможно, необходимо также учитывать клинические и биохимические показатели. Если плазменная концентрация превышает 500 мг/мл (350 мкг/мл для детей младше 5 лет), внутривенное введение натрия гидрокарбоната эффективно удаляет салцилаты из плазмы.

Если плазменная концентрация превышает 700 мкг/мл (более низкие концентрации у детей и пожилых) или при тяжелой метаболическом ацидозе, терпией 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 брошной полости и (или) абдоминальная боль), бледность кожных покровов. При одномоментном введении взрослым 7,5 г и более или детям более 140 мг/кг происходит цитолит гепатозитос с полным и необратимым некрозом печени, развитием печеночной недостаточности, метаболического ацидоза и энцефалопатия, 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 каждом более ранние сроки после передозировки.

Введение доз от 84-групп и предшествующие синтезу глутатиона – метионина и ацетилцистеина – наиболее эффективно в первые 8 часов. Необходимо 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, агитация, 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

Другие нестероидные противовоспалительные препараты	Возможные эффекты <p>Усиление повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений. При необходимости одновременного применения рекомендуется применять гастропротекторы для профилактики НТВП-индуцированных язв желудочно-кишечного тракта, поэтому одновременное применение не рекомендуется.</p>
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)	Ацетилсалициловая кислота (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, цлопастатол)	Повышение риска кровотечения. Требуется клинический и лабораторный контроль времени кровотечения. Одновременное применение не рекомендуется.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Одновременное применение может повлечь за собой развитие кровотечения, 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 функции тромбоцитов, что приводит к повышению риска кровотечения в целом, и в частности желудочно-кишечных кровотечений, поэтому одновременное применение не рекомендуется.
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 достаточную регидратацию пациента и контролировать функции почек и артериальное давление, особенно в начале лечения мочегонными препаратами.
Урикозурические средства (например, пробенецид, сульфинпиразон)	АСК может снижать их активность за счет ингибирования тубулярной реабсорбции, приводящей к высокой плазменной концентрации АСК.
Метотрексат с 15 мг/нед	АСК, подобно всем НПВП снижает тубулярную концентрацию 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 салцилатов может потребоваться снижение дозы гипогликемических лекарственных препаратов. Рекомендуется чаще контролировать содержание глюкозы в крови.
Алкоголь	Увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений, одновременного применения следует избегать.
<b>Парацетамол</b>	<b>Возможные взаимодействия</b>
Индукторы микросомальных ферментов печени или потенциально гепатотоксичные вещества (например, алкоголь, рифамицины, изониазид, сотворенные и противозипелитические средства, включая фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)	Повышение токсичности парацетамола, способное привести к повреждению печени даже при незначительных дозах парацетамола, поэтому следует контролировать функцию печени. Одновременное применение не рекомендуется.
Хлорамфеникол	Парацетамол может увеличивать риск повышенного 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	Многотратный прием парацетамола в течение более чем одной недели увеличивает антикоагулянтный эффект. Эпизодический прием парацетамола не оказывает значимого влияния.
Пропрантелин и другие препараты, замедляющие эвакуацию из желудка	Снижают скорость всасывания парацетамола, что может отсрочить или уменьшить быстрое облегчение боли.
Метопроламид и другие препараты, ускоряющие эвакуацию из желудка	Увеличивают скорость всасывания парацетамола и, соответственно эффективность, и начало обезболивающего действия.
Колестирамин	Снижает скорость всасывания парацетамола, поэтому при необходимости максимальной аналгезии, колестирамин принимают не раньше 1 часа после приема парацетамола.
<b>Кофеин</b>	<b>Возможные взаимодействия</b>
Комбинация кофеина	Одновременное применение может снизить ототворный эффект или уменьшить противовоспалительный эффект барбитуратов, поэтому одновременное применение не рекомендуется. При необходимости одновременного применения, комбинацию целесообразно принимать строго одновременно.
Снотворные средства (например, бензодиазепины, барбитураты, блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов)	Одновременное применение не рекомендуется. При необходимости одновременного применения, комбинацию целесообразно принимать строго одновременно.
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.

#### 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

Дисульфирам	Пациентов, находящихся на лечении дисульфирамом, следует предупредить о необходимости не допускать применения кофеина, чтобы избежать риска усугубления алкогольного абстинентного синдрома. В связи с стимулирующим действием кофеина на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы.
Эфедриноподобные вещества	Усиление 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, пемидевая кислота), тербинафин, циметидин, флуоксамид 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 фенпролораноламин	Снижает 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.

#### Влияние на лабораторные исследования

Высокие дозы АСК могут искажать результаты ряда клинико-биохимических лабораторных исследований.

Применение парацетамола может повлечь на результаты определения мочевой кислоты по методу фосфорномонофрамовой кислоты и гликемии глюкооксидазным/пероксидазным методом.

Кофеин может обращать эффекты диуретиамола 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 устанавливался диагноз мигрени, или тем пациентам, у которых 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 возникло более 10 приступов головной боли в месяц. В этом случае следует воздержаться от головной 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 применять 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 пациентов. 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. бронхиальной астма, обусловленная непереносимостью аналгетиков) или других легкой 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, астмой, зуд и крапивицу) на другие вещества.