МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002856-090215
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

ТЕТРАЛГИН® Н

Регистрационный номер

Торговое наименование

Тетралгин® Н

Группировочное название

Кофеин + метамизол натрия + фенобарбитал

Лекарственная форма

Таблетки

Состав

(на таблетку)

активные вещества: кофеин безводный – 50 мг, метамизола натрия моногидрат – 300 мг, фенобарбитал – 10 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 36,31 мг, магния стеарат – 3,69 мг.

Описание

Таблетки круглой плоскоцилиндрической формы, от белого до белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета, с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа

Анальгезирующее средство комбинированное

(психостимулирующее средство+НПВП+барбитурат)

Код АТХ

N02BB72

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат. Оказывает анальгетическое и жаропонижающее действие. Анальгетический эффект развивается через 20-30 минут и достигает максимума через 45

минут. Фармакологические свойства препарата обусловлены действием компонентов, входящих в его состав.

Метамизол натрия является производным пиразолона, обладающим анальгезирующим, жаропонижающим и спазмолитическим действием. Механизм действия до конца не изучен. Согласно результатам исследований метамизол и его активный метаболит (4N-метиламиноантипирин) обладают центральным и периферическим механизмом действия. Неселективно ингибирует циклооксигеназу и снижает образование простагландинов из арахидоновой кислоты.

Фенобарбитал относится к группе барбитуратов. Взаимодействует с барбитуратным участком бензодиазепин–γ-аминомасляная кислота (ГАМК)–рецепторного комплекса, за счет чего повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК, приводит к раскрытию хлорных каналов, что увеличивает их поступление в клетку и ведет к гиперполяризации. Подавляет сенсорные зоны коры головного мозга, уменьшает моторную активность, угнетает церебральные функции, в том числе дыхательный центр. Не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему. Снижает тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. В малых дозах проявляет седативное действие.

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.

Фармакокинетика

Метамизол натрия

После приема внутрь метамизол натрия гидролизуется до фармакологически активного 4N-метиламиноантипирина (МАА). Биодоступность МАА после приема внутрь составляет 90 %, что несколько выше, чем при парентеральном введении. Одновременный прием пищи не оказывает значимого влияния на фармакокинетику метамизола натрия.

Клиническая эффективность определяется преимущественно МАА, а также в меньшей степени метаболитами 4N-аминоантипирина (АА). Величина площади под кривой «концентрация–время» (AUC) АА составляет 25 % от этой величины для МАА.

Метаболиты 4N-ацетиламиноантипирин (ААА) и 4N-формиламиноантипирин (ФАА) не обладают фармакологической активностью.

Всем метаболитам присуща нелинейная фармакокинетика. Клиническая значимость этого явления не известна. При краткосрочном применении кумуляция метаболитов не играет большой роли.

Метамизол натрия проникает через плаценту. Метаболиты метамизола проникают в грудное молоко.

Связь с белками плазмы МАА составляет 58 %, АА — 48 %, ФАА — 18 % и ААА — 14 %.

После однократного приема внутрь 85 % дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов, из них 3±1 % — МАА, 6±3 % — АА, 26±8 % — ААА и 23±4 % — ФАА. Почечный клиренс после однократного приема 1 г метамизола натрия внутрь для МАА равен 5±2 мл/мин, АА — 38±13 мл/мин, ААА — 61±8 мл/мин и ФАА — 49±5 мл/мин. Соответствующие периоды полувыведения из плазмы для МАА — 2,7±0,5 ч, АА — 3,7±1,3 ч, ААА — 9,5±1,5 ч и ФАА — 11,2±1,5 ч.

Пожилые

У пожилых пациентов AUC повышается в 2–3 раза. У пациентов с циррозом печени периоды полувыведения МАА и ФАА при однократном приеме препарата увеличиваются примерно в 3 раза, тогда как периоды полувыведения АА и ААА не следуют той же закономерности. У таких пациентов следует избегать применения высоких доз.

Нарушение функции почек

Согласно имеющимся данным при почечной недостаточности скорость выведения некоторых метаболитов (ААА и ФАА) снижается. У таких пациентов следует избегать применения высоких доз.

Биодоступность

Согласно проведенному клиническому исследованию фармакокинетические показатели 4-МАА при приеме внутрь 1 г метамизола натрия (таблетки) имеют следующие значения (приведены средние значения и стандартные отклонения): максимальная плазменная концентрация (C_{max}) составляет 17,3±7,54 мг/л; время достижения максимальной плазменной концентрации (t_{max}) - 1,42±0,54 ч; площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) - 80,9±34,1 [мг×ч/л]. Абсолютная биодоступность 4-МАА по AUC при приеме таблеток составляет 93 %.

Фенобарбитал

При приеме внутрь полностью, но относительно медленно всасывается. Максимальная плазменная концентрация наблюдается через 1–2 ч после приема.

Около 50 % связывается с белками плазмы. Равномерно распределяется в разных органах и тканях; меньшие его концентрации обнаруживаются в тканях головного мозга. Хорошо проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер.

Метаболизируется в печени, индуцирует микросомальные ферменты печени: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 (скорость ферментативных реакций возрастает в 10–12 раз), повышает дезинтоксикационную функцию печени. Кумулирует в организме. Период полувыведения составляет 2–4 суток.

Выводится почками в виде глюкуронида, 25 % — в неизмененном виде.

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 (альбумином) — 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 демитилируются 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 неизмененном виде у взрослых выводится 1–2 %).

Показания к применению

Болевой синдром различного генеза: головная, зубная боль, боли в мышцах и суставах, невралгия, при болезненных менструациях, при радикулите. В качестве симптоматического средства для снижения повышенной температуры тела и ослабления симптомов «недомогания» (головная боль, ломота) при «простудных» заболеваниях.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метамизолу натрия и другим производным пиразолона, а также к пиразолидинам, например, фенилбутазону (включая пациентов,

перенесших агранулоцитоз вследствие применения этих препаратов), кофеину, фенобарбиталу или другим компонентам препарата;

- Анальгетическая бронхиальная астма или непереносимость анальгетиков (по типу крапивница–ангионевротический отек), т.е. пациенты с бронхоспазмом или другими формами анафилактоидных реакций (например, крапивница, ринит, ангионевротический отек) в ответ на применение салицилатов, парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как диклофенак, ибупрофен, индометацин или напроксен;
- Нарушение костномозгового кроветворения (например, после цитостатической терапии) или заболевания кроветворных органов;
- Наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолиз);
- Острая интермиттирующая печеночная порфирия (риск развития приступов порфирии);
- Тяжелые заболевания печени и (или) почек;
- Респираторные заболевания, сопровождающиеся одышкой или обструкцией дыхательных путей;
- Миастения;
- Алкогольное опьянение, лекарственная или наркотическая зависимость, в том числе в анамнезе;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Нарушение функции печени и/или почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, глаукома, повышенная возбудимость, пожилой возраст, эпилепсия и склонность к судорожным припадкам.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения препарата в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь по 1 таблетке 1–4 раза в сутки. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

Максимальная суточная доза — 4 таблетки. Продолжительность приема не более 5 дней.

Пожилым пациентам, пациентам с тяжелым общим состоянием и нарушением клиренса креатинина необходимо снизить дозу, поскольку у них может быть снижено выведение метаболитов метамизола натрия и фенобарбитала.

Поскольку у пациентов с нарушением функции почек или печени скорость выведения препарата снижается, следует избегать многократного приема высоких доз. При краткосрочном применении снижения дозы не требуется. Опыт длительного применения отсутствует.

Побочное действие

До настоящего времени не сообщалось о побочных эффектах при приеме данной комбинации. Частота возникновения нижеперечисленных возможных побочных эффектов неизвестна. При применении препарата в соответствии с инструкцией возникновение нижеперечисленных побочных эффектов маловероятно.

Со стороны иммунной системы

Ангионевротический отек, анафилактоидные и анафилактические реакции.

Со стороны органов кроветворения

Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, панцитопения.

Со стороны нервной системы

Психомоторное возбуждение, тревога, тремор, беспокойство, головокружение, эпилептические припадки, усиление рефлексов, бессонница; парадоксальная реакция у пожилых (необычное возбуждение), повышенная утомляемость, сонливость, снижение скорости психомоторных реакций, лекарственная зависимость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Ощущение сердцебиения, тахикардия, повышение артериального давления, снижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Тахипноэ, бронхоспастический синдром, анальгетическая бронхиальная астма.

Со стороны пищеварительной системы

Тошнота, рвота, обострение язвенной болезни (кофеин), запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Сыпь (в том числе стойкая), зуд, крапивница.

При появлении нежелательных реакций, в том числе не указанных в инструкции, следует обратиться к лечащему врачу.

Передозировка

До настоящего времени случаев передозировки при применении данной комбинации не зарегистрировано.

Кофеин (более 300 мг на прием или более 1 г в сутки)

Симптомы

Распространенными симптомами являются тревога, нервозность, беспокойство, бессонница, психическое возбуждение, мышечные подергивания, спутанность сознания, судороги. При выраженной передозировке может возникать гипергликемия. Кардиологические нарушения проявляются тахикардией и аритмией.

Лечение

Снижение дозы или отмена кофеина.

Метамизол натрия (более 1 г на прием, более 3 г в сутки)

Симптомы

Острая передозировка проявляется тошнотой, рвотой, болью в животе, нарушением функции почек/острой почечной недостаточностью (например, как проявление интерстициального нефрита) и, редко, симптомами со стороны центральной нервной системы (головокружением, сонливостью, комой, судорогами) и снижением артериального давления, приводящим к тахикардии и шоку.

При высокой передозировке экскреция рубазоновой кислоты может окрасить мочу в красный цвет.

Лечение

Специфический антидот не известен. При недавней передозировке в целях ограничения поступления препарата в организм проводят первичную детоксикацию (например, промывание желудка) или сорбционную терапию (например, активированный уголь). Основной метаболит (4N-метиламиноантипирин) удаляется при гемодиализе, гемофильтрации, гемоперфузии и плазмафильтрации.

Лечение передозировки, равно как и профилактика серьезных осложнений может потребовать общего и специального интенсивного медицинского наблюдения и лечения.

Фенобарбитал

При приеме Тетралгина® Н передозировка фенобарбиталом маловероятна: одна упаковка препарата (20 таблеток) содержит одну максимальную разовую дозу фенобарбитала.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метамизол натрия

Усиливает эффекты этанола.

Не рекомендуется одновременно применять рентгеноконтрастные лекарственные средства, коллоидные кровезаменители и пенициллин.

При одновременном применении циклоспорина снижается концентрация последнего в крови, поэтому при их одновременном применении следует контролировать концентрацию циклоспорина.

Метамизол натрия увеличивает активность пероральных гипогликемических лекарственных средств, непрямых антикоагулянтов, глюкокортикостероидов и индометацина.

Фенилбутазон, барбитураты и другие индукторы микросомальных ферментов печени при одновременном применении уменьшают эффективность метамизола натрия.

Одновременное применение с другими ненаркотическими анальгетиками, трициклическими антидепрессантами, контрацептивными гормональными лекарственными средствами и аллопуринолом может привести к усилению их токсичности.

Медативные и анксиолитические лекарственные средства (транквилизаторы) усиливают анальгезирующее действие метамизола натрия.

Тиамазол и цитостатики повышают риск развития лейкопении.

Эффект усиливают кодеин, блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и пропранолол (замедляет инактивацию).

Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявление гематоксичности препарата. Одновременное применение метамизола натрия и метотрексата может усиливать гематотоксичность последнего, особенно у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении метамизола натрия и хлорпромазина возможно развитие тяжелой гипотермии.

Фенобарбитал

Взаимодействие с другими лекарственными средствами обусловлено, в основном, способностью фенобарбитала индуцировать цитохром Р450 (преимущественно изофермент CYP3A4).

Снижает антибактериальную активность антибиотиков и сульфаниламидов, противогрибковую активность гризеофульвина (снижает всасывание).

Снижает эффективность непрямых антикоагулянтов, глюкокортикостероидов, доксициклина, эстрогенов и других лекарственных средств, метаболизирующихся микросомальными ферментами печени. Снотворное действие снижается при одновременном приеме атропина, экстракта красавки, декстрозы, тиамина, никотиновой кислоты, аналептиков и психостимулирующих средств.

При сочетании с резерпином уменьшается противосудорожное действие, под влиянием амитриптилина, ниаламида, диазепама, хлордиазепоксида — усиливается.

Ацетазоламид, ощелачивая мочу, снижает реабсорбцию фенобарбитала в почках и ослабляет его эффект.

Усиливает действие алкоголя, нейролептиков, наркотических анальгетиков, миорелаксантов, седативных и снотворных средств.

Кофеин

Кофеин является антагонистом аденозида (могут потребоваться большие дозы аденозина). При совместном применении кофеина и барбитуратов, примидона, противосудорожных лекарственных средств (производное гидантоина, особенно фенитоин) возможно усиление метаболизма и увеличение клиренса кофеина; циметидина, пероральных контрацептивов, дисульфирама, ципрофлоксацина, норфлоксацина – снижение метаболизма кофеина в печени (замедление его выведения и увеличение концентрации в крови). Кофеинсодержащие напитки и другие лекарственные средства, стимулирующие центральную нервную систему, - возможна чрезмерная стимуляция центральной нервной системы. Мексилетин – снижает выведение кофеина на 50 %; никотин – увеличивает скорость выведения кофеина. Ингибиторы моноаминоксидазы, фуразолидон, прокарбазин и селегилин – большие дозы кофеина (более 300 мг/сут) могут вызывать развитие жизнеугрожающих аритмий сердца или выраженного повышения артериального давления. Кофеин снижает всасывание препаратов кальция в желудочно-кишечном тракте. Снижает эффективность наркотических и снотворных лекарственных средств. Увеличивает выведение препаратов лития с мочой. Ускоряет всасывание и усиливает действие сердечных гликозидов, повышает их токсичность. Совместное применение с бета-адреноблокаторами может приводить к взаимному подавлению терапевтических эффектов; с β-адреномиметиками – к дополнительной стимуляции центральной нервной системы и другим аддитивным токсическим эффектам. Кофеин может снижать клиренс теофиллина и, возможно, других ксантинов, увеличивая возможность аддитивных фармакодинамических и токсических эффектов.

Особые указания

Препарат не следует принимать более 5 дней подряд.

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.

Вследствие содержания в препарате метамизола натрия

При сохранении повышенной температуры тела и симптомов «недомогания» при «простудных» заболеваниях на фоне приема препарата в течение 48 часов следует обратиться к врачу.

При длительном (более 5 дней) применении препарата необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени.

На фоне длительного приема высоких доз препарата в связи с содержанием метамизола натрия возможно развитие агранулоцитоза или тромбоцитопении, поэтому при выявлении немотивированного подъема температуры, озноба, болей в горле, затруднении глотания, стоматита, а также при развитии явлений вагинита или проктита необходима немедленная отмена препарата. При развитии панцитопении препарат необходимо немедленно отменить и контролировать общий анализ крови до возвращения его показателей к норме. Всем пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью при возникновении в ходе лечения признаков и симптомов, напоминающих нарушения со стороны крови (например, общая слабость, инфекции, стойкая лихорадка, появление гематом, кровотечение, бледность). Прекращение терапии не следует откладывать до получения результатов лабораторных исследований.

На фоне применения высоких доз метамизола натрия были описаны угрожающие жизни тяжелые кожные реакции: синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). При появлении признаков ССД или ТЭН (таких как прогрессирующая кожная сыпь, часто сопровождаемая волдырями или изъязвлением слизистой оболочки) лечение метамизолом следует немедленно прекратить и никогда его не возобновлять.

У больных атопической бронхиальной астмой и поллинозами имеется повышенный риск развития аллергических реакций.

Боль в животе

Недопустимо применение препарата для снятия острых болей в животе (до выяснения их причины).

Вследствие содержания в препарате фенобарбитала

Следует избегать длительного применения препарата в связи с возможностью кумуляции фенобарбитала в организме и развития привыкания или лекарственной зависимости.

Вспомогательные вещества

Одна таблетка препарата содержит 0,85 ммоль (19,64 мг) натрия, что необходимо учитывать у лиц, контролирующих поступление натрия с пищей (находящихся на диете с низким содержанием соли/натрия).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат не влияет или слабо влияет на координацию движений, однако содержит вещества (кофеин, фенобарбитал), которые выраженно влияют на центральную нервную систему, в связи с чем в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку или по 20 таблеток во флакон полимерный с крышкой.

1–2 контурные ячейковые упаковки или 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Без рецепта.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии от потребителей

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР», Россия, 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7

Тел/факс: +7(495) 712-10-81

Производитель

Новентис с.р.о., Чешская республика, Филмова 174, 761 79, Злин.

Фасовщик (первичная упаковка)

Новентис с.р.о., Чешская республика, Филмова 174, 761 79, Злин.

ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия, 249096, Калужская обл., г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Новентис с.р.о., Чешская республика, Филмова 174, 761 79, Злин

ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия, 249096, Калужская обл., г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115.

Генеральный директор
ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» И.В.Воскобойникова