

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТИЗЕРЦИН®

(TISERCIN⁰)

Склад:

діюча речовина: левомепромазин;

у 1 мл розчину міститься 25 мг левомепромазину (метотримепразин);

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, монотіогліцерин, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий водний розчин з характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Левомепромазин.

Код АТХ N05A A02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Тизерцин® – нейролептик фенотіазинового ряду. Левомепромазин є аналогом хлорпромазину з виразнішою пригнічувальною дією на психомоторну активність.

Блокуючи допамінові рецептори у таламусі, гіпоталамусі, ретикулярній і лімбічній системах, левомепромазин пригнічує сенсорну систему, зменшує рухову активність і проявляє виражений седативний ефект; крім того, чинить антагоністичну дію і на інші нейромедіаторні системи (норадреналіну, серотоніну, гістаміну, ацетилхоліну). Завдяки цим властивостям левомепромазин чинить протиблювотну, антигістамінну, антиадренергічну та антихолінергічну дію. Екстрапірамідні побічні ефекти менш виражені, ніж при застосуванні потужних нейролептиків. Левомепромазин є потужним антагоністом альфа-адренорецепторів, але його холіноблокуюча дія незначна. Левомепромазин збільшує больовий поріг (аналгетична активність подібна до морфіну) і проявляє амнестичні ефекти. Завдяки здатності потенціювати дію аналгетиків левомепромазин можна застосовувати як ад'ювантний засіб при інтенсивному

хронічному і гострому болю. Максимальний аналгетичний ефект після внутрішньом'язового введення розвивається протягом 20–40 хв і триває майже 4 години.

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового застосування максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 30–90 хв.

Левомепромазин інтенсивно метаболізується з утворенням сульфатних і глюкуронідних кон'югатів, які виводяться нирками. Незначна кількість дози (1 %) виводиться із сечею і калом у незміненому вигляді. Період напіввиведення – 15–30 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гострі психотичні стани, що супроводжуються психомоторним збудженням та сильною тривогою:

- гострі напади шизофренії;
- інші тяжкі психотичні стани.

Ад'ювантна терапія при хронічних психозах:

- хронічна шизофренія;
- хронічні галюцинаторні психози.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини, фенотіазинів або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- одночасне застосування з іншими антигіпертензивними засобами;
- одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази MAO (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування депресантів центральної нервової системи (ЦНС) (алкоголь, засоби для загальної анестезії, снодійні засоби);
- закритокутова глаукома;
- затримка сечі;
- хвороба Паркінсона;
- розсіяний склероз;

- астенічний бульбарний параліч (*myasthenia gravis*), геміплегія;
- тяжка кардіоміопатія (циркуляторна недостатність);
- тяжка ниркова або печінкова недостатність;
- клінічно значуща гіпотензія;
- захворювання органів кровотворення;
- порфірія;
- годування груддю;
- дитячий вік до 12 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні Тизерцину® та гіпотензивних препаратів підвищується ризик розвитку тяжкої гіпотензії.

Слід уникати одночасного застосування препарату та антигіпертензивних лікарських засобів.

При одночасному застосуванні з інгібіторами МАО ефект Тизерцину® може подовжуватися, а його побічні ефекти – посилюватися, тому не слід одночасно застосовувати препарат та інгібітори МАО.

Одночасне застосування Тизерцину® з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT (деякі антиаритмічні засоби класів IA (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід) і III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), макролідні антибіотики, деякі азолові протигрибкові засоби, цизаприд, деякі антидепресанти, антигістамінні засоби, діуретики з гіпокаліємічною дією), може спричинити адитивну дію і збільшити частоту випадків аритмій.

Призначення з пропafenоном слід уникати. Пропафенон пригнічує метаболізм левомепромазину через цитохром P450 2D6. Левомепромазин є потужним інгібітором цитохрому P450 2D6. При одночасному застосуванні левомепромазину з іншими лікарськими засобами, метаболізм яких відбувається за участі цитохрому P450 2D6, можливе підвищення плазмової концентрації цих лікарських засобів, збільшення або подовження як терапевтичного ефекту, так і побічних реакцій цих препаратів.

Слід дотримуватися обережності при сумісному застосуванні Тизерцину® з антихолінергічними засобами (трициклічні антидепресанти, H₁-антигістамінні препарати, деякі антипаркінсонічні засоби, атропін, скополамін, сукцинілхолін), оскільки може посилюватися антихолінергічний ефект (паралітична кишкова непрохідність, затримка сечі, глаукома). При застосуванні зі скополаміном виникали екстрапірамідні побічні явища.

Існує підвищений ризик розвитку аритмій, коли нейролептики застосовують з деякими протимікробними препаратами (такими як спарфлоксацин, моксифлоцин і еритроміцин IV), тетрациклічними антидепресантами (наприклад мапротилін), іншими нейролептиками (наприклад фенотіазини, пімозиди і сертиндол).

При сумісному застосуванні Тизерцину® з депресантами ЦНС (наркотичні засоби, засоби для загальної анестезії, анкіолітики, седативно-снотійні засоби, транквілізатори, трициклічні антидепресанти) посилюється дія на ЦНС.

Тизерцин® послаблює дію стимуляторів ЦНС (похідні амфетаміну) при їх одночасному застосуванні.

Під впливом Тизерцину® протипаркінсонічний ефект леводопи різко знижується через антагоністичну взаємодію, зумовлену спричиненою нейролептиками блокадою допамінергічних рецепторів.

При застосуванні Тизерцину® з пероральними антидіабетичними засобами ефективність останніх зменшується і може розвинути гіперглікемія.

При сумісному застосуванні Тизерцину® та дилевалола посилюються ефекти обох препаратів через взаємне пригнічення метаболізму. У разі одночасного призначення цих препаратів дозу одного з них або обох препаратів слід зменшити. Така взаємодія не може бути виключена і при застосуванні інших бета-блокаторів.

Фотосенсибілізація може збільшуватися при одночасному застосуванні з Тизерцином® препаратів з фотосенсибілізуючою дією.

При одночасному вживанні алкоголю під час терапії Тизерцином® може посилюватися пригнічувальний вплив на ЦНС, що збільшує імовірність розвитку екстрапірамідних побічних ефектів, тому не слід одночасно застосовувати Тизерцин® та алкоголь.

При сумісному застосуванні з вітаміном С зменшується авітаміноз, пов'язаний із застосуванням Тизерцину®.

Особливості застосування.

При появі алергічних реакцій будь-якого типу застосування лікарського засобу слід негайно припинити.

Рекомендовано змінювати місця внутрішньом'язових ін'єкцій левомепромазину з метою профілактики місцевої реакції тканин на його введення.

З особливою обережністю слід застосовувати Тизерцин® разом з антихолінергічними засобами.

Призначення препарату хворим з печінковою та/або нирковою недостатністю потребує особливої уваги через ризик накопичення і токсичність препарату.

Особи літнього віку (особливо пацієнти з деменцією) більш схильні до розвитку постуральної гіпотензії і більш чутливі до антихолінергічної та седативної дії фенотіазинів. Крім того, вони також схильні до розвитку екстрапірамідних побічних ефектів. Тому важливо розпочинати лікування таких пацієнтів з низьких доз і поступово підвищувати їх.

При застосуванні Тизерцину® пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення інсульту потрібно ретельно зважити співвідношення користь/ризик.

Зростання смертності у літніх пацієнтів з деменцією

За результатами двох великих спостережних досліджень, літні пацієнти з деменцією, при лікуванні яких застосовували нейролептики, мали підвищену смертність порівняно з тими, хто ці антипсихотичні препарати не застосовував. Однак наявні дані не дають можливості достовірно оцінити ступінь ризику і причини підвищеної смертності.

Тизерцин® не призначений для лікування розладів поведінки, спричинених деменцією.

Щоб уникнути розвитку постуральної гіпотензії, пацієнт повинен полежати протягом 30 хв після введення першої дози. Якщо запаморочення виникає часто після застосування препарату, пацієнту рекомендується забезпечити постільний режим після введення кожної дози.

Місце введення препарату слід змінювати, оскільки можливе місцеве подразнення шкіри або ураження прилеглих тканин.

Слід дотримуватись обережності, застосовуючи лікарський засіб хворим із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, особливо хворим літнього віку та пацієнтам із застійною серцевою недостатністю або нестабільним кровообігом. Перш ніж розпочати лікування Тизерцином®, необхідно провести ЕКГ, щоб виключити наявність серцево-судинного захворювання, яке може бути протипоказанням для лікування. Як і при застосуванні інших фенотіазинів, при лікуванні Тизерцином® спостерігалось подовження інтервалу QT, аритмія і дуже рідко – тріпотіння-мерехтіння шлуночків.

Пацієнтам з факторами ризику аритмії слід з великою обережністю призначати Тизерцин®. Якщо дозволяє клінічна ситуація, перед застосуванням препарату потрібно впевнитись у відсутності нижчезазначених факторів ризику аритмії: брадикардія чи атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, метаболічні порушення, такі як гіпокаліємія, гіпокальціємія чи гіпомagneмія, голодування чи зловживання алкоголем, наявність в анамнезі подовженого інтервалу QT, шлуночкової аритмії чи *torsades de pointes*, наявність у сімейному анамнезі подовження інтервалу QT, одночасне застосування нейролептиків, одночасне застосування інших лікарських засобів, що можуть провокувати брадикардію, порушення балансу електролітів, зменшення внутрішньошлуночкової провідності чи подовження інтервалу QT.

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

У зв'язку із застосуванням нейролептиків було зареєстровано збільшення числа випадків венозної тромбоемболії (ВТЕ). Враховуючи, що у пацієнтів, які лікувалися нейролептиками, часто наявні набуті фактори виникнення ВТЕ, необхідно перед і під час лікування препаратом ці фактори розпізнати і надалі забезпечити проведення профілактичних заходів.

Якщо під час курсу лікування антипсихотичними лікарськими засобами спостерігається гіпертермія, завжди слід виключити можливість розвитку нейролептичного злжкисного синдрому (НЗС). НЗС – потенційно летальна хвороба, що характеризується такими симптомами: ригідністю м'язів, гіпертермією, сплутаністю свідомості, порушенням функції вегетативної нервової системи (нестабільний артеріальний тиск, тахікардія, аритмії, посилене потовиділення), кататонією. Результати лабораторних досліджень: підвищені рівні креатинфосфокінази, міоглобінурія (рабдоміоліз) та гостра ниркова недостатність. Усі ці симптоми вказують на розвиток НЗС, тому лікування Тизерцином® необхідно негайно припинити, якщо такі симптоми з'являються. Лікування слід припинити і при відсутності клінічних симптомів НЗС, якщо під час лікування Тизерцином® спостерігається гіпертермія нез'ясованої етіології. Якщо після реконвалесценції стан пацієнта потребує подальшого лікування антипсихотичними засобами, вибір лікування вимагає повного перегляду.

Повідомлялося про толерантність до седативної дії фенотіазинів та перехресну толерантність серед антипсихотичних засобів. Ця толерантність може пояснюватися дисфункціональними симптомами, які розвиваються після раптової відміни високих доз після або тривалого застосування: нудота, блювання, головний біль, тремор, посилене потовиділення, тахікардія, безсоння, неспокій. Враховуючи це явище, лікарський засіб завжди слід відміняти поступово.

Багато нейролептичних препаратів, включаючи Тизерцин[®], можуть зменшувати поріг епілептичних судом і спричиняти зміни на ЕЕГ. Тому у хворих на епілепсію під час титрування дози слід обов'язково здійснювати контроль клінічних параметрів та показників ЕЕГ.

Холестатична (подібна до жовтяниці) гепатотоксична реакція, спричинена хлорпромазином, може спостерігатися також і при застосуванні інших фенотіазинів. Це залежить від індивідуальної чутливості пацієнта. Реакція повністю зникає після припинення лікування. Тому під час тривалого лікування необхідно регулярно контролювати функцію печінки.

У деяких пацієнтів, які лікувалися фенотіaziном, спостерігалися агранулоцитоз і лейкопенія, тому, незважаючи на дуже низьку частоту цих явищ, протягом тривалого лікування Тизерцином[®] рекомендується проводити регулярний контроль картини крові.

Оскільки повідомлялося про випадки розвитку гіперглікемії у пацієнтів, які отримували атипіві антипсихотичні засоби, у осіб, які хворіють на діабет або мають фактори ризику розвитку діабету, на початку лікування ін'єкційними формами левомепромазину слід проводити належний моніторинг рівня глюкози в крові.

Під час лікування Тизерцином[®], а також протягом 4-5 днів після його припинення заборонено вживання алкогольних напоїв.

Перед початком лікування і протягом усього періоду терапії рекомендується регулярний контроль таких параметрів:

- артеріальний тиск (особливо у хворих із нестабільним кровообігом та в осіб, схильних до гіпотензії);
- функція печінки (особливо у хворих із захворюванням печінки);
- аналіз крові (при пропасниці, фарингіті або підозрі на лейкопенію чи агранулоцитоз);
- рівень кальцію, магнію у крові.
- ЕКГ (при серцево-судинних захворюваннях і у пацієнтів літнього віку);
- рівень кальцію, магнію та калію у крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування у період вагітності не оцінювалася. У деяких випадках у дітей, матері яких у період вагітності застосовували фенотіазин, відзначали уроджені вади розвитку, однак причинний зв'язок з фенотіaziном не був встановлений. Через відсутність даних контрольованих клінічних досліджень лікарського засобу не слід застосовувати у період вагітності, якщо потенційна користь від застосування не перевищує можливий ризик для плода/дитини.

Існує ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених, які зазнали впливу антипсихотичних препаратів (у тому числі левомепромазину) у III триместрі вагітності матерів, включаючи екстрапірамідні реакції та/або синдром відміни препарату, яких може змінюватись у післяпологовий період. Були відзначені ажитація, гіпертонія, гіпотонія, тремор, сонливість, порушення дихання або порушення харчування. Отже, такі новонароджені повинні перебувати під ретельним наглядом.

Левомепромазин екскретується у грудне молоко, тому його застосування у період годування груддю протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

На початку лікування пацієнти, які застосовують Тизерцин®, повинні утримуватися від керування автотранспортом і роботи, яка потребує підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій. Надалі ці обмеження залежать від індивідуальної реакції хворого на лікування.

Спосіб застосування та дози.

Парентеральне введення препарату показане у випадках, коли пероральне застосування неможливе. Хворому, який знаходиться у ліжку, препарат слід вводити по 75–100 мг/добу (за 2–3 прийоми), контролюючи артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень. При внутрішньом'язовому застосуванні препарат необхідно вводити глибоко у м'яз. При внутрішньовенному застосуванні розчин необхідно розвести і вводити повільно у вигляді краплинної інфузії (50–100 мг Тизерцину® в 250 мл 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчину глюкози). Лікарський засіб можуть вводити тільки лікар або медична сестра.

Діти. Препарат не застосовувати дітям віком до 12 років.

Діти дуже чутливі до гіпотензивної або седативної дії левомепромазину, тому їм рекомендується зменшена добова доза (25–50 мг, розподілені на два прийоми).

Передозування.

Симптоми

Втрата свідомості, тахікардія, зміна ЕКГ, гіпотермія, дискінезія.

Зміна показників життєво важливих функцій організму (артеріальна гіпотензія, гіпертермія), порушення серцевої провідності (подовження інтервалу QT, вентрикулярна тахікардія/фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*), атріовентрикулярна блокада), екстрапірамідні симптоми, седативний ефект, збудження ЦНС (епілептичні напади) та нейролептичний синдром.

Лікування

Рекомендується контроль таких параметрів: кислотно-лужний статус, водно-електролітний баланс, ниркова функція, об'єм сечі, рівні печінкових ферментів, ЕКГ у хворих із нейролептичним зловиясним синдромом, а також рівень креатинфосфокінази у сироватці крові та температуру тіла.

Симптоматичне лікування слід призначати відповідно до результатів контролю основних параметрів. При артеріальній гіпотензії – внутрішньовенне введення рідини, положення Тренделенбурга, можна застосовувати допамін і/або норепінефрин (через проаритмогенний ефект Тизерцину® слід мати наготові реанімаційний набір; при застосуванні допаміну і/або норепінефрину необхідний контроль серцевої діяльності за допомогою ЕКГ). Адреналін (епінефрин) не повинен застосовуватися пацієнтами, які приймають нейролептики. Необхідно уникати застосування лідокаїну (лігнокаїну) та, наскільки це можливо, антиаритмічних препаратів з тривалим терміном дії.

Судоми можна усунути застосуванням діазепаму або, якщо судоми повторюються, застосуванням фенітоїну або фенобарбітону. Манітол слід призначати лише при розвитку рабдоміолізу. Специфічного антидоту немає.

Форсований діурез, гемодіаліз і гемоперфузія неефективні.

Лікування зловиясного нейролептичного синдрому включає негайне припинення застосування нейролептиків, лікування з використанням холоду. Можливе застосування дантролену натрію.

Слід з обережністю застосовувати нейролептики за необхідності їх подальшого прийому.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: найтяжчою побічною дією лікарського засобу найчастіше є постуральна гіпотензія, що супроводжується слабкістю, запамороченням або непритомністю. Можуть також спостерігатися тахікардія, синдром Адамса–Стокса, подовження інтервалу QT (проаритмогенний ефект, аритмія *torsade de pointes*); аритмія серця; серцеві напади, що можуть призвести до раптового летального наслідку.

З боку системи кровотворення: панцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, еозінофілія, тромбоцитопенія; венозна тромбоемболія, включаючи випадки емболії легень і випадки тромбозу глибоких вен.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, набряк гортані, периферичний набряк, астма.

З боку центральної нервової системи: дезорієнтація, сплутаність свідомості, зорові галюцинації, нерозбірлива мова, екстрапірамідні симптоми (дискінезія, дистонія, паркінсонізм, опістотонус, гіперрефлексія), епілептичні напади, підвищення внутрішньочерепного тиску, реактивація психотичних симптомів, кататонія, зловиясний нейролептичний синдром.

З боку ендокринної системи та метаболізму: галакторея, менструальні порушення, втрата маси тіла. У деяких пацієнтів, які лікувалися фенотіазином, спостерігалася аденома гіпофіза. Однак для того, щоб встановити причинний зв'язок з препаратом, необхідні подальші дослідження.

З боку сечостатевої системи: знебарвлення сечі, труднощі при сечовипусканні, дуже рідко – хаотичне скорочення матки; пріапізм.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, абдомінальний дискомфорт, нудота, блювання, запор, що може призводити до розвитку паралітичної кишкової непрохідності, ураження печінки (жовтяниця, холестаза); некротизуючий ентероколіт, що може бути летальним.

З боку шкіри: фоточутливість, еритема, кропив'янка, пігментація, ексфоліативний дерматит.

З боку органів зору: помутніння кришталика та рогівки, пігментна ретинопатія.

Реакції гіперчутливості: набряк гортані, периферичний набряк, анафілактоїдні реакції, астма, алергічні реакції.

Інші: тепловий удар у гарячих і вологих приміщеннях; недостатність вітамінів; непереносимість глюкози, гіперглікемія, синдром відміни у новонароджених.

Термін придатності. 2 роки.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 1 мл в ампулі з прозорого скла І гідролітичного класу з двома кодовими кільцями: червоним, синім та з точкою надлому; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина/ EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1165, м. Будапешт, вул. Бекенъфелді, 118-120, Угорщина/ 1165 Budapest, Bokenyfoldi ut.
118-120, Hungary