

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТИЗЕРЦИН®

(TISERCIN®)

Склад:

діюча речовина: левомепромазину maleат;

1 таблетка містить левомепромазину maleату 33,80 мг, що відповідає левомепромазину 25,00 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), диметикон.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, без запаху.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Левомепромазин.

Код АТХ N05A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тизерцин® – нейролептик фенотіазинового ряду. Левомепромазин є аналогом хлорпромазину з більш вираженою 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 дії. 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 виявляє амнестичні ефекти. Завдяки здатності потенціювати дію аналгетиків левомепромазин можна застосовувати як ад'ювантний засіб при інтенсивному хронічному і гострому болю.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 1–3 години після внутрішнього застосування. Левомепромазин інтенсивно метаболізується з утворенням сульфатних і глюкуронідних кон'югатів, які виводяться нирками. Незначна кількість дози (1 %) виводиться із сечею і калом у незміненому стані. Період напіввиведення – 15–30 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- гострі напади шизофренії;
- інші тяжкі психічні стани.

Ад'ювантна терапія при хронічних психозах:

- хронічна шизофренія;
- хронічні галюцинаторні психози.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, фенотіазинів або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- одночасне лікування іншими антигіпертензивними засобами;
- одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (МАО);
- одночасне застосування з депресантами центральної нервової системи (ЦНС) (алкоголь, засоби для загальної анестезії, снодійні засоби);
- закритокутова глаукома;
- затримка сечі;
- хвороба Паркінсона;
- розсіяний склероз;

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Забороняється одночасне застосування Тизерцину® та:

- гіпотензивних препаратів – через підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії;
- інгібіторів МАО, оскільки може продовжуватися і посилюватися побічні ефекти Тизерцину®.

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

Існує підвищений ризик розвитку аритмій, коли нейролептики застосовуються з тетерациклічними антидепресантами (наприклад мапротилін).

При одночасному застосуванні препарату із три/тетрациклічними антидепресантами можливе продовження і посилення седативного та антихолінергічного ефектів, збільшення ризику розвитку зловиясного нейролептичного синдрому.

При сумісному застосуванні Тизерцину з депресантами центральної нервової системи (наркотичні засоби, засоби для загальної анестезії, анксиолітики, седативно-снотворні засоби, транквілізатори, трициклічні антидепресанти, нейролептики) посилюється дія на центральну нервову систему.

Тизерцин® послаблює дію стимуляторів центральної нервової системи (наприклад, 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 розвинутися гіперглікемія.

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

При сумісному застосуванні Тизерцину® і дилевалолу посилюються ефекти обох препаратів унаслідок взаємного 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.

Не слід вжити алкоголь та застосовувати лікарські засоби, що містять алкоголь, під час терапії Тизерцином®. Алкоголь може посилювати пригнічувальний вплив на центральну нервову систему, що збільшує імовірність розвитку екстрапірамідних побічних ефектів.

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

Особливості застосування.

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

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

Призначення препарату хворим з печінковою і/або нирковою недостатністю потребує особливої уваги через ризик кумуляції 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 прийому першої дози. Якщо запаморочення виникає після прийому препарату, пацієнту рекомендується забезпечити постільний режим після прийому кожної дози.

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 40 мг лактози. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкозо-галактози не слід приймати цей препарат.

Слід дотримуватись обережності, застосовуючи лікарський засіб хворим із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, особливо хворим літнього віку та пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, порушенням провідності, аритмією, уродженим синдромом подовження інтервалу QT або нестабільним кровообігом. Перш ніж розпочати лікування Тизерцином[®], необхідно провести ЕКГ.

Пацієнтам з факторами ризику аритмії слід з великою обережністю призначати Тизерцин[®]. Якщо дозволяє клінічна ситуація, перед застосуванням препарату потрібно впевнитись у відсутності нижче вказаних 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 внутрішньшлуночкової 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.

Як і при застосуванні інших нейролептиків, може проявитися злоякісний нейролептичний синдром (не виключені і летальні ускладнення), який характеризується гіпертермією, м'язовою ригідністю, сплутаністю свідомості, порушенням функції вегетативної нервової системи (нестабільний артеріальний тиск, тахікардія, аритмії, посилене потовиділення), кататонією і автономною дисфункцією. 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 потребує повного перегляду.

Повідомлялося про толерантність до седативної дії фенотіази та перекресну толерантність серед антипсихотичних засобів. Ця толерантність може пояснюватися дисфункціональними симптомами, які розвиваються після раптової відміни великих доз або після 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 викликати зміни на ЕЕГ. Тому у пацієнтів з епілепсією 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 гіперглікемія, агранулоцитоз і лейкопенія, тому, незважаючи на дуже низьку частоту цих явищ, протягом тривалого лікування Тизерцином® рекомендується регулярний контроль картини 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 з нестабільним кровообігом та осіб, схильних до артеріальної гіпотензії);
- функція печінки (особливо у хворих із захворюванням печінки);
- аналіз крові (при пропасниці, фарингіті або підозрі на лейкопенію чи агранулоцитоз);
- ЕКГ (при серцево-судинних захворюваннях та у пацієнтів літнього віку);
- рівень кальцію, магнію та калію у крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У деяких випадках у дітей, матері яких у період вагітності застосовували фенотіазин, відзначалися уроджені вади розвитку, однак причинний зв'язок з фенотіaziном не був встановлений.

У зв'язку з відсутністю даних контрольованих клінічних досліджень препарат не слід застосовувати у період III триместру вагітності.

Годування груддю

Левомепромазин проникає у грудне молоко, тому його застосування в період годування груддю протипоказане.

Фертильність

Немає даних про фертильність у тварин.

У людей, через взаємодію з рецепторами допаміну, левомепромазин може викликати гіперпролактинемію, яка може бути пов'язана з порушенням фертильності у жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Протягом лікування слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи, яка потребує підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Лікування розпочинати з низьких доз, які потім поступово збільшувати, залежно від переносимості. Після помітного покращання стану дозу можна зменшити до підтримуючої дози, яку встановлює лікар індивідуально. Початкова доза препарату становить 25-50 мг (по 1 таблетці 1-2 рази на добу). У разі необхідності початкову дозу можна збільшувати до 150-250 мг (6-10 таблеток) за 2-3 прийоми на добу, максимальну частину добової дози приймати перед сном, потім, після поліпшення стану, дозу можна зменшити до підтримуючої. Максимальна добова доза становить 250 мг. Тривалість лікування встановлюється індивідуально лікарем і залежить від ефекту лікування.

Діти (віком понад 12 років).

Діти чутливі до гіпотензивних та седативних ефектів левомепромазину, тому рекомендована добова доза для них становить 25 мг.

Пацієнти літнього віку.

Препарат не рекомендується для пацієнтів віком від 65 років, оскільки такі люди більш чутливі до фенотіазину.

Діти. Препарат не застосовувати дітям віком до 12 років.

Передозування.

Симптоми

Зміна основних показників стану організму (артеріальна гіпотензія, гіпертермія), порушення серцевої провідності (подовження інтервалу QT, вентрикулярна тахікардія/ фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія (*torsades de pointes*), атріовентрикулярна блокада), екстрапірамідні симптоми, седативний ефект, збудження центральної нервової системи (епілептичні напади) та нейролептичний синдром, втрата свідомості, тахікардія, зміни на ЕКГ, гіпотермія, дискінезія.

Лікування

Симптоматичне лікування слід призначати відповідно до результатів контролю основних параметрів. При артеріальній гіпотензії – внутрішньовенне введення рідини, положення Тренделенбурга, можна застосовувати допамін і/або норепінефрин (слід мати у наявності реанімаційний набір; при застосуванні допаміну і/або норепінефрину необхідний контроль серцевої діяльності за допомогою ЕКГ). Судоми можна усунути застосуванням діазепаму або,

якщо судоми повторюються, застосуванням фенітоїну або фенобарбітону. Манітол слід призначати лише при розвитку рабдоміолізу.

Форсований діурез, гемодіаліз і гемоперфузія неефективні. Викликати блювання не рекомендується, оскільки при тимчасових епілептичних нападах унаслідок спастичних рухів голови і шиї може статися аспірація блювотних мас. Промивання шлунка та контроль показників життєво важливих функцій можна здійснювати навіть через 12 годин після прийому препарату, оскільки внаслідок антихолінергічної дії Тизерцину® уповільнюється спорожнення шлунка. Для зменшення всмоктування препарату додатково рекомендується прийом активованого вугілля та проносного засобу.

Лікування зловласного 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, яка зустрічається найчастіше, є постуральна гіпотензія, що супроводжується слабкістю, запамороченням або непритомністю. Можуть також спостерігатися тахікардія, синдром Адамса–Стокса, подовження інтервалу QT (проаритмогенний ефект, аритмія *torsades de pointes*); зловласний нейролептичний синдром; серцеві напади, що можуть призводити до раптової смерті.

З боку системи кровотворення: панцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія; венозна тромбоемболія, включаючи випадки емболії легень і випадки тромбозу глибоких вен; гіперглікемія, синдром відміни у новонароджених.

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.

З боку ендокринної системи та метаболізму: галакторея, порушення менструального циклу, зменшення 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, утруднення сечовипускання, дуже рідко – хаотичне скорочення матки; пріапізм.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, абдомінальний дискомфорт, нудота, блювання, запор 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, ексfolіативний дерматит.

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

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

Інші: гіпертермія, аритмія серця, непереносимість глюкози, недостатність вітамінів, тепловий удар у гарячих і вологих приміщеннях.

Термін придатності. 5 років.

Не можна застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 50 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у скляному флаконі, 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.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, 9900 м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина/ EGIS Pharmaceuticals PLC, 9900 Kormend, Matyas kiraly ut. 65, Hungary.