

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ТИЗЕРЦИН®
(TISERCIN®)

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.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Левомепромазин.

Код АТС N05A A02.

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 фенотіазинів;
- одночасне лікування іншими антигіпертензивними засобами;
- підвищена чутливість до фенотіазинів;
- передозування депресантів 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;

Спосіб застосування та дози.

Парентеральне введення препарату показане у випадках, коли пероральне застосування неможливе. Хворому, який знаходиться у ліжку, препарат слід ввести по 75-100 мг/добу (за 2-3 прийоми) під контролем артеріального тиску та частоти 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).

Побічні реакції.

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

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

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

З боку ендокринної системи та метаболізму: галакторея, менструальні порушення, втрата маси тіла. У деяких пацієнтів, які лікувалися фенотіaziном, 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, холестази); некротизуючий ентероколіт, що може бути летальним.

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

З боку органів зору: помутніння кристалика 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.

Передозування.

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

Симптоми

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 злоякісним синдромом, а також рівень креатинфосфокінази у сироватці крові та температуру тіла.

Симптоматичне лікування слід призначати відповідно до результатів контролю основних параметрів. При гіпотензії – внутрішньовенне введення рідини, положення Тренделенбурга, можна застосовувати допамін і/або норепінефрин (Унаслідок про-аритмогенного ефекту Тизерцину® слід мати наготові реанімаційний набір; при застосуванні допаміну і/або норепінефрину необхідний контроль ЕКГ). Судоми можна усунути застосуванням діазепаму або, якщо судоми рецидивують, призначенням фенітоїну або фенобарбітону. Манітол слід призначати лише при розвитку рабдоміолізу.

Специфічний антидот невідомий. Форсований діурез, гемодіаліз і гемоперфузія неефективні.

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. Однак через відсутність даних контрольованих клінічних досліджень препарат не слід застосовувати у період вагітності, якщо потенційна користь від застосування препарату не перевищує можливий ризик для плода/дитини.

Існує ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених, які зазнали впливу антипсихотичними препаратами (у тому числі левомепромазином) у III триместрі вагітності матерів, включаючи екстрапірамідальні та/або синдром відміни препарату, які можуть змінюватись по виразності і тривалості у післяпологовому періоді. 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 при відсутності контрольованих даних його застосування у період годування груддю протипоказано.

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).

Особливості застосування.

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

Рекомендовано змінювати місця в/м ін'єкцій левомепромазина у цілях профілактики місцевої реакції тканин на його введення.

З особливою обережністю слід застосовувати Тизерцин® разом з лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС, інгібіторами МАО, антихолінергічними засобами.

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

Особи літнього віку (та особливо пацієнти з деменцією) які більш схильні до розвитку постуральної гіпотензії і чутливіші до антихолінергічної та седативної дії фенотіазинів; пацієнти з факторами розвитку інсульту.

Крім того, вони також надто схильні до розвитку екстрапірамідних побічних ефектів, тому таким пацієнтам важливо розпочинати лікування 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

Результати двох великих спостережних досліджень показали, що 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 точну ступінь ризику, її причини також залишаються невідомими.

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 через можливе місцеве подразнення шкіри або ураження прилеглих тканин.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату хворим із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, і особливо хворим літнього віку та пацієнтам з відомою застійною серцевою недостатністю або нестабільним кровообігом. Перш ніж розпочати лікування Тизерцином®, необхідно зняти показники ЕКГ, щоб виключити наявність будь-якого 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, повинні бути підтверджені

відсутність наступних факторів ризиків аритмії: брадикардія чи блокада II-III ступеня, метаболічні порушення, такі як гіпокаліємія, гіпокальціємія чи гіпомагніємія, голодування чи зловживання алкоголем, наявність в анамнезі подовженого інтервалу QT, шлуночкової аритмії чи Torsades de Pointes, наявність в анамнезі спадкового подовження інтервалу QT, одночасне застосування нейролептиків, одночасне застосування інших лікарських засобів, що можуть провокувати брадикардію, порушення електролітів, зменшення внутрішньошлуночкової провідності чи подовження інтервалу QT.

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

У зв'язку з 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 в подальшому забезпечити проведення профілактичних заходів.

Якщо під час курсу лікування антипсихотичними лікарськими засобами спостерігається гіпертермія, завжди слід виключити можливість розвитку нейролептичного злоякісного 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 креатинінфосфокінази, 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 або тривало застосовуваних доз: нудота, блювання, головний біль, тремор, посилене потовиділення, тахікардія, безсоння, неспокій. Враховуючи це явище, препарат завжди слід відміняти поступово.

Багато нейролептичних препаратів, включаючи Тизерцин®, можуть зменшувати поріг епілептичних судом і спричиняти зміни на ЕЕГ. Тому хворим 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 і 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 атипичні антипсихотичні засоби, у осіб, які хворіють на діабет або мають фактори ризику розвитку діабету, на початку лікування ін'єкційними формами левомепромазина 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);
- функцію печінки (особливо у хворих з існуючим захворюванням печінки);
- якісний аналіз крові (при пропасниці, фарингіті або підозрі на лейкопенію чи агранулоцитоз; на початку лікування і протягом тривалого застосування);
- рівня кальцію, магнію у крові.
- ЕКГ (при серцево-судинних захворюваннях і у пацієнтів літнього віку);

– проведення контролю рівня кальцію, магнію та калію у крові.

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

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

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 MAO ефект Тизерцину[®] може подовжуватися, а його побічні ефекти – посилюватися, тому слід уникати одночасного застосування препарату та інгібіторів MAO.

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 левомепромазина 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, може спричинити підвищення плазмової концентрації цих лікарських засобів, збільшення фбо 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 повідомлялося про екстрапірамідні побічні явища.

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

При сумісному застосуванні Тизерцину[®] з депресантами ЦНС (наркотичні засоби, засоби для загальної анестезії, анксиолітики, седативно-снودійні 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 розвинутися гіперглікемія.

При сумісному призначенні 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 слід уникати одночасного застосування препарату та алкоголю. При сумісному застосуванні з вітаміном С зменшується авітаміноз, пов'язаний із застосуванням Тизерцину®.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 протиблювальну, 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 незміненішому вигляді. Період напіввиведення – 15-30 годин.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

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

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

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.

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