

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****Тиорил****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Тиорил**Международное непатентованное наименование:** Тиоридазин**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

1 таблетка содержит: *действующее вещество:* тиоридазина гидрохлорид 25,00 мг; *вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат, крахмал, повидон К-30, магния стеарат, тальк. *Состав пленочной оболочки:* TRC оболочка-А (гипромеллоза, тальк, пигментная смесь-А, кремния диоксид коллоидный; *состав пигментной смеси-А:* тальк, титана диоксид, макрогол-6000), лак на основе красителя солнечный закат желтый, лак на основе красителя индигокармина, лак на основе красителя пунцовый (Понсо 4R).

Описание: Круглые двояковыпуклые таблетки от светло-розового до розового цвета с серовато-коричневым оттенком. Допускаются вкрапления более темного цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Психолептики; антипсихотические средства; пиперидиновые производные фенотиазина.

Код АТХ: N05C02**Фармакологическое действие****Фармакодинамика**

Тиоридазин относится к группе пиперидиновых производных фенотиазина, оказывает влияние на центральную и периферическую нервную систему. Оказывает антипсихотическое, транквилизирующее, антидепрессивное, противозудное и противорвотное действие. Механизм антипсихотического действия обусловлен блокадой постсинаптических дофаминовых рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Центральное противорвотное действие обусловлено угнетением или блокадой дофаминовых D₂ - рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне ствола головного мозга, а периферическое блокадой блуждающего нерва в желудочно-кишечном тракте. Также обладает умеренным альфа-адреноблокирующим и м-холиноблокирующим действием. Блокада H₁-гистаминовых и м-холинорецепторов наиболее выражена среди всех нейролептиков. В малых дозах оказывает анксиолитическое действие, снижает чувство напряженности и тревоги, в более высоких дозах проявляет антипсихотическое действие. Увеличивает выделение гипофизом пролактина. Препарат дозозависимо удлиняет интервал QT, что может привести к тяжелым жизнеугрожающим желудочковым аритмиям, включая

полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Фармакокинетика

Абсорбция - высокая, время достижения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови - 1-4 часа после приема внутрь. Около 90% препарата связывается с белками плазмы. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (мезоридазин и сульфоридазин). Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 6-40 ч. Мезоридазин - фармакологически более активен, чем исходное вещество, имеет больший период полувыведения, меньше связан с белками, свободная концентрация выше, чем у тиоридазина. Экскреция в неизменном виде и в виде метаболитов - почками (35%), с желчью. Выделяется с грудным молоком.

Показания к применению

Препарат Тиорил показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет

- Шизофрения и другие психозы (в качестве препарата второй линии терапии у пациентов, которым противопоказаны другие препараты или в случае неэффективности других препаратов).
- Психотические расстройства, сопровождающиеся гиперактивностью и возбуждением; тяжелые нарушения поведения, связанные с агрессивностью, неспособностью к длительной концентрации внимания; психомоторное возбуждение различного генеза.
- Неврозы, сопровождающиеся страхом, тревогой, психомоторным возбуждением, психоэмоциональным напряжением, нарушением сна, навязчивыми состояниями, депрессивными расстройствами; абстинентный синдром (токсикомания, алкоголизм).

Препарат Тиорил показан к применению у детей и подростков в возрасте от 4 до 18 лет

- Нарушение поведения с психомоторной активностью.

Противопоказания

Гиперчувствительность к тиоридазину и другим производным фенотиазина.

Анамнестические сведения о реакциях повышенной индивидуальной чувствительности, таких как тяжелая фотосенсибилизация или повышенная индивидуальная чувствительность к другим фенотиазинам.

Одновременный прием с лекарственными средствами, угнетающими интервал QT, врожденное удлинение интервала QT.

Аритмии (в том числе в анамнезе).

Одновременный прием ингибиторов или субстратов изофермента CYP2D6, врожденная низкая активность изофермента CYP2D6.

Беременность, период грудного вскармливания.

Детский возраст до 4-х лет.

С осторожностью

При алкоголизме (предрасположенность к гепатотоксическим реакциям), патологических изменениях крови (нарушение кроветворения), раке молочной железы (в результате индуцированной фенотиазином секреции пролактина возрастают потенциальный риск прогрессирования болезни и резистентность к лечению эндокринными и цитостатическими лекарственными средствами), закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы с клиническими проявлениями, печеночной и/или почечной недостаточности, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (в период обострения), заболеваниях, сопровождающихся повышенным риском тромбоэмболических осложнений, болезни Паркинсона (усиливаются экстрапирамидные эффекты), эпилепсии, микседеме, хронических заболеваниях, сопровождающиеся нарушением дыхания (особенно у детей), синдроме Рейе (повышение риска развития гепатотоксичности у детей и подростков), кахексии, рвоте (противорвотное действие фенотиазинов может маскировать рвоту, связанную с передозировкой другими лекарственными средствами), у пациентов пожилого возраста.

Беременность и период лактации

При беременности применение Тиорила возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования безопасности применения препарата при беременности не проводились. При необходимости назначения Тиорила в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Дозу и время приема препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от заболевания и тяжести симптоматики. Начинать лечение рекомендуется с доз, находящихся на нижней границе указанного диапазона. Затем в процессе лечения дозу постепенно увеличивают до достижения максимальной эффективной дозы. При достижении максимального терапевтического эффекта дозу постепенно снижают до

поддерживающей дозы. Суточную дозу делят обычно на 2 – 4 приема.

Шизофрения и другие психозы

Взрослые: Начинают лечение с 50 – 100 мг 3 раза в сутки с постепенным повышением до максимальной дозы 800 мг/сут. После достижения эффекта доза может быть снижена до поддерживающей. Общая суточная доза колеблется в пределах 200 – 800 мг/сут в 2 – 4 приема.

Детям назначают с 0,5 мг/кг/сутки в несколько приемов. При необходимости дозу повышают до максимальной суточной дозы - 3 мг/кг/сутки.

Психотические расстройства, сопровождающиеся гиперактивностью и возбуждением; тяжелые нарушения поведения, связанные с агрессивностью, неспособностью к длительной концентрации внимания; психомоторное возбуждение различного генеза.

В амбулаторных условиях - 150 – 400 мг/сут, в стационаре - 250 – 800 мг/сут. Лечение обычно начинают с низких доз, 25 – 75 мг в сутки, постепенно увеличивая до оптимальной терапевтической дозы, которая достигается в течение 7 дней, антипсихотический эффект отмечается спустя 10 – 14 дней. Курс лечения составляет несколько недель. Поддерживающая суточная доза 75 – 200 мг однократно перед сном.

В гериатрической практике

При лечении лиц пожилого возраста обычно применяют низкие дозы 30 – 100 мг/сут.

В педиатрической практике

У детей в возрасте 4 – 7 лет по 10 – 20 мг/сут 2 – 3 раза в день, 8 – 14 лет по 20 – 30 мг/сут, кратность приема - 3 раза в сутки, 15 – 18 лет по 30 – 50 мг в сутки 3 раза в день.

Прочие показания (неврозы, абстинентный синдром)

При неврозах, с легкими когнитивными и эмоциональными нарушениями - 30 – 75 мг в сутки, при неэффективности дозу повышают до 50 – 200 мг в сутки. При неврозах с соматическим компонентом - 10 – 75 мг в сутки. Начинают лечение с низких доз, постепенно повышая их до оптимальной терапевтической. При абстинентном синдроме в зависимости от тяжести состояния от 10 – 75 мг/сутки до 150 – 400 мг/сутки.

В случае отмены длительной терапии препаратом его дозу рекомендуется снижать постепенно, в течение нескольких недель, поскольку внезапная отмена у пациентов, получавших препарат длительно или в высоких дозах, может привести в некоторых случаях к таким явлениям как тошнота, рвота, тремор, головокружение, беспокойство, возбуждение, бессонница, приходящие дискинезии. Эти явления могут создавать ошибочное впечатление возникновения у пациента депрессивного или психотического состояния.

Побочное действие

Побочные эффекты тиоридазина, как и прочих фенотиазинов, зависят от дозы и, как правило, обусловлены выраженными фармакологическими эффектами препарата. При применении препарата в рекомендованном интервале доз нежелательные явления в большинстве случаев слабо выражены и носят преходящий характер. Тяжелые явления отмечаются при использовании высоких доз тиоридазина.

Нежелательные явления сгруппированы в соответствии с классификацией органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения значимости. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко - лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения; очень редко - анемия, лейкоцитоз.

Эндокринные нарушения: часто - при длительном приеме - гиперпролактинемия, галакторея; нечасто - аменорея, нарушения менструального цикла, изменение массы тела, нарушение эрекции и эякуляции; редко - приапизм, гипертермия; очень редко - нагрубание молочных желез, гинекомастия, периферические отеки.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто - потеря аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - седативное действие, сонливость; головокружение; нечасто - нарушение сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, повышенная раздражительность, головная боль; редко - судороги, экстрапирамидные симптомы (тремор, мышечная ригидность, акатизия, дискинезия, дистония), поздняя дискинезия; очень редко - депрессия, бессонница, злокачественный нейролептический синдром.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрения, парез аккомодации.

Нарушения со стороны сердца: часто - ортостатическая гипотензия; нечасто - изменения ЭКГ (удлинение интервала QT), тахикардия; редко - аритмии; очень редко - трепетание-мерцание желудочков, внезапная смерть.

Нарушения со стороны сосудов: редко - бледность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - заложенность носа; редко - угнетение дыхания.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - сухость во рту; нечасто - тошнота, рвота, диарея, запор; редко - отек в области околоушной железы; очень редко - паралитическая кишечная

непроходимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - отклонения от нормы активности печеночных ферментов; редко - гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - дерматит, кожная сыпь (в т.ч. аллергическая), крапивница, повышенная фоточувствительность, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - задержка или недержание мочи.

Передозировка

Симптомы

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, снижение артериального давления, шок, изменение на ЭКГ, удлинение интервала QT и PR, специфические изменения сегмента ST и зубца T, брадикардия, синусовая стенокардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия типа «пируэт», угнетение функции миокарда.

Со стороны нервной системы: седативное действие, нарушение сознания, судороги, экстрапирамидные симптомы, агитация, гипотермия, гипертермия, арефлексия, кома. Со стороны вегетативной нервной системы - мидриаз, миоз, сухость кожи и слизистой полости рта, заложенность носа, задержка мочи, нечеткость зрения.

Со стороны дыхательной системы - угнетение дыхания, апноэ, отек легких.

Со стороны пищеварительной системы - снижение моторики, запор, кишечная непроходимость.

Со стороны мочевыделительной системы - олигурия, уремия.

Токсичность начинает проявляться при концентрации тиоридазина в плазме более 10 мг/л, при концентрациях 20 – 80 мг/л наступает смерть.

Лечение

Обеспечить проходимость дыхательных путей, наладить адекватную оксигенацию, и легочную вентиляцию. Начать длительный мониторинг сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ). Лечение заключается в коррекции электролитных нарушений и кислотно-основного баланса, введении лидокаина (рекомендуется соблюдать осторожность вследствие повышенного риска возникновения судорог), фенитоина, изопроterenолола, вплоть до установки искусственных водителей ритма и дефибрилляции. Ввиду возможного дополнительного удлинения интервала QT следует избегать применения дизопирамида, прокаинамида, хинидина. Коррекция сниженного АД может потребовать введения инфузионных растворов и вазопрессоров. При устойчиво низком АД показано введение

фенилэфрина, норэпифрина, метараминила. Альфа-адреноблокирующее свойство фенотиазина не позволяет применять неселективные альфа- и бета-адреномиметики (эпинефрин, допамин) - риск пароксизмальной вазодилатации.

Для удаления неабсорбированной дозы препарата рекомендуется назначение высоких доз активированного угля, индукция рвоты менее предпочтительна ввиду риска дистонии и потенциальной аспирации рвотных масс. Острые экстрапирамидные расстройства купируются дифенгидрамином или тригексифенидилом.

При судорогах следует избегать применения барбитуратов, поскольку они могут усиливать угнетение дыхания, вызванное фенотиазиновым производным.

За счет высокого объема распределения и сильного связывания с белками плазмы, форсированные диурез, гемоперфузия, гемодиализ, изменение pH мочи, скорее всего, не влияют на выведение производных фенотиазина из организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболизм, опосредуемый изоферментом CYP2D6: тиоридазин метаболизируется изоферментом CYP2D6, кроме того, сам является ингибитором этого изофермента. В связи с этим препараты, ингибирующие данный изофермент (например, циметидин, флуоксетин, пароксетин, моклобемид), могут усиливать и удлинять эффекты тиоридазина.

Трициклические антидепрессанты: одновременное применение трициклических антидепрессантов и производных фенотиазина может приводить к повышению концентрации в плазме этих лекарственных средств и/или производного фенотиазина, что может привести к возникновению аритмий.

Противосудорожные средства: тиоридазин, как и другие фенотиазины, может снижать порог судорожной готовности. При одновременном применении с тиоридазином возможно повышение или снижение концентрации в сыворотке фенитоина, в связи с чем может потребоваться коррекция его дозы. При совместном применении тиоридазина и карбамазепина концентрации этих препаратов в сыворотке не изменяются.

Антигипертензивные средства и бета-адреноблокаторы: вследствие подавления метаболизма совместное применение данных средств с тиоридазином может привести к повышению концентраций в плазме каждого из препаратов, что, вероятно, может привести к выраженному снижению артериального давления, нарушениям ритма сердца или побочным эффектам со стороны центральной нервной системы.

Непрямые антикоагулянты: совместное применение с тиоридазином может вызвать усиление гипопротромбинемического действия, что связано, главным образом, с конкурентным взаимодействием на уровне изоферментов цитохрома P450. В этом случае

необходим тщательный контроль концентрации протромбина в плазме.

Средства с угнетающим воздействием на центральную нервную систему: тиоридазин может усиливать эффекты алкоголя и других средств, обладающих угнетающим воздействием на центральную нервную систему, бензодиазепинов, наркотических анальгетиков, барбитуратов, антидепрессантов и средств для наркоза.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО): одновременное применение ингибиторов МАО и тиоридазина может удлинять и усиливать седативное и м-холиноблокирующее действие каждого из препаратов.

Препараты лития: возможно возникновение тяжелых нейротоксических осложнений, экстрапирамидных нарушений и сомнамбулизма у пациентов, получавших одновременно препарат лития и производное фенотиазина, включая тиоридазин.

Средства с м-холиноблокирующим действием: при одновременном применении с тиоридазином возможно усиление м-холиноблокирующих эффектов м-холиноблокаторов (атропиноподобных средств), антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов, вплоть до таких проявлений как «атропиновый психоз», выраженный запор, паралитическая кишечная непроходимость, гиперпирексия с возможным тепловым ударом. В этих случаях показано тщательное наблюдение за пациентом и коррекция доз препаратов.

Противопаркинсонические средства: при одновременном применении тиоридазина и леводопы возможно ослабление эффектов каждого из препаратов.

Сосудосуживающие средства: благодаря своим α -адреноблокирующим свойствам, тиоридазин может ослаблять прессорный эффект сосудосуживающих средств (эпинефрина, допамина, эфедрина, фенилэфрина).

Хинидин: при одновременном применении хинидина и тиоридазина возможно усиление угнетающего воздействия хинидина на миокард.

Антиаритмические средства /удлинение интервала QT: учитывая, что фенотиазины, в том числе тиоридазин, могут вызывать такие изменения ЭКГ как удлинение интервала QT, следует соблюдать осторожность при их одновременном применении с препаратами, обладающими аналогичным свойством.

Тиазидные диуретики: одновременное применение тиоридазина и тиазидного диуретика может привести к выраженной артериальной гипотензии. Кроме того, вызванная диуретиком гипокалиемия может усиливать кардиотоксические эффекты тиоридазина.

Гипогликемические средства: тиоридазин влияет на углеводный обмен, в связи с чем при его применении может нарушаться толерантность пациента к глюкозе, достигнутая на фоне лечения гипогликемическими средствами.

Антацидные и противодиарейные средства могут уменьшать всасывание из желудочно-кишечного тракта тиоридазина.

Особые указания

В период лечения необходимо осуществлять контроль морфологического состава крови.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

В рандомизированных клинических исследованиях по сравнению некоторых атипичных нейролептиков с плацебо, проведенных у пациентов пожилого возраста с деменцией, наблюдалось троекратное увеличение риска развития цереброваскулярных осложнений. Механизм увеличения риска развития цереброваскулярных осложнений не известен. Нельзя исключить увеличение этого риска при приеме других нейролептиков или при приеме нейролептиков пациентами других групп, поэтому тиоридазин следует с осторожностью применять пациентам с факторами риска развития инсульта. У пациентов пожилого возраста с психозами, связанными с деменцией, при лечении антипсихотическими препаратами наблюдалось повышение риска смерти. В плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что большинство пациентов, получавших атипичные антипсихотические препараты, имели в 1,6 – 1,7 раз больший риск смерти, чем пациенты, получавшие плацебо. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у получавших активный препарат (нейролептик) пациентов по окончании 10-недельного курса лечения смертность составляла 4,5% против 2,6% у пациентов, получавших плацебо. Хотя причины смерти в клинических исследованиях с атипичными антипсихотическими препаратами варьировали, большинство причин смертей было или сердечно-сосудистыми (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть), или инфекционными (например, пневмония). Наблюдательные исследования подтвердили, что подобно лечению атипичными антипсихотическими препаратами, лечение типичными нейролептиками также может увеличивать смертность. Степень, в которой увеличение смертности может быть связано с приемом антипсихотического препарата, а не с некоторыми особенностями пациентов, неясна.

Удлинение интервала QT

У пожилых пациентов, применяющих фенотиазины, в том числе тиоридазин, наблюдались изменения терминального отрезка ЭКГ, включающие удлинение интервала (QT, депрессию и инверсию зубца T, появление U волн. На сегодняшний день появление этих изменений связывают с изменением реполяризации, которая не связана с повреждением миокарда и является обратимой. Тем не менее, значительное удлинение интервала QT может вызывать желудочковые аритмии, приводящие к внезапной смерти.

Поздняя дискинезия

Длительное использование антипсихотических препаратов может быть связано с развитием поздней дискинезии, степень выраженности которой у пациентов значительно варьирует.

Злокачественный нейролептический синдром

При приеме тиоридазина, как и других антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи развития злокачественного нейролептического синдрома, клиническими проявлениями которого, являются: гиперпирексия, мышечная ригидность, изменение в психическом статусе, вегетативные нарушения (нерегулярный пульс и артериальное давление, тахикардия, аритмия, потливость, одышка), нарушение сознания вплоть до комы. При возникновении злокачественного нейролептического синдрома необходимо немедленно прекратить прием тиоридазина и других препаратов, необходимых для сопутствующей терапии, назначить симптоматическую терапию и мониторинг жизненно-важных функций. Если пациент нуждается в антипсихотическом лечении после перенесенного злокачественного нейролептического синдрома, следует тщательно оценить возможность повторной медикаментозной терапии тиоридазином. За такими пациентами необходимо установить тщательное медицинское наблюдение.

Переломы, травмы

Тиоридазин может вызывать сонливость, постуральную гипотензию, моторную и сенсорную нестабильность, что может приводить к падениям, и, как следствие, переломам и другим травмам.

Пациенты с эпилепсией

Вследствие способности тиоридазина снижать порог судорожной активности, при лечении пациентов с эпилепсией следует тщательно наблюдать за их состоянием и, по возможности, проводить электроэнцефалографию.

Пациенты с болезнью Паркинсона

За исключением особых случаев, тиоридазин не следует применять у пациентов с болезнью Паркинсона.

Венозные тромбоэмболические осложнения

При применении антипсихотических препаратов наблюдались случаи венозных тромбоэмболических осложнений, иногда - с летальным исходом. Поэтому тиоридазин следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Угнетающее действие на центральную нервную систему

Как и другие фенотиазины, тиоридазин способен усиливать угнетающее действие различных депрессантов (алкоголь, анестетики, барбитураты, наркотики, другие

психоактивные препараты, инсектициды атропина и фосфора и другие) на центральную нервную систему. Был зарегистрирован случай остановки дыхания при совместном применении фенотиазина и большой дозы барбитуратов.

Синдром отмены

В связи с возможностью развития синдрома отмены при резком прекращении лечения высокими дозами тиоридазина, отмену препарата следует проводить постепенно.

Фотосенсибилизация

В связи с возможностью развития фотосенсибилизации, пациентам, получающим тиоридазин, следует рекомендовать избегать пребывания под прямыми солнечными лучами.

Этанолсодержащие вещества

В период лечения тиоридазином запрещается прием этанолсодержащих веществ.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 25 мг.

10 таблеток в блистер из ПВХ пленки и алюминиевой фольги. 3, 6 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Образец не для продажи: 10 таблеток в блистер из ПВХ пленки и алюминиевой фольги. 1 блистер с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года с даты производства.

Не использовать позже срока, указанного на упаковке

Условия отпуска

По рецепту

Производитель

Торрент Фармасьютикалс Лтд.

Торрент Хаус, Офф Ашрам Роуд, Ахмедабад 380 009, Индия

Адрес места производства:

Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия

Вилладж Бхуд и Макхну Мажра,

Техсил: Бадди, 173205

Дист. Солан (Х.П.) Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство Торрент Фармасьютикалс Лтд.:

г. Москва, 117418 ул. Новочеремушкинская, д. 61

тел: (495) 258 59 90. факс: (495) 258 59 89

e-mail: torrent@torrentpharma.ru