

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕТУРАМ

(TETURAM)

Склад:

діюча речовина: дисульфірам;

1 таблетка містить дисульфіраму (у перерахунку на 100 % і суху речовину) – 150 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого зі злегка жовтуватим-зеленуватим відтінком кольору, круглої форми, з плоскою поверхнею зі скошеними краями (фаскою) і рисою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при алкогольній залежності. Код АТХ N07B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тетурам – специфічний засіб для лікування хронічного алкоголізму. Дія дисульфіраму зумовлена здатністю порушувати метаболізм алкоголю. В організмі дисульфірам перетворюється на N,N-діетилдитіокарбамінову кислоту та інші метаболіти, що блокують іони металів, та сульфгідрильні групи ферментів, які беруть участь у знешкодженні алкоголю. Етанол в організмі піддається окисним перетворенням через фазу ацетальдегіду та оцтової

кислоти. Блокуючи ферментну біотрансформацію алкоголю алкогольдегідрогеназою, дисульфірам сприяє накопиченню ацетальдегіду в крові після прийому алкоголю з розвитком характерних токсичних ефектів (нудота, блювання, гіперемія шкіри, відчуття жару обличчя та верхньої частини тулуба, біль у грудях, утруднення дихання, шум у голові, відчуття серцебиття, запаморочення, відчуття страху, озноб, зниження артеріального тиску). Призначення алкоголю на фоні дії дисульфіраму дозволяє виробити стійкий негативний умовний рефлекс на смак та запах алкоголю та при тривалому лікуванні досягти часткової або повної непереносимості алкоголю.

Фармакокінетика.

Після прийому всередину швидко, але не повністю (70-90 %) абсорбується в травному тракті. Тривалість дії становить 48 годин. Дисульфірам швидко метаболізується шляхом відновлення в діетилдитіокарбамат, який виділяється у вигляді кон'югатів, або в діетиламін та сірковуглець (від 4 % до 53 %). Сірковуглець виділяється через легені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ад'ювантна терапія для попередження рецидиву алкогольної залежності.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до дисульфіраму або до будь-якого компонента препарату та до тіурамових сполук;
- серцево-судинні розлади;
- цукровий діабет;
- розлади психіки та поведінки: тяжкі розлади особистості, суїцидальний ризик, психози;
- епілепсія та епілептиформні синдроми (за винятком алкогольної епілепсії);
- тяжка дихальна недостатність;
- тяжка печінкова та/або ниркова недостатність;
- вживання напоїв або застосування лікарських засобів, що містять алкоголь, впродовж останніх 24 годин до прийому дисульфіраму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації Тетураму:

з *алкоголем (у якості напою або допоміжної речовини)* – розвиток дисульфірамової реакції (відчуття жару, почервоніння, блювання, тахікардія).

Необхідно уникати алкогольних напоїв або лікарських засобів, харчових продуктів, парфюмерно-косметичних засобів, що містять спирт до повного виведення препарату з організму. З цією метою слід керуватися даними про період напіввиведення. Також слід уникати застосування лікарських засобів, що містять велику кількість пропіленгліколю;

з *ізоніазидом, паральдегідом* – можливі гострі порушення поведінки та координації рухів;

з *нітроїмідазолами (метронідазол, орнідазол, секнідазол, тинідазол, омепразол)* – можливі гострий токсичний психоз (біла гарячка), порушення свідомості, кататонії, які є зворотними після відміни препарату; застосування метронідазолу слід уникати впродовж 14 днів після припинення лікування з дисульфірамом;

з *гідантоїнами (фенітоїном і, шляхом екстраполяції, фосфенітоїном)* – можливе істотне та швидке підвищення рівня гідантоїнів, у т.ч. фенітоїну, в плазмі крові (внаслідок пригнічення метаболізму) з токсичними проявами; якщо застосування комбінації не можна уникнути, показані клінічний нагляд та контроль рівня фенітоїну в плазмі крові під час і після припинення лікування дисульфірамом;

з *гепатотоксичними препаратами* – ймовірність токсичного ураження печінки, тому необхідно уникати їх одночасного застосування з дисульфірамом.

Комбінації, що вимагають застосування з обережністю:

з *вазодилататорами, альфа- і бета-адреноблокаторами, симпатоміметиками* – слід очікувати фармакодинамічних взаємодій з можливими серйозними клінічними наслідками;

з *варфарином та іншими пероральними антикоагулянтами* – через зниження метаболізму у печінці можливе підвищення плазматичних концентрацій антикоагулянтів та збільшення антикоагулянтного ефекту (небезпека кровотеч). Слід частіше контролювати протромбіновий час або міжнародне нормалізоване відношення (INR), коригувати дози антикоагулянтів у процесі лікування дисульфірамом та ще впродовж 8 днів після відміни дисульфіраму;

з *теофіліном* – можливе зниження метаболізму теофіліну та підвищення його концентрації в плазмі крові. Дозу теофіліну слід відкоригувати, орієнтуючись на

клінічні ознаки та рівні препарату у плазмі крові;

з *бензодіазепінами* – можливе потенціювання седативного ефекту, побічних реакцій з боку ЦНС через інгібування окисного метаболізму бензодіазепінів (особливо хлордіазепоксиду та діазепаму). Під впливом діазепаму можливе зменшення інтенсивності реакції дисульфірам-алкоголь. Потенційно можливе посилення токсичності темазепаму. Дозування бензодіазепінів слід коригувати, орієнтуючись на клінічні ознаки;

з *барбітуратами, морфіном, пентидином* – посилюються терапевтичний ефект та побічні реакції вказаних речовин внаслідок підвищення їх концентрацій в плазмі крові, розвиваються токсичні реакції;

з *буспіроном* – потенційно можливе виникнення психічних розладів (манії);

з *трициклічними антидепресантами (дезипрамі́н, іміпрамі́н, амітриптилі́н)* – можливе посилення непереносимості алкоголю, потенціювання антабусної реакції, розвиток гострого органічного мозкового синдрому; рекомендується моніторинг психічного стану пацієнта;

з *пімозидом* – можливе потенціювання органічного мозкового синдрому і хореоатетозу;

з *похідними фенотиазину (в т.ч. перфеназин, хлорпромазин), інгібіторами МАО* – ризик розвитку серйозних побічних реакцій (в т.ч. психотичних реакцій, посилення артеріальної гіпотензії), пов'язаних з лікарською взаємодією.

з *хлорзоксазоном* – підвищується ризик розвитку його побічних реакцій з боку ЦНС;

з *кокаїном* – дисульфірам може пригнічувати його метаболізм, що може привести до значного збільшення концентрації кокаїну в крові та до підвищення ризику кардіоваскулярних побічних реакцій кокаїну, в т.ч. подовження інтервалу QT;

з *кофеїном* – застосування дисульфіраму і високих доз кофеїну збільшує ризик серцево-судинних реакцій і збудження. Слід контролювати застосування кофеїнвмісних препаратів та продуктів;

з *аскорбіновою кислотою* – застосування високих доз аскорбінової кислоти може завадити реакції дисульфірам-алкоголь;

з *рифампіцином* – дисульфірам пригнічує окиснення та ниркову екскрецію рифампіцину.

Одночасне застосування *антацидів, що містять двовалентні катіони*, може знижувати абсорбцію дисульфіраму. Аналогічним чином високі дози *солей заліза* блокують абсорбцію.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

Дисульфірам може завадити визначенню рівня холестерину в крові (збільшення значень).

Дисульфірам дещо знижує екскрецію з сечею ванілілмигдалевої кислоти, але не настільки, щоб завадити діагностиці феохромоцитом.

Дисульфірам може збільшити концентрацію гомованілінової кислоти в сечі внаслідок інгібування бета-дофамінгідроксилази.

Особливості застосування.

Особливості застосування, пов'язані тільки з дисульфірамом.

Повідомлялося про випадки тяжкої гепатотоксичності, що призводили до трансплантації печінки або летального наслідку.

У разі виникнення астенії, анорексії, нудоти, блювання, абдомінального болю або жовтяниці, потемніння сечі слід негайно припинити прийом препарату та провести клінічне обстеження пацієнта, включаючи оцінку лабораторних показників функції печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливості застосування, пов'язані з комбінацією дисульфірам-алкоголь.

Пацієнта необхідно попередити про ризик розвитку дисульфірамової реакції різного ступеня тяжкості, у поодиноких випадках — з летальним наслідком, у разі одночасного застосування препарату та алкогольних напоїв, навіть у незначній кількості, та при порушенні режиму трезості до 2 тижнів після закінчення лікування (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»).

Пацієнти повинні бути уважними щодо вмісту спирту в деяких інших лікарських засобах (особливо у пероральних розчинах) або в харчових продуктах, а також при використанні парфюмерно-косметичних засобів, таких як лосьйони після гоління, рідина для полоскання рота, парфуми.

Дисульфірамова реакція (симптоми: припливи, еритема, нудота, блювання, відчуття загального нездужання, тахікардія та артеріальна гіпотензія)

розвивається впродовж 10 хвилин після вживання алкогольвмісних продуктів і може тривати від 30 хвилин до кількох годин.

Реакції при застосуванні алкоголю можуть виникати впродовж 2 тижнів після припинення лікування дисульфірамом. Були зареєстровані більш тяжкі реакції: серцеві аритмії, напади стенокардії, серцево-судинний колапс, інфаркт міокарда, пригнічення дихальної функції, неврологічні явища (сплутаність свідомості, енцефалопатія, судоми), раптовий летальний наслідок.

Не рекомендується застосування дисульфіраму з наступними речовинами:

- спиртними напоями і лікарськими засобами, до складу яких входить спирт;
- ізоніазидом;
- метронідазолом;
- фенітоїном, фосфенітоїном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запобіжні заходи при застосуванні.

Застосування препарату можливе лише в умовах спеціалізованої установи (стаціонару, медичного центру, поліклініки), де є кваліфікований персонал з досвідом роботи з препаратом.

Застосування дисульфіраму може супроводжуватися вираженими побічними ефектами, тому вдаватися до нього слід тільки при недоступності або неефективності альтернативних методів лікування.

Лікування дисульфірамом слід проводити під наглядом лікаря тільки після поглибленого медичного обстеження пацієнта (загального медичного огляду та лабораторних аналізів) та за відсутності у нього протипоказань до терапії. Пацієнту слід обов'язково роз'яснити суть терапії та заборонити вживати алкоголь у період лікування.

Препарат ніколи не можна застосовувати пацієнтам без їхнього відома, недостатньо поінформованим пацієнтам та пацієнтам у стані алкогольного сп'яніння.

Перед застосуванням препарату необхідно повністю ліквідувати абстинентні явища, провести курс дезинтоксикаційної, загальнозміцнювальної, симптоматичної терапії. Бажано провести раціональну психотерапію.

За 1-3 дні до введення препарату рекомендовано повністю відмінити прийом снодійних препаратів, транквілізаторів, антидепресантів і нейролептиків.

Функціональні проби печінки, в тому числі визначення рівня трансаміназ у сироватці крові, слід здійснювати до початку лікування дисульфірамом (див. розділ «Протипоказання») та в подальшому через регулярні інтервали часу, принаймні один раз на місяць, особливо впродовж перших 3 місяців лікування. Перевищення в три рази верхньої межі норми рівня трансаміназ у сироватці крові потребує негайного припинення лікування дисульфірамом без подальшого його поновлення. Слід здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів до нормалізації показників функції печінки.

З обережністю слід застосовувати дисульфірам пацієнтам з нікелевим дерматитом/екземою через підвищений ризик виникнення гепатиту.

При прийомі дисульфіраму пацієнтам з артеріальною гіпертензією слід ретельно контролювати артеріальний тиск, рекомендується зниження дози.

Дисульфірам слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок, з гіпотиреоїдизмом через можливість розвитку випадкової дисульфірамової реакції.

Застосування дисульфіраму не рекомендується у період вагітності, незалежно від стадії, та жінкам репродуктивного віку, які не користуються протизаплідними засобами (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах не дали переконливих результатів, а даних клінічних досліджень недостатньо. Тому дисульфірам не рекомендується застосовувати як у період вагітності, незалежно від її терміну, так і жінкам репродуктивного віку, які не застосовують протизаплідні засоби.

Розвиток дисульфірамової реакції при одночасному застосуванні препарату з алкоголем може мати серйозні наслідки для плода.

Застосовувати препарат у період годування груддю не рекомендується.

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

Слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування можуть спостерігатися порушення зору,

сплутаність свідомості, сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендується лікування розпочинати після утримання від вживання алкоголю принаймні протягом 24 годин у спеціалізованій установі лікарями з досвідом його застосування.

Препарат призначений для перорального прийому. Застосовувати дорослим вранці, під час сніданку, у дозах 150-450 мг на добу 7-10 днів.

Через 7-10 днів від початку лікування проводити першу дисульфірам-алкогольну пробу: після прийому препарату вранці у дозі 450-750 мг пацієнт випиває 20-30 мл 40 % розчину спирту етилового або горілки, або іншого відповідного алкогольного напою. При слабкій реакції дозу алкоголю при проведенні наступних проб підвищувати на 10-20 мл, максимальна доза – 100-120 мл. Повторні проби здійснювати в умовах стаціонару через 1-2 дні, в амбулаторних умовах – через 3-5 днів.

Тривалість курсу лікування встановлює лікар індивідуально.

Діти.

Досвіду застосування препарату для лікування дітей немає.

Передозування.

Симптоми: передозування дисульфіраму може призвести до серйозних неврологічних ускладнень, таких як енцефалопатія, розлади свідомості, такі як сплутаність свідомості, кома, конвульсії, можливі екстрапірамідні симптоми.

Передозування дисульфіраму у комбінації з алкоголем може призвести до коми або синдрому сплутаності свідомості, серцево-судинної недостатності, іноді з неврологічними ускладненнями.

Лікування: симптоматичне.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з дисульфірамом.

Нервова система та психічні розлади: периферичні нейропатії, неврити, у тому числі неврит зорового нерва, поліневрити, зазвичай нижніх кінцівок; психоневрологічні розлади (в т.ч. погіршення/втрата пам'яті, сплутаність свідомості, дезорієнтація, параноя), астенія; головний біль, сонливість, відчуття підвищеної втомлюваності (зазвичай на початку лікування). Інколи можуть розвиватися енцефалопатія, судоми/епілептиформні напади, кататонія, як правило, зворотні при припиненні лікування.

Психоневрологічні реакції зазвичай виникали на тлі високих дозувань (більше 500 мг/добу), застосування з метронідазолом або ізоніазідом (потенціювання токсичності), у пацієнтів з синдромом відміни алкоголю.

Травний тракт: металічний або часниковий присмак у роті, неприємний запах з рота (галітоз), неприємний запах у пацієнтів з колостою, втрата апетиту, гастралгія, нудота, блювання, діарея. Зазвичай ці реакції виникають протягом перших двох тижнів, зникають спонтанно з продовженням терапії або зі зменшенням дози.

Гепатобіліарна система: підвищення рівня трансаміназ, білірубіну, повідомлялося про випадки жовтяниці, гепатиту (переважно цитолітичного), іноді з еозінофілією, шкірним висипом; тяжкі випадки були пов'язані з фульмінантним гепатитом, некрозом печінки, печінковою недостатністю, що іноді вимагали трансплантації печінки або призводили до летального наслідку. Деякі випадки гепатиту виникали у пацієнтів з нікелевою екземою. Застосування дисульфіраму слід негайно припинити при погіршенні функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Шкіра та підшкірні тканини: алергічні дерматити, свербіж, шкірні висипання, в тому числі акнеподібні, макулопапульозні. У пацієнтів із сенсibiliзацією до дисульфіду тетраметилтіураму, присутньому в гумових виробках, можлива перехресна чутливість до дисульфіраму. Повідомлялося про випадки мультиформної еритеми, токсичного епідермального некролізу, синдрому Стівенса-Джонсона.

Статева система: зниження лібідо, потенції, еректильна дисфункція.

Імунна система: реакції гіперчутливості.

Побічні реакції, пов'язані з поєднанням дисульфіраму та алкоголю (дисульфірам-алкогольні реакції).

Можуть виникати до двох тижнів після припинення прийому дисульфіраму та характеризуються:

- інтенсивною вазодилатацією зони обличчя та шиї, спричиняючи еритему, припливи, відчуття пульсації в голові та шиї; гіпертермією, пітливістю, нудотою, блюванням, відчуттям спраги, свербіжем шкіри, кропив'янкою, тривожністю, відчуттям нездужання, запамороченням, головним болем, нечіткістю зору, диспноє, пальпітацією, тахікардією, артеріальною гіпотонією, гіпервентиляцією;
- у більш тяжких випадках – пригніченням дихання, болем у грудях, пролонгацією інтервалу QT, депресією сегмента ST, аритміями, нападами стенокардії, синкопе, ціанозом губ, нігтів, інфарктом міокарда, серцево-судинною недостатністю, серцево-судинним колапсом, неврологічними ускладненнями (сплутаність свідомості, втрата свідомості, набряк головного мозку, крововиливи у мозкові оболонки, геморагічний інсульт, енцефалопатія, судоми/епілептиформні напади), комою, раптовим летальним наслідком. Рідкісні ускладнення включають артеріальну гіпертензію, бронхоспазм, метгемоглобінемію.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 або 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.