

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 жовтувато-зеленуватим відтінком кольору, круглої форми, з плоскою поверхнею зі скошеними краями (фаскою) і рискою.

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 *нітроімідазолами (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 *вазодилаторами, 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 плазмових 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 (дезипрамін, іміпрамін, амітриптилін)* – 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 MAO* – 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 феохромоцитомі.

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

тверезості 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 алкогольовмісних 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 дезінтоксикаційної, 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 гіпотиреозом 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 дисульфідів 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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ТЕТУРАМ**(TETURAM)****Состав:**

действующее вещество: дисульфирам;

1 таблетка содержит дисульфирама (в пересчете на 100 % и сухое вещество) – 150 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого со слегка желтовато-зеленоватым оттенком цвета, круглой формы, с плоской поверхностью со скошенными краями (фаской) и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при алкогольной зависимости.

Код АТХ N07B B01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Тетурам – специфическое средство для лечения хронического алкоголизма. Действие дисульфирама обусловлено способностью нарушать метаболизм алкоголя. В организме дисульфирам превращается в N,N-диэтилдитиокарбаминую кислоту и другие метаболиты, блокирующие ионы металлов, и сульфгидрильные группы ферментов, участвующих в обезвреживании алкоголя. Этанол в организме подвергается окислительным превращениям через фазу ацетальдегида и уксусной кислоты. Блокируя ферментную биотрансформацию алкоголя алкогольдегидрогеназой, дисульфирам способствует накоплению ацетальдегида в крови после приема алкоголя с развитием характерных токсических эффектов (тошнота, рвота, гиперемия кожи, ощущение жара лица и верхней части туловища, боль в груди, затруднение дыхания, шум в голове, ощущение сердцебиения, головокружение, чувство страха, озноб, снижение артериального давления). Назначение алкоголя на фоне действия дисульфирама позволяет выработать стойкий отрицательный условный рефлекс на вкус и запах спиртного и при длительном лечении достичь частичной или полной непереносимости алкоголя.

Фармакокинетика.

После приема внутрь быстро, но не полностью (70-90 %) абсорбируется в пищеварительном тракте. Длительность действия составляет 48 часов. Дисульфирам быстро метаболизируется путем восстановления в диэтилдитиокарбамат, который выделяется в виде конъюгатов, или в диэтиламин и сероуглерод (от 4 % до 53 %). Сероуглерод выделяется через легкие.

Клинические характеристики.

Показания.

Адьювантная терапия для предупреждения рецидива алкогольной зависимости.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к дисульфираму или к какому-либо компоненту

препарата и к тиурамовым соединениям;

- сердечно-сосудистые расстройства;
- сахарный диабет;
- расстройства психики и поведения: тяжелые расстройства личности, суицидальный риск, психозы;
- эпилепсия и эпилептиформные синдромы (за исключением алкогольной эпилепсии);
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- употребление напитков или применение лекарственных средств, содержащих алкоголь, в течение последних 24 часов до приема дисульфирама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Нерекомендованные комбинации Тетурама:

- с *алкоголем (в качестве напитка или вспомогательного вещества)* – развитие дисульфирамовой реакции (ощущение жара, покраснение, рвота, тахикардия). Необходимо избегать алкогольных напитков или лекарственных средств, пищевых продуктов, парфюмерно-косметических средств, которые содержат спирт до полного выведения препарата из организма. С этой целью следует руководствоваться данными о периоде полувыведения. Также следует избегать применения лекарственных средств, содержащих большое количество пропиленгликоля;
- с *изониазидом, паральдегидом* – возможны острые нарушения поведения и координации движений;
- с *нитроимидазолами (метронидазол, орнидазол, секнидазол, тинидазол, омепразол)* – возможны острый токсический психоз (белая горячка), нарушение сознания, кататонии, которые являются обратимыми после отмены препарата; применение *метронидазола* следует избегать в течение 14 дней после прекращения лечения с дисульфирамом;
- с *гидантоинами (фенитоином и, путем экстраполяции, фосфенитоином)* – возможно существенное и быстрое повышение уровня гидантоинов, в т.ч. фенитоина, в плазме крови (вследствие угнетения метаболизма) с токсическими проявлениями; если применение комбинации нельзя избежать, показаны клиническое наблюдение и контроль уровня фенитоина в плазме крови во время и после прекращения лечения дисульфирамом;
- с *гепатотоксическими препаратами* – вероятность токсического поражения печени, поэтому необходимо избегать их одновременного применения с дисульфирамом.

Комбинации, требующие применения с осторожностью:

- с *вазодилататорами, альфа- и бета-адреноблокаторами, симпатомиметиками* – следует ожидать фармакодинамических взаимодействий с возможными серьезными клиническими последствиями;
- с *варфарином и другими пероральными антикоагулянтами* – из-за снижения метаболизма в печени возможно повышение плазменных концентраций антикоагулянтов и увеличение антикоагулянтного эффекта (опасность кровотечений). Следует чаще контролировать протромбиновое время или международное нормализованное отношение (INR), корректировать дозы антикоагулянтов в процессе лечения дисульфирамом и еще в течение 8 дней после отмены дисульфирама;
- с *теофиллином* – возможно снижение метаболизма теофиллина и повышение его концентрации в плазме крови. Дозу теофиллина следует откорректировать, ориентируясь на клинические признаки и уровни препарата в плазме крови;
- с *бензодиазепинами* – возможно потенцирование седативного эффекта, побочных реакций со стороны ЦНС из-за ингибирования окислительного метаболизма бензодиазепинов (особенно хлордиазепоксида и диазепема). Под влиянием диазепема возможно уменьшение интенсивности реакции дисульфирам-алкоголь. Потенциально возможно усиление токсичности темазепема. Дозирование бензодиазепинов следует корректировать, ориентируясь на клинические признаки;
- с *барбитуратами, морфином, пентидином* – усиливаются терапевтический эффект и побочные реакции указанных веществ вследствие повышения их концентрации в плазме крови, развиваются токсические реакции;
- с *буспироном* – потенциально возможно возникновение психических расстройств (мании);
- с *трициклическими антидепрессантами (дезипрамин, имипрамин, амитриптилин)* – возможно усиление непереносимости алкоголя, потенцирование антабусной реакции, развитие острого органического мозгового синдрома; рекомендуется мониторинг психического состояния пациента;
- с *пимозидом* – возможно потенцирование органического мозгового синдрома и хореоатетоза;
- с *производными фенотиазина (в том числе перфеназин, хлорпромазин), ингибиторами MAO* – риск развития серьезных побочных реакций (в т.ч. психотических реакций, усиление артериальной гипотензии), связанных с лекарственным взаимодействием;
- с *хлорзоксазоном* – повышается риск развития его побочных реакций со стороны ЦНС;
- с *кокаином* – дисульфирам может подавлять его метаболизм, что может привести к значительному увеличению концентрации кокаина в крови и к повышению риска кардиоваскулярных побочных реакций кокаина, в т.ч. удлинению интервала QT;

- с кофеином – применения дисульфирама и высоких доз кофеина увеличивает риск сердечно-сосудистых реакций и возбуждения. Следует контролировать применение кофеинсодержащих препаратов и продуктов;
- с аскорбиновой кислотой – применение высоких доз аскорбиновой кислоты может помешать реакции дисульфирам-алкоголь;
- с рифампицином – дисульфирам подавляет окисление и почечную экскрецию рифампицина.

Одновременное применение *антацидов, содержащих двухвалентные катионы*, может снижать абсорбцию дисульфирама. Аналогичным образом высокие дозы *солей железа* блокируют абсорбцию.

Влияние на результаты лабораторных исследований.

Дисульфирам может помешать определению уровня холестерина в крови (увеличение значений).

Дисульфирам несколько снижает экскрецию с мочой ванилилминдальной кислоты, но не настолько, чтобы помешать диагностике феохромоцитомы.

Дисульфирам может увеличить концентрацию гомованилиновой кислоты в моче вследствие ингибирования бета-дофамингидроксилазы.

Особенности применения.

Особенности применения, связанные только с дисульфирамом.

Сообщалось о случаях тяжелой гепатотоксичности, которые приводили к трансплантации печени или летальному исходу.

В случае возникновения астении, анорексии, тошноты, рвоты, абдоминальной боли или желтухи, потемнения мочи следует немедленно прекратить прием препарата и провести клиническое обследование пациента, включая оценку лабораторных показателей функции печени (см. раздел «Побочные реакции»).

Особенности применения, связанные с комбинацией дисульфирам-алкоголь.

Пациента необходимо предупредить о риске развития дисульфирамовой реакции различной степени тяжести, в редких случаях – с летальным исходом, в случае одновременного применения препарата и алкогольных напитков, даже в незначительном количестве, и при нарушении режима трезвости до 2 недель после окончания лечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции»).

Пациенты должны быть внимательными относительно содержания спирта в других лекарственных средствах (особенно в пероральных растворах) или в пищевых продуктах, а также при использовании парфюмерно-косметических средств, таких как лосьоны после бритья, жидкость для полоскания рта, парфюмы.

Дисульфирамовая реакция (симптомы: приливы, эритема, тошнота, рвота, ощущение общего недомогания, тахикардия и артериальная гипотензия) развивается в течение 10 минут после употребления алкогольсодержащих продуктов и может длиться от 30 минут до нескольких часов.

Реакции при применении алкоголя могут возникать в течение 2 недель после прекращения лечения дисульфирамом. Были зарегистрированы более тяжелые реакции: сердечные аритмии, приступы стенокардии, сердечно-сосудистый коллапс, инфаркт миокарда, угнетение дыхательной функции, неврологические явления (спутанность сознания, энцефалопатия, судороги), внезапный летальный исход.

Не рекомендуется применение дисульфирама со следующими веществами:

- спиртными напитками и лекарственными средствами, в состав которых входит спирт;
- изониазидом;
- метронидазолом;
- фенитоином, фосфенитоином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Меры предосторожности при применении.

Применение препарата возможно только в условиях специализированного учреждения (стационара, медицинского центра, поликлиники), где есть квалифицированный персонал с опытом работы с препаратом.

Применение дисульфирама может сопровождаться выраженными побочными эффектами, поэтому прибегать к нему следует только при недоступности или неэффективности альтернативных методов лечения.

Лечение дисульфирамом следует проводить под наблюдением врача только после углубленного медицинского обследования пациента (общего медицинского осмотра и лабораторных анализов) и при отсутствии у него противопоказаний к терапии. Пациенту следует обязательно разъяснить суть терапии и запретить употреблять алкоголь в период лечения.

Препарат никогда нельзя применять пациентам без их ведома, недостаточно проинформированным пациентам и пациентам в состоянии алкогольного опьянения.

Перед применением препарата необходимо полностью ликвидировать абстинентные явления, провести курс дезинтоксикационной, общеукрепляющей, симптоматической терапии. Желательно провести рациональную психотерапию.

За 1-3 дня до введения препарата рекомендуется полностью отменить прием снотворных препаратов, транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков.

Функциональные пробы печени, в том числе определение уровня трансаминаз в сыворотке крови, следует проводить до начала лечения дисульфирамом (см. раздел «Противопоказания») и в дальнейшем через регулярные промежутки времени, по крайней мере один раз в месяц, особенно в течение первых 3 месяцев лечения. Превышение в три раза верхней границы нормы

уровня трансаминаз в сыворотке крови требуют немедленного прекращения лечения дисульфирамом без дальнейшего его возобновления. Следует осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентов до нормализации показателей функции печени.

С осторожностью следует применять дисульфирам пациентам с никелевым дерматитом/экземой из-за повышенного риска возникновения гепатита.

При приеме дисульфирама пациентам с артериальной гипертензией следует тщательно контролировать артериальное давление, рекомендуется снижение дозы.

Дисульфирам следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции почек, с гипотиреозом из-за возможности развития случайной дисульфирамовой реакции.

Применение дисульфирама не рекомендуется в период беременности, независимо от стадии, и женщинам репродуктивного возраста, не пользующихся противозачаточными средствами (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Исследования на животных не дали убедительных результатов, а данных клинических исследований недостаточно. Поэтому дисульфирам не рекомендуется применять как в период беременности, независимо от ее срока, так и женщинам репродуктивного возраста, не применяющим противозачаточные средства.

Развитие дисульфирамовой реакции при одновременном применении с алкоголем может иметь серьезные последствия для плода.

Применять препарат в период кормления грудью не рекомендуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами, учитывая, что во время лечения могут наблюдаться нарушения зрения, спутанность сознания, сонливость.

Способ применения и дозы.

Рекомендуется лечение начинать после воздержания от употребления алкоголя минимум в течение 24 часов в специализированном учреждении врачами с опытом его применения.

Препарат предназначен для перорального приема. Применять взрослым утром, во время завтрака, в дозах 150-450 мг в сутки 7-10 дней.

Через 7-10 дней от начала лечения проводить первую дисульфирам-алкогольную пробу: после приема препарата утром в дозе 450-750 мг пациент выпивает 20-30 мл 40 % раствора этилового спирта или водки, или иного соответствующего алкогольного напитка. При слабой реакции дозу алкоголя при проведении последующих проб повышать на 10-20 мл, максимальная доза – 100-120 мл. Повторные пробы осуществлять в условиях стационара через 1-2 дня, в амбулаторных условиях – через 3-5 дней.

Продолжительность курса лечения устанавливает врач индивидуально.

Дети.

Опыта применения препарата для лечения детей нет.

Передозировка.

Симптомы: передозировка дисульфирама может привести к серьезным неврологическим осложнениям, таким как энцефалопатия, расстройства сознания, такие как спутанность сознания, кома, конвульсии, возможны экстрапирамидные симптомы.

Передозировка дисульфирама в комбинации с алкоголем может привести к коме или синдрому спутанности сознания, сердечно-сосудистой недостаточности, иногда с неврологическими осложнениями.

Лечение: симптоматическое.

Побочные реакции.

Побочные реакции, связанные с дисульфирамом.

Нервная система и психические расстройства: периферические нейропатии, невриты, в том числе неврит зрительного нерва, полиневриты, обычно нижних конечностей; психоневрологические расстройства (в т.ч. ухудшение/потеря памяти, спутанность сознания, дезориентация, паранойя), астения; головная боль, сонливость, чувство повышенной утомляемости (обычно в начале лечения). Иногда могут развиваться энцефалопатия, судороги/эпилептиформные припадки, кататония, как правило, обратимые при прекращении лечения.

Психоневрологические реакции обычно возникали на фоне высоких дозировок (больше 500 мг/сутки), применения с метронидазолом или изониазидом (потенцирование токсичности), у пациентов с синдромом отмены алкоголя.

Пищеварительный тракт: металлический или чесночный привкус во рту, неприятный запах изо рта (галитоз), неприятный запах у пациентов с колостомой, потеря аппетита, гастралгия, тошнота, рвота, диарея. Обычно эти реакции возникают в течение первых

двух недель, исчезают спонтанно с продолжением терапии или с уменьшением дозы.

Гепатобилиарная система: повышение уровня трансаминаз, билирубина, сообщалось о случаях желтухи, гепатита (преимущественно цитолитического), иногда с эозинофилией, кожной сыпью; тяжелые случаи были связаны с фульминантным гепатитом, некрозом печени, печеночной недостаточностью, иногда требовавшие трансплантации печени или приводившие к летальному исходу. Некоторые случаи гепатита возникали у пациентов с никелевой экземой. Применение дисульфирама следует немедленно прекратить при ухудшении функции печени (см. раздел «Особенности применения»).

Кожа и подкожные ткани: аллергические дерматиты, зуд, кожные высыпания, в том числе акнеподобные, макулопапулезные. У пациентов с сенсibilизацией к дисульфиду тетраметилтиурама, присутствующему в резиновых изделиях, возможна перекрестная чувствительность к дисульфираму. Сообщалось о случаях мультиморфной эритемы, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона.

Половая система: снижение либидо, потенции, эректильная дисфункция.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности.

Побочные реакции, связанные с сочетанием дисульфирама и алкоголя (дисульфирам-алкогольные реакции).

Могут возникать до двух недель после прекращения приема дисульфирама и характеризуются:

- интенсивной вазодилатацией зоны лица и шеи, вызывая эритему, приливы, ощущение пульсации в голове и шее; гипертермией, потливостью, тошнотой, рвотой, чувством жажды, зудом, крапивницей, тревожностью, чувством недомогания, головокружением, головной болью, нечеткостью зрения, диспноэ, пальпитацией, тахикардией, артериальной гипотонией, гипервентиляцией;
- в более тяжелых случаях - угнетением дыхания, болью в груди, пролонгацией интервала QT, депрессией сегмента ST, аритмиями, приступами стенокардии, синкопе, цианозом губ, ногтей, инфарктом миокарда, сердечно-сосудистой недостаточностью, сердечно-сосудистым коллапсом, неврологическими осложнениями (спутанность сознания, потеря сознания, отек головного мозга, кровоизлияния в мозговые оболочки, геморрагический инсульт, энцефалопатия, судороги/эпилептиформные припадки), комой, внезапным летальным исходом. Редкие осложнения включают артериальную гипертензию, бронхоспазм, метгемоглобинемию.

Срок годности. 4 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 1 или 5 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.