

УТВЕРЖДЕНО  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
19.05.2012 № 543  
Регистрационное удостоверение  
№ ЧА/ 6325/01/01

**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:* гипромелоза, целюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармелоза, 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 ATХ 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-диэтилдитиокарбаминовую кислоту и другие метаболиты, блокирующие ионы металлов, и сульфидильные 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, суициdalный 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 полуыведения. Также следует избегать применения лекарственных средств, содержащих большое количество пропиленгликоля;
- с изониазидом, паральдегидом – возможны острые нарушения поведения и координации движений;
- с нитроimidазолами (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, показано 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 ингибиции окислительного метаболизма бензодиазепинов (особенно хлордиазепоксида и диазепама). Под влиянием диазепама возможно уменьшение интенсивности реакции дисульфирам-алкоголь. Потенциально возможно усиление токсичности темазепама. 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** (*дезипримин, имипримин, 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 **рифамицином** – дисульфирам подавляет окисление и почечную экскрецию рифамицина. 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 ванилилминдельной кислоты, но не настолько, чтобы помешать диагностике феохромоцитомы. Дисульфирам может увеличить концентрацию гомованилиновой кислоты в моче вследствие ингибиции 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 выраженным 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 абstinентные 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 трансамина 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 трансамина 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 гипотиреоидизмом 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), головная боль, сонливость, чувство повышенной утомляемости (обычно в начале астения; головная боль, сонливость, чувство повышенной утомляемости (обычно в начале астения; головная боль, сонливость, чувство повышенной утомляемости (обычно в начале астения). 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 трансамина, 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 сенсибилизацией 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, диспnoэ, 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 °C.

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.

**Дата последнего пересмотра.**

19.05.2017

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

16.03.17