МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005928/08-100214
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Антабус

наименование лекарственного препарата

таблетки шипучие, 200 мг, 400 мг

лекарственная форма, дозировка

«Кемвель Биофарма Пвт. Лтд.», Индия

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 100214 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания Абсолютные: тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, органов слуха (невриты слухового нерва) и глаз (глаукома, неврит зрительного нерва); бронхиальная астма, эмфизема легких; туберкулез легких, тяжелая печеночная недостаточность, болезни кроветворных органов, сахарный диабет, тиреотоксикоз, эпилепсия и судорожный синдром любого генеза, психические заболевания, обострение язвенной болезни, болезни почек, злокачественные опухоли, полиневриты любой этиологии, беременность и период лактации, повышенная индивидуальная	**Противопоказания** - Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе некомпенсированная сердечная недостаточность; нарушения коронарного кровообращения, например, ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия). - Инсульт в анамнезе или тяжелые органические поражения головного мозга. - Нервно-психические расстройства (в том числе психоз, **риск** суицидальных попыток, тяжелые формы заболеваний, относящихся к расстройству личности). - Побочные реакции в анамнезе со стороны печени при предыдущем лечении дисульфирамом или тяжелые нарушения

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
чувствительность к препарату. Относительные: сердечно-сосудистые заболевания в стадии компенсации, пожилой возраст (старше 60 лет), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии ремиссии, остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения, ранее перенесенные дисульфирамные (антабусные) психозы.	функции печени (превышение верхней границы нормы активности **микросомальных ферментов печени** в 3 раза и более). - Повышенная индивидуальная чувствительность к дисульфираму или какому-либо вспомогательному веществу препарата. - Прием спиртных напитков или лекарственных средств, содержащих этанол, в течение 24 часов до приема препарата или алкогольная интоксикация. **- Лекарственная зависимость.** - Беременность или период грудного вскармливания (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). - Дети и подростки до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).
	С осторожностью Сахарный диабет, гипотиреоз, признаки необратимого поражения головного мозга, почечная недостаточность, заболевания печени или дыхательной системы, эпилепсия или судорожный синдром любого генеза (опасность более тяжелой дисульфирам-этаноловой реакции); периферическая нейропатия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, неврит зрительного нерва (смотри раздел *Побочное действие*).
	Применение при беременности и в период грудного вскармливания Данных о влиянии дисульфирама на плод и

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	новорожденного недостаточно, в связи с чем применение препарата Антабус в период беременности и грудного вскармливания противопоказано. **Были сообщения о развитии врожденных аномалий у новорожденных, чьи матери принимали дисульфирам во время беременности.**
Способ применения и дозы Шипучую таблетку растворяют в воде в количестве достаточном для полного растворения препарата (полстакана). Лечение назначается после тщательного обследования больного и предупреждения о последствиях и осложнениях. Препарат принимается внутрь по 200-500 мг 1-2 раза в сутки по индивидуальной схеме. Через 7-10 дней проводят дисульфирамалкогольную пробу (20-30 мл водки после приема 500 мг препарата), при слабой реакции дозу алкоголя увеличивают на 10-20 мл (максимальная доза водки 100-120 мл). Пробу повторяют через 1-2 дня в стационаре и через 3-5 дней амбулаторно с коррекцией доз алкоголя и/или препарата по необходимости. В дальнейшем можно использовать поддерживающую дозу 150-200 мг в сутки в течение 1-3 лет.	**Способ применения и дозы** Шипучую таблетку растворяют в воде в количестве достаточном для полного растворения препарата (не менее полстакана) и размешивают полученный раствор, сразу же принимая его *внутрь*. Лечение назначается после тщательного обследования пациента и предупреждения о последствиях и осложнениях. **В первый день лечения принимают 800 мг препарата Антабус. Пациента необходимо предупредить о том, что нужно воздерживаться от приема алкоголя. На следующий день принимают 600 мг препарата, а на третий день – 400 мг. На четвертый и пятый день пациенту следует принимать по 200 мг, а затем по 100-200 мг препарата Антабус в сутки или 2-3 раза в неделю. Лечение продолжают по рекомендации врача до стабилизации социального поведения пациента.** **Врач должен оценивать потенциальную тяжесть заболевания и необходимость в дисульфирам-алкогольной пробе. Её можно назначить, начиная с пятого дня лечения.**

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	Данная проба изначально состоит из 5 мл этанола (около 12 мл спиртного напитка крепостью около 40% об.) натощак. **Если через 20 минут реакции не наблюдается, то пациенту можно дать еще 10 мл этанола (около 24 мл спиртного напитка крепостью около 40% об.). При данной дозе алкоголя положительный результат теста редко представляет собой что-то более серьезное чем выраженный «прилив» крови к коже лица с тахикардией и в некоторых случаях незначительное падение артериального давления. Если нет реакции, то дозу дисульфирама можно увеличить и тест повторить через неделю до получения положительной реакции на прием алкоголя.**
Побочные действия Обусловленные свойствами дисульфирама: - Металлический вкус во рту. - Неприятный запах у больных с колостомией (связанный с сульфидом углерода). - Редкие случаи гепатита, иногда встречающиеся у больных никелевой экземой, не страдающих алкоголизмом. - Полиневрит нижних конечностей, неврит оптического нерва.	**Побочное действие** Наиболее часто наблюдаются неспецифические побочные реакции, которые могут быть связаны, в том числе с наличием самого заболевания: сонливость, головная боль, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. В случае проявления побочных реакций, возможно снижение дозы препарата. Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000, включая единичные случаи), частота неизвестна.

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
- Потеря памяти, спутанность сознания, астения. - Головные боли. - Кожные аллергические проявления. Связанные с комбинацией дисульфирам-этиловый спирт: - Описаны случаи дыхательной недостаточности; сердечно-сосудистого коллапса, нарушения ритма сердца, стенокардия, иногда инфаркт миокарда, а также неврологические расстройства; отек мозга. Осложнения при длительном приеме: редко психозы, напоминающие алкогольные, гепатит, гастрит; у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможен тромбоз сосудов мозга, поэтому при жалобах на парестезии в конечностях и лице, следует немедленно отменить препарат; обострение полиневрита. При приеме доз алкоголя свыше 50-80 мл водки на фоне приема дисульфирама могут развиться тяжелые нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, отеки, судороги. В этом случае срочно проводят дезинтоксикационную терапию, вводят аналептики, проводят симптоматическое лечение.	*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – боль в эпигастральной области, диарея, тошнота, рвота, запах изо рта, металлический привкус во рту; частота неизвестна – неприятный запах у пациентов с колостомией, связанный с выделением сероуглерода. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – **дремота,** усталость, субъективное ощущение дискомфорта. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение активности **микросомальных ферментов печени (трансаминаз и гамма-глютамилтрасферазы)**; редко – желтуха; очень редко – гепатит, **клинические проявления гепатотоксичности, поражения клеток печени,** фульминантный гепатит и некроз печени, которые могут привести к печеночной недостаточности, печеночной коме и летальному исходу. Побочные эффекты со стороны печени и желчевыводящих путей обычно возникают в течение первых двух месяцев терапии и не являются дозозависимыми. *Со стороны иммунной системы:* нечасто – реакции гиперчувствительности. *Лабораторные и инструментальные данные:* редко – отклонения от нормы результатов функциональных тестов печени, включая увеличение концентрации билирубина в крови, **увеличение активности аспартатаминотрансферазы и**

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	аланинаминотрансферазы. *Со стороны нервной системы:* часто – сонливость, извращение вкуса, головная боль; редко – периферическая нейропатия, полинейропатия, неврит зрительного нерва, энцефалопатия, тремор; очень редко – судороги, спутанность сознания. Неврологические нарушения, вероятно всего, дозозависимы и обычно возникают через несколько месяцев после начала лечения. Данные эффекты медленно обратимы. Курильщики более предрасположены к развитию неврита зрительного нерва. *Нарушения психики:* часто – депрессия, мания; редко – психотические реакции (паранойя, шизофрения); очень редко – изменения поведения, острый органический мозговой синдром. Психотические расстройства, как правило, возникают у пациентов с депрессией или шизофренией в анамнезе. Данные симптомы, вероятно, связаны с увеличением уровня допамина, что является результатом ингибирования допамин-бета-гидроксилазы. *Со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто – снижение либидо, сексуальная дисфункция. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – акне, аллергический дерматит, кожный зуд, сыпь. <u>Возможные побочные эффекты, связанные с комбинацией дисульфирам-этанол:</u> *Со стороны сердца:* тахикардия, ощущение

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	сердцебиения, одышка, головокружение, аритмии, обморок. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* рвота. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* усталость. *Со стороны костно-мышечной системы:* мышечный спазм. *Со стороны нервной системы:* потеря сознания, головная боль, нарушение координации, сонливость. *Нарушения психики:* апатия. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* повышенное потоотделение, «приливы» крови к коже лица. *Со стороны сосудов:* снижение артериального давления (АД), сердечно-сосудистый коллапс.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Реакцию на этанол снижает аскорбиновая кислота. Противопоказанные комбинации: - Алкоголь. Реакция непереносимости (приливы крови, эритема, рвота, тахикардия). Избегать приема спиртных напитков и лекарственных средств, содержащих спирт. Нежелательные комбинации: - Изониазид. Нарушения поведения и координации. - Нитро-5-имидазолы (метронидазол, ординазол, секнидазол, тинидазол).	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** **Помимо влияния на альдегиддегидрогеназу дисульфирам ингибирует другие ферментные системы, включая допамин-бета-гидроксилазу (которая превращает допамин в норэпинефрин) и микросомальные ферменты печени.** Возможно взаимодействие со всеми лекарственными средствами, метаболизирующимися данными ферментными системами (например, паральдегид, фенитоин, барбитураты, амфетамины, морфин, диазепам,

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
Делириозные расстройства, спутанность сознания. - Фенитоин. Существенный и быстрый подъем уровня фенитоина в плазме с токсическими симптомами (подавление его метаболизма). Если комбинации нельзя избежать, следует проводить клиническое наблюдение и контроль концентраций препарата в плазме в ходе и после лечения дисульфирамом. <u>Комбинации, требующие осторожности:</u> - Варфарин (и другие пероральные антикоагулянты). Повышенный эффект пероральных антикоагулянтов и опасность кровотечения (снижение распада варфарина в печени). Рекомендуется более частый контроль концентрации варфарина и корректировка дозы антикоагулянтов в течение 8 дней после отмены Антабуса. - Теофиллин. Дисульфирам ингибирует метаболизм теофиллина. Как результат этого, доза теофиллина должна быть скорректирована (сниженная дозировка), в зависимости от клинических симптомов и концентрации препарата в плазме. - Бензодиазепины. Дисульфирам может потенцировать седативный эффект бензодиазепинов путем ингибирования их окислительного метаболизма (особенно хлордиазепоксида и диазепама). Дозировка бензодиазепина должна быть скорректирована в соответствии с	хлородиазепоксид, изониазид, рифампицин, пероральные гипогликемические средства). Дисульфирам замедляет окисление и выведение *рифампицина* **почками**. При одновременном применении с *изониазидом* может быть усиление побочных реакций со стороны центральной нервной системы (головокружение, нарушение координации, раздражительность и бессонница). При одновременном применении с производными нитроимидазола *(метронидазолом, секнидазолом, тинидазолом)* могут появляться спутанность сознания или психотические реакции. Изониазид или производные нитроимидазола применяют одновременно с дисульфирамом только в случае острой необходимости. В этом случае пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача. С *этанолом* возникает реакция непереносимости («приливы» крови к коже лица, **одышка, головная боль, ощущение сердцебиения,** тошнота, рвота, снижение АД, тахикардия, слабость или более тяжелые реакции). При одновременном применении с *амитриптилином* возможно усиление реакции непереносимости этанола. *Диазепам* может ослаблять реакцию дисульфирам-этанол. Реакцию дисульфирам-этанол незначительно ослабляет *аскорбиновая кислота* и *антигистаминовые препараты*.

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
клиническими проявлениями. - Трициклические антидепрессанты. Возможно усиление реакции непереносимости алкоголя, особенно, если больные на фоне приёма дисульфирама принимают спиртные напитки.	При одновременном применении с *фенитоином* происходит существенный и быстрый подъем его концентрации в плазме крови за счет угнетения его метаболизма, что приводит к повышению риска развития токсических эффектов. Если комбинации нельзя избежать, следует установить тщательное наблюдение за пациентом, необходим контроль концентрации фенитоина в плазме крови в ходе и после лечения дисульфирамом. В случае необходимости следует скорректировать дозу фенитоина. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (например, *варфарин*) и риск кровотечения (снижение метаболизма варфарина в печени). Рекомендуется более частый контроль концентрации варфарина и коррекция дозы антикоагулянтов в течение 8 дней после отмены Антабуса. Дисульфирам снижает метаболизм *теофиллина*. Доза теофиллина должна быть снижена, в зависимости от клинических симптомов и его концентрации в плазме крови. Дисульфирам может потенцировать седативный эффект *бензодиазепинов* путем ингибирования их окислительного метаболизма (особенно хлордиазепоксида и диазепама). Доза бензодиазепина должна быть скорректирована в соответствии с клиническими проявлениями. Следует избегать совместного приема

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	дисульфирама и гепатотоксичных лекарственных средств. **При одновременном приеме с *пимозидом* в очень редких случаях возникало усиление органического мозгового синдрома.**
Особые указания Больных следует предупредить об опасности реакции непереносимости спиртных напитков. В случае одновременного назначения с пероральными антикоагулянтами необходимо осуществлять более частый контроль содержания протромбина и коррекцию доз антикоагулянтов, что связано с повышенным риском развития кровотечения. Антабус следует принимать с осторожностью у больных с почечной недостаточностью или гипотиреозом, особенно при риске возможного сочетания с алкоголем.	**Особые указания** Этот препарат должен применяться только под наблюдением врача. Перед началом лечения препаратом Антабус следует провести определение функции печени, включая определение активности **микросомальных ферментов печени**. Данное обследование следует проводить в первые три месяца лечения с частотой не реже, чем раз в две недели, затем не реже чем раз в 3-6 месяцев. Превышение верхней границы нормы активности **микросомальных ферментов печени** в 3 раза и более требует незамедлительного прекращения лечения. В этом случае следует тщательно наблюдать за пациентом до нормализации функциональных «печеночных» проб. Пациенты должны быть проинструктированы немедленно сообщать лечащему врачу о появлении таких симптомах как усталость, анорексия (отсутствие аппетита), тошнота, рвота, повышение температуры тела, кожный зуд, желтуха, потемнение мочи или обесцвечивание стула, которые могут быть признаками гепатита. При их появлении следует немедленно прекратить прием препарата и провести

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	обследование пациента, включая клинический осмотр и лабораторное обследование (оценка функционального состояния печени). **Нельзя принимать препарат Антабус в период алкогольной интоксикации. Нельзя принимать алкоголь во время лечения препаратом Антабус, за исключением случаев подбора дозы лечащим врачом – проведения дисульфирам-алкогольной пробы. При проведении дисульфирам-алкогольной пробы у пациентов, принимающих Антабус, следует соблюдать большую осторожность. Тяжесть данной реакции вариабельна. Возможно отсутствие реакции на прием алкоголя при первом его приеме во время лечения, также возможно проявление её в очень тяжелой форме.** Препарат нельзя применять у пациента без уведомления его об этом. Пациентов следует предупредить об опасности реакции непереносимости спиртных напитков, которые могут начаться через 10 минут после приема алкоголя и могут длиться до нескольких часов. Реакции на этанол могут возникать в течение 2 недель после прекращения лечения препаратом Антабус. **Дисульфирам-этаноловая реакция характеризуется «приливами» крови к коже лица, одышкой, головной болью, усилением сердцебиения, тахикардией, снижением артериального давления, тошнотой и рвотой. Редко были сообщения**

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	о летальных исходах при приеме алкоголя на фоне лечения Антабусом. **Предполагается, что при проведении дисульфирам-алкогольной пробы доступны ресурсы для проведения мероприятий по устранению низкого артериального давления: перевод пациента в позу Тренделенбурга, оксигенация и внутривенное введение инфузионных растворов. Может потребоваться введение прессорных аминов, например, норэпинефрина.** Следует предупредить пациента и членов его семьи о том, что некоторые пищевые продукты **(например, соусы)**, в том числе с маркировкой «безалкогольное» (пиво, вино), а также **некоторые лекарственные препараты (например,** сиропы от кашля) могут содержать незначительное количество этанола, который может спровоцировать реакцию дисульфирам-этанол. Это относится также к средствам после бритья, **косметической продукции** и парфюмерии. **В период лечения пациенту следует избегать применения и употребления данной продукции.** Реакция на этанол может усиливаться при одновременном применении амитриптилина **и хлорпромазина** и ослабляться при приеме диазепама. **Нельзя принимать алкоголь, по крайней мере, в течение 1 недели после прекращения терапии Антабусом.** **Дисульфирам-этаноловая реакция**

Изменение № 3 к инструкции

Старая редакция	Новая редакция
	инициируется гистамином, таким образом, ее симптомы могут маскироваться при приеме антигистаминных препаратов и других препаратов с антигистаминным эффектом. При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами необходимо осуществлять более частый контроль международного нормализованного отношения и коррекцию доз антикоагулянтов в начале приема дисульфирама и в течение 8 дней после его отмены, что связано с повышенным риском развития кровотечения. Антабус следует принимать с осторожностью у пациентов с почечной, печеночной недостаточностью или гипотиреозом, особенно при риске возможного сочетания с алкоголем в виду опасности тяжелой дисульфирам-этаноловой реакции.
	Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами Дисульфирам может вызывать побочные реакции, оказывающие влияние на способность к концентрации внимания и быстроту психомоторных реакций (в том числе, сонливость и усталость), поэтому в период лечения препаратом Антабус при появлении данных состояний следует воздерживаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Медицинский директор
ООО «Актавис»

подпись «Актавис» Вильчинская М.Ю.