

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tetradin, 500 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg disulfiramu

Pomocné látky se známým účinkem:

Laktóza - jedna tableta obsahuje 16 mg laktózy.

Sodík - 1,05 mg na 500 mg (ve formě sodné soli karboxymethylškrobu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Kulaté, bílé tablety s dělicím křížem na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tetradin je indikován k léčbě chronického alkoholismu. Přípravek Tetradin neléčí alkoholismus, ale poskytuje pacientovi-alkoholíkovi potřebnou podporu s cílem snížit touhu po pití alkoholických nápojů. Přípravek Tetradin je také indikován při léčbě toxidermie způsobené niklem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Počáteční dávka přípravku Tetradin je 0,125 g až 0,25 g denně. Udržovací dávku by měl lékař posoudit podle citlivosti pacienta na počáteční dávku. Denní dávka by měla být užívána ráno, kdy je nejvhodnější rozhodnutí nepít alkohol. Citlivost pacienta na požití nebo vdechnutí alkoholu se udržuje po dobu 6 až 12 dnů po požití disulfiramu, a to vzhledem k jeho pomalé rychlosti eliminace.

Délka léčby:

Léčba může trvat několik měsíců a v případě potřeby se opakuje. Při delší léčbě je vhodné udělat každé dva až tři měsíce týdenní přestávku.

Při léčbě toxidermií způsobených niklem:

Doporučená denní dávka: 250 mg (půl tablety) po dobu jednoho až dvou týdnů.

Maximální denní dávka: 1000 mg (2 tablety).

##### Způsob podání

Přípravek Tetradin se podává perorálně a zapíjí se sklenicí vody.

##### *Starší populace*

U starších pacientů je třeba dávku přípravku Tetradin upravit.

#### 4.3 Kontraindikace

Disulfiram je sám o sobě téměř neškodný, i když ne zcela. Může způsobit akneiformní exantém, alergickou dermatitidu, kopřivku, astenii, únavu, třes, agitovanost, snížení libida, bolesti hlavy, závratě, hořkou nebo kovovou chuť v ústech a mírné gastrointestinální poruchy. Na rozdíl od těchto relativně

mírných účinků však mohou u osob léčených disulfiramem vzniknout po požití i malého množství alkoholu závažné reakce: těžká respirační deprese, kardiovaskulární kolaps, srdeční arytmie, infarkt myokardu, akutní městnavé srdeční selhání, bezvědomí, křeče a někdy fatální jaterní toxicita (1 úmrtí na 25 000 až 30 000 pacientů ročně), které obvykle předchází horečka a žloutenka. Při výskytu těchto klinických příznaků musí pacient okamžitě přestat užívat přípravek Tetradin.

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Tetradin je kontraindikován u pacientů s kardiovaskulárními poruchami, závažnou poruchou funkce jater (zejména způsobenou infekční hepatitidou) a chronickou poruchou funkce ledvin. Přípravek Tetradin je kontraindikován v těhotenství nebo u žen ve fertilním věku.

Přípravek Tetradin nemá být podáván pacientům se žloutenkou, cholurií, horečkou nebo acholií.

Přípravek Tetradin je kontraindikován u pacientů s diabetem a u pacientů, kteří mají v anamnéze epilepsii nebo mají výrazné neuropsychiatrické poruchy.

Tetradin je léčivý přípravek určený pouze pro dospělé a je kontraindikován u dětí, dospívajících a u kojících žen.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Tetradin nesmí být podán pacientům, kteří požili alkohol před méně než 24 hodinami.

Před zahájením léčby musí pacient podstoupit pečlivé lékařské vyšetření ke zjištění biochemických a psychiatrických změn.

Přípravek Tetradin má být užíván jako léčebný prostředek pouze pod pečlivým lékařským dohledem. Pacient musí být upozorněn, že při užívání přípravku Tetradin se po požití alkoholu v jakékoliv formě nebude cítit dobře a může to ohrozit jeho život. Pacient by se měl vyvarovat používání výrobků obsahujících alkohol, jako je kvašený ocet, bylinné kapky, sirupy, parfémy, holicí vody a některé šampony.

Přípravek Tetradin nesmí být podáván během těhotenství nebo u žen, které plánují otěhotnět. Přípravek Tetradin je lék určený pouze pro dospělé, proto je jeho užívání kontraindikováno u dětí a kojících matek. Není přesně známo, jak je disulfiram vylučován do mateřského mléka. U pacientů s kardiovaskulárními poruchami, jaterní nebo renální insuficiencí, periferními neuropatiemi a psychózami má být přípravek užíván pouze tehdy, pokud to lékař uzná za vhodné. U starších pacientů má lékař dávku upravit.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek Tetradin může interagovat s metabolismem různých léčivých přípravků, jako jsou antiepileptika (paraldehyd, fenytoin) a kumarinová antikoagulancia, a zvyšovat tak jejich účinek. Může také zesilovat účinek všech látek tlumících centrální nervový systém - narkotik, tricyklických antidepresiv, metronidazolu, trankvilizérů, anxiolytik, látek vyvolávajících spánek a antihistaminik. Velmi výrazný aditivní účinek se týká kombinace s antiemetiky na bázi fenothiazinu a s antipsychotiky ze skupiny butyrofenonů.

Během léčby přípravkem Tetradin by se měl pacient vyhnout kontaktu s ethylendibromidem nebo jeho párami (používá se při fumigaci jako insekticid a nematocid).

Některé léky, jako jsou injekční cefalosporiny, nitrofurantoin, griseofulvin a některé látky, např. organická rozpouštědla, lepidla, barviva a olovnatý benzín, způsobují interakční reakce s alkoholem, podobné těm, které byly pozorovány u disulfiramu - alkoholu, a mohou vést k aditivním účinkům nesnášenlivosti.

Doporučuje se také vyhýbat se nadbytku potravin bohatých na dusitany (nakládané maso, masové konzervy, uzeniny, šunky, některé sýry).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek Tetradin nesmí být podáván během těhotenství nebo ženám, které plánují otěhotnět.

##### Kojení

Přípravek Tetradin nemá být podáván během kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pokud je pacient obzvláště citlivý, cítí závrať nebo je zmatený, nesmí řídit a/nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Pokud je přípravek Tetradin užíván samostatně, bez alkoholu a jiných léků, které narušují jeho účinek, je obecně dobře snášen.

Mezi možné hlášené nežádoucí účinky patří gastrointestinální poruchy, nepříjemná chuť v ústech, bolesti hlavy, astenie, poruchy paměti, závrať a případně alergická dermatitida.

Mnohé z těchto účinků v průběhu léčby nebo při snížení dávky léku vymizí. Vzácněji se mohou objevit optické neuritidy nebo polyneuritidy, které vymizí s podáváním B-komplexu nebo při ukončení léčby.

V některých případech, celosvětově velmi vzácných, se může objevit jaterní toxicita, které obvykle předchází horečka a žloutenka.

Pokud se některý z těchto účinků vyskytne, je třeba okamžitě informovat ošetřujícího lékaře.

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na níže uvedenou adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **4.9 Předávkování**

Případy předávkování nebo akutní toxicity jako projevu mnohem vyššího dávkování, než je doporučené, jsou obvykle náhodného původu.

V případě předávkování se mohou objevit gastrointestinální poruchy, nauzea a zvracení, závrať, změna vědomí a halucinace. V případě předávkování je nutná okamžitá hospitalizace a neodkladná symptomatická léčba.

U pacientů, kteří během léčby pili alkohol, se může objevit závažná nežádoucí reakce disulfiramů na alkohol, která trvá 30 minut až několik hodin. Intenzita reakce závisí na individuální citlivosti a koncentraci disulfiramů a alkoholu v krvi. Nejčastějšími příznaky jsou: zrudnutí v obličeji, bolest hlavy, závrať, nauzea a zvracení, pocení, bolest na hrudi, tachykardie, hyperventilace, hypotenze a zmatenost. Tato situace vyžaduje okamžitou hospitalizaci s podpůrnou a symptomatickou léčbou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Centrální nervový systém. Jiná léčiva působící na centrální nervový systém. Léčivé přípravky pro léčbu drogové závislosti.

ATC kód: N07BB01

#### Mechanismus účinku:

Disulfiram mění intermediární metabolismus alkoholu, což má za následek, že když pacient během léčby disulfiramem požije ethanol, koncentrace acetaldehydu v krvi se zvýší pětikrát až desítkrát. Toto zvýšení způsobuje účinky, které jsou doprovázeny výraznými příznaky, známými jako acetaldehydový syndrom, který je zpočátku charakterizován asi po 5 až 10 minutách zčervenáním obličeje v důsledku vazodilatace, způsobuje pulzující bolest hlavy, dechové potíže, nevolnost, zvracení, pocení, polydipsii,

palpitace, hypotenzi, ortostatickou synkopu, výraznou agitovanost, slabost, závratě, rozmazané vidění a duševní zmatenost. Zčervenání obličeje je vystřídáno bledostí a poklesem krevního tlaku, což může vést až k "šoku".

Již 7 ml alkoholu může u citlivých jedinců vyvolat mírné příznaky a účinek, jakmile se spustí, trvá od 30 minut (v mírných případech) do několika hodin (v těžkých případech). Po odeznění příznaků bude pacient pociťovat únavu a ospalost po dobu několika hodin, poté tyto účinky vymizí.

#### Farmakodynamické účinky

Většina nejvýraznějších příznaků a symptomů pozorovaných po současném požití disulfiramu a alkoholu se připisuje zvýšené koncentraci acetaldehydu v těle. Acetaldehyd vzniká v důsledku počáteční oxidace ethanolu enzymem alkoholdehydrogenázou (ADH) v játrech (viz Kalant, 1962). Acetaldehyd se nehromadí v tkáních, protože je pak oxidován enzymem aldehyddehydrogenázou tak rychle, jak vzniká.

V přítomnosti disulfiramu se koncentrace acetaldehydu zvyšuje, protože disulfiram zřejmě soutěží s koenzymem NAD na specifických receptorech enzymu aldehyddehydrogenázy, a tím snižuje rychlost oxidace acetaldehydu. Disulfiram také výrazně snižuje spotřebu kyslíku, aktivitu sukcinátu xantinoxidázy a aktivitu enzymu katalázy v játrech.

Některé aspekty reakce disulfiramu s ethanolom však stále nejsou známy. Pro disulfiram-ethanolovou reakci je například charakteristická hypotenze, zatímco injekce acetaldehydu zvířatům obvykle způsobuje hypertenzi (viz Perman, 1962).

Z tohoto důvodu stále existují určité pochybnosti, zda je za klinické projevy disulfiram-ethanolové reakce odpovědný výhradně acetaldehyd.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Přípravek Tetradin vyvolává přecitlivělost na alkohol tím, že inhibuje oxidaci acetaldehydu, hlavního metabolitu požitého alkoholu. Koncentrace acetaldehydu v krvi a ve vydechovaném vzduchu se zvýší 5–10krát. Přípravek Tetradin se perorálně zcela nevstřebává. Maximálního účinku je dosaženo do 12 hodin po perorálním požití, pravděpodobně proto, že je rozpustný v tucích a zpočátku se ukládá v tělních tekutinách.

#### Biotransformace

Mezi metabolity disulfiramu patří kyselina diethyldithiokarbamová a její methylester, diethylamin, sulfid uhličitý a také anorganické sulfáty. Mohou se také vyskytovat deriváty kyseliny glukuronové.

#### Eliminace

Asi 20 % absorbované dávky disulfiramu se vyloučí ve stolici v nezměněné formě. Až 50 % může být vyloučeno plicemi ve formě sulfidu uhličitého, zbývající metabolity se pomalu vylučují močí. Přibližně 20 % dávky disulfiramu lze v těle nalézt ještě týden po perorálním podání.

Poločas disulfiramu v plazmě je přibližně 7 hodin, metabolitu kyseliny diethyldithiokarbamové 15 hodin a sulfidu uhličitého 9 hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Orální toxicita disulfiramu u potkanů je 8,6 g/kg. Účinky byly pozorovány pouze v předklinické fázi při úrovních expozice považovaných za dostatečně vysoké ve vztahu k maximální úrovni expozice člověka, a proto mají pro klinické použití omezený význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

- Kukuřičný škrob
- Čistá laktóza
- Hypromelóza typ E15 PREM
- Makrogol 6 000

- Mastek
- Sodná sůl karboxymethylškrobu
- Magnesium-stearát
- Dextran

## **6.2 Inkompatibility**

Kovy, zejména železo a měď, s nimiž tvoří více či méně stabilní komplexy. Energetické oxidanty.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu při teplotě do 25 °C, chraňte před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Tetradin 500 mg tablety jsou baleny v blistrech z bílého PVC-hliníku.

Jeden blistr obsahuje 10 tablet.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Caldeira & Metelo, LDA

Estrada de Paço D'Arcos, N°88

Cacém Park – Armazém 27

2739-512 Agualva-Cacém

Portugalsko

Tel.: 21 476 81 20

Fax: 21 476 81 29

E-mail: [geral@caldeirametelo.pt](mailto:geral@caldeirametelo.pt)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

- TETRADIN®, balení po 20 tabletách

Registrační číslo 9888107

- TETRADIN®, balení po 60 tabletách

Registrační číslo 9888115

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

16. 12. 1992

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

05/2018