

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Antabus 200 mg brustabletter

Antabus 400 mg brustabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller disulfiram 200 mg respektive 400 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Brustablett

Utseende:

200 mg tablett: vit med delskåra, diameter 11 mm, märkt CD C.

400 mg tablett: vit med krysskåra, diameter 15 mm, märkt CJ.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alkoholberoende.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling med Antabus kan endast initieras efter upphörd alkoholkonsumtion.

Behandling med Antabus ska individualiseras.

Startdos: 200-400 mg 2-3 gånger per vecka.

Underhållsdos: 600-800 mg 2 gånger per vecka alternativt 100-200 mg dagligen.

Vissa patienter kan kräva högre doser eller ökad doseringsfrekvens för att nå alkoholfrihet.

Dosen administreras på morgonen men om Antabus orsakar trötthet kan dosering till kvällen vara att föredra.

Antabus ska inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Efter behandling med Antabus under en individuellt fastställd period kan vissa patienter behöva återuppta behandlingen under perioder då patienten finner det svårt att bibehålla nykterhet.

Administreringssätt

Tabletterna ska slammas upp i ½ glas vatten omedelbart före intaget eller högst 1 timme dessförinnan. Omröres före intaget.

4.3 Kontraindikationer

Inkompenserade hjärtsjukdomar (p.g.a. risk vid eventuell alkohol/antabusreaktion). Manifesta psykoser. Allvarlig organisk hjärnskada (då dessa tillstånd kan försämrats). Tidigare leverpåverkan vid behandling med Antabus. Aktuell leversjukdom.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Antabus får aldrig ges utan patientens vetskap. Symtom på disulfiram/alkohol-reaktion kan uppträda redan efter intag av mycket små mängder alkohol. Stora mängder alkohol kan resultera i ytterst kritiska tillstånd.

De kliniska symtomen i samband med alkoholintag kan uppträda upp till 14 dagar efter seponering av Antabus (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med levercirros kan omvandlingen av disulfiram till den aktiva metaboliten vara nedsatt, vilket kan innebära reducerad eller utebliven disulfiram/alkohol-reaktion.

Disulfiram kan i sällsynta fall ge upphov till allvarliga leverskador, sannolikt på basen av en immunologiskt betingad överkänslighetsreaktion, så kallad idiosynkrasi (se avsnitt 4.8). Risken är störst efter 1-3 månaders behandling, men fall har även inträffat efter kortare respektive längre tids behandling. Vid tidig upptäckt är leverskadan oftast reversibel. Bestämning av koagulationsfaktorer, transaminaser och alkaliska fosfataser bör göras innan behandlingen påbörjas. Efter insatt behandling bör transaminaser kontrolleras varannan vecka under de första 3 månaderna och därefter minst var 3:e till 6:e månad. Om förhöjda transaminaser uppmäts bör förnyad kontroll ske snarast och om transaminaser överstiger 3 gånger övre referensvärdet ska Antabus utsättas. Om behandling med Antabus initieras vid förhöjda ASAT/ALAT måste dessa värden monitoreras med ökad frekvens om de ökar ytterligare ska utsättning av Antabus övervägas. En initialt hög nivå av ASAT/ALAT är inte kontraindicerat utan är troligtvis orsakad av överkonsumtion av alkohol. Vid symtom på hepatit, t ex aptitlöshet, trötthet, illamående, kräkningar, svaghet, feber, klåda, ikterus, mörkfärgad urin eller ljus avföring, måste Antabus genast utsättas och leverfunktionen kontrolleras. Patienten ska informeras om ovanstående symtom.

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som bör undvikas

Metronidazol

Kombinationen av disulfiram och metronidazol kan ge förvirringstillstånd och bör därför undvikas.

Kombinationer som kan kräva dosanpassning

Warfarin

Disulfiram förstärker warfarins effekt genom att hämma dess metabolism.

Fenytoin

Disulfiram hämmar metabolismen av fenytoin med stigande plasmahalter som följd. Vid samtidig behandling med de två medlen måste fenytoinkoncentrationen i plasma följas.

Bensodiazepinderivat

Disulfiram hämmar sannolikt demetyleringen av diazepam och detta leder till förlängda halveringstider och stigande halter i plasma. Eliminationen av desmetylmetaboliterna (aktiva) förlångsammats dessutom. Härigenom kan markanta sedativa effekter framkallas. Motsvarande interaktion sågs ej för oxazepam och lorazepam, vilka metaboliseras genom konjugering med glukuronsyra. En kasuistik har beskrivit mycket kraftiga effekter av temazepam i samband med behandling med disulfiram. Övriga bensodiazepiner har ej undersökts.

Imipramin

Preliminära observationer (2 patienter) talar för att disulfiram hämmar metabolismen av imipramin.

Teofyllin

Disulfiram hämmar på ett dosberoende sätt metabolismen av teofyllin vid samtidig administrering. En dosreduktion på upp till 50 % kan erfordras allt efter hur mycket teofyllinkoncentrationen i plasma ökar.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga. Under graviditet skall därför Antabus endast ges på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

Amning

Disulfiram passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dåsighet till följd av Antabus kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är ospecifika symtom som dåsighet, huvudvärk och gastrointestinala symtom, vilka ofta kan relateras till grundsjukdomen. Tillförlitliga reella frekvenssiffror kan därför ej anges. Vid behandling med disulfiram bör lägsta möjliga dos eftersträvas p.g.a. risken för biverkningar.

<i>Vanliga</i> ($\geq 1/100$, < 1/10)	<i>Allmänna:</i> Dåsighet. Huvudvärk. Dålig andedräkt/metallsmak i munnen <i>GI:</i> Epigastrialgi. Diarré. <i>Psyk.:</i> Mani. Depressivitet.
<i>Mindre</i> <i>vanliga</i> ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	<i>Allmänna:</i> Sexuell dysfunktion. <i>Hud:</i> Acneliknande utslag. Allergiska reaktioner med klåda och/eller exantem.
<i>Sällsynta</i> ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	<i>Blod:</i> Eosinofili. <i>Lever:</i> Hepatocellulär leverskada, vanligen med symtom som vid akut hepatit och/eller ikterus samt förhöjda ASAT, ALAT och bilirubinvärden. <i>Neurol.:</i> Perifera sensoriska och motoriska neuropatier. Opticusneurit. <i>Psyk.:</i> Psykotiska reaktioner av schizofreniform karaktär eller i form av akut hjärnsyndrom.

Leverskadan är i allmänhet reversibel men dödsfall i levernekros finns beskrivna. Symtom uppträder som vid akut hepatit efter ett par veckors till flera månaders behandling. Antabus ska omedelbart utsättas.

Neurologiska biverkningar är sannolikt dosberoende (vanligen doser kring 500 mg/dag). De uppträder vanligen efter flera månaders behandling och är långsamt reversibla.

Tobaksrökning tycks predisponera för opticusneurit.

Psykotiska symtom är delvis dosberoende men ses huvudsakligen hos patienter med anamnes av depressiv eller schizofren sjukdom. Symtomen utlöses sannolikt av ökad dopaminaktivitet till följd av inhibering av dopamin-beta-hydroxylas. Oftast ses akut organiskt hjärnsyndrom med konfusion, minnesstörningar, mutism, stupor etcetera, men även schizofreniforma episoder förekommer (se även avsnitt 4.3).

Hudbiverkningar är sannolikt allergiskt betingade. Antabus bör utsättas.

Se även avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet

Barn är särskilt känsliga. Ca 3 g till 1½-åring gav letal intoxikation. Letal dos för vuxen angiven till ca 30 g. 400 mg till 5-åring gav ej några symtom. > 2,5 g till barn gav mycket allvarlig intoxikation med neurologiska sequele i flera fall. 6 g till vuxen gav ej några symtom. 18 g till vuxen gav måttlig intoxikation. Redan terapeutiska doser kan tillsammans med alkohol ge uttalade symtom.

Symtom vid överdosering

Långsamt insättande, inom 10-20 tim. Illamående, kräkningar. Huvudvärk, slöhet, ataxi, motorisk oro, irritabilitet, hallucinationer. I höga doser medvetslöshet, kramper, hypotermi. CNS-symtomen kan bli mycket långdragna. Blodtrycksfall, takykardi.

Symtom vid kombination med alkohol

Snabbt insättande, inom 5-10 min (-2 tim). Flush, svettningar, pulserande huvudvärk, yrsel, oro, förvirring, dyspné, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bröstsmärtor ("disulfiram/alkoholreaktion"). Blodtrycksfall. Illamående, kräkningar. I svåra fall uttalad hypotension, arytmier, cirkulationskollaps, eventuellt andningsdepression, medvetslöshet och kramper.

Behandling vid överdosering

Vitala funktioner säkerställs och understöds allt efter behov. Förgiftningsmedel och dos fastställs så långt som möjligt. Överväg om ventrikeltömning och/eller tillförsel av kol är indicerat och om förgiftningsmedlet är åtkomligt för specifik antidotbehandling. Övervakning av medvetandegrad och cirkulation. Vid blodtrycksfall ges i första hand vätska intravenöst, vid behov infusion av noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min). Vid kramper diazepam. Symtomatisk behandling i övrigt.

Behandling vid kombination med alkohol

Vid blodtrycksfall ges i första hand vätska intravenöst, vid behov infusion av noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e min). Vid disulfiram/alkoholreaktion samt vid agitation, delirium, kramper ges diazepam. Vid livshotande disulfiram/alkoholreaktion kan fomepizol ges (kontakta gärna Giftinformationscentralen för diskussion och dosering). Symtomatisk behandling i övrigt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid alkoholberoende, ATC-kod: N07BB01

Den verksamma substansen i Antabus är disulfiram, som är svårlösligt i vatten. Disulfiram hämmar enzymet aldehyddehydrogenas. Enzymhämmningen medför en anhopning av acetaldehyd, vilket är en väsentlig faktor för de kliniska disulfiram/alkoholsymtomen. Återupprättandet av enzymaktiviteten är beroende av nysyntes, vilken sker gradvis under 1 vecka eller längre tid. Disulfiram och huvudmetaboliten dietyldithiocarbamat (DDC) hämmar

också enzymet dopamin-beta-hydroxylas. Detta leder till en minskad noradrenalinsyntes, vilket möjligen bidrar till symtomen.

Disulfiram/alkohol-reaktionen framkallar en rad obehagliga symtom: kraftig ansiktsrodnad, känsla av andnöd, hjärklappning, pulserande huvudvärk, illamående och uppkastningar. Vid intag av stora mängder alkohol kan blodtrycksfall förekomma med svimning och risk för kollaps. Hos patienter i underhållsbehandling med Antabus kan intag av alkohol medföra en typisk reaktion redan inom 5-10 minuter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Disulfiram är en pro-drug. Absorptionen från mag-tarmkanalen är ca 80 % av det mikrokristallina disulfiram som ingår i Antabus. Disulfiram metaboliseras snabbt till diethyldithiocarbamat (DDC), som delvis utsöndras som carbondisulfid i respirationsluften och delvis metaboliseras i levern till Me-DDC. Me-DDC metaboliseras ytterligare till den aktiva metaboliten Me-DTC (diethylthiocarbaminsyra methyl ester). Me-DTC visar maximal koncentration efter ca 4 timmar, men enzymhämningseffekten (ALDH) blir maximal först efter 3 dagliga doseringar. Plasmahalveringstiden för Me-DTC är ca 10 timmar, men enzymhämningseffekten av ALDH varar betydligt längre. Effekten kan således kvarstå 7-14 dagar efter seponering. Hos patienter med underhållsbehandling av disulfiram kommer intag av alkohol att medföra en typisk disulfiram/alkoholreaktion inom loppet av 5-10 minuter. Metaboliseringen påverkas inte avsevärt av lättare till medelsvår leverfunktionsnedsättning. Vid levercirros ses däremot en förhöjd koncentration av metaboliter i blodet. Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via urinen. En viss del återfinns i utandningsluften i form av koldisulfid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Povidon
Vinsyra
Natriumvätekarbonat
Talk
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk (HDPE) med plastlock (HDPE).

Burken innehåller en kapsel med torkmedel (kiselgel).

200 mg tablett: 100 st

400 mg tablett: 50 st

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

IS-220 Hafnarfjordur

Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg tablett: 9989

400 mg tablett: 5958

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

200 mg tablett:

Datum för det första godkännandet: 1983-10-07

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-01-01

400 mg tablett:

Datum för det första godkännandet: 1959-09-30

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-08