

SAMMENDRAG AV PRODUKTEGENSKAPER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Antabus 400 mg løselige tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En løselig tablett inneholder 400 mg disulfiram.
Fullstendig liste over hjelpestoffer, se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter til fremstilling av en oppløsning til oral bruk.
Hvite, runde (diameter 15 mm) flate tabletter med kryssformet delestrek og pregingen «CJ» på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

For å støtte avvenningsterapi og opprettholde avholdenhet hos kronisk alkoholavhengige pasienter. Behandling med Antabus er helst indikert som en del av et helhetlig terapeutisk konsept som også bør inkludere ledsagende psyko- og sosioterapeutiske tiltak.

Antabus brukes hos voksne (fra 18 år).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen og inntaksskjemaet avhenger i hovedsak av pasientens individuelle reaksjon. Etter en 2 til 3 dagers metningsfase (startdosering) følger inntak av vedlikeholdsdosen daglig eller annenhver dag.

Voksne (fra 18 år)

Startdosering (metningsfase)

Det tas daglig 800 mg Disulfiram = 2 tabletter Antabus i 2 til 3 dager, fullstendig oppløst i vann eller fruktjuice og drikkes.

Vedlikeholdsdose (vedlikeholdsfase)

Dosering ved daglig inntak:

Det anbefales 100 mg–200 mg Disulfiram per dag = $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ tablett Antabus per dag.

Dosering ved inntak annenhver dag:

Det anbefales 200 mg–400 mg Disulfiram annenhver dag = $\frac{1}{2}$ –1 tablett Antabus annenhver dag.

En maksdose på 400 mg må ikke overskrides.

Eldre (over 65 år) eller svekkede voksne
Den laveste anbefalte dosen skal brukes.

Bruk ved lever- eller nyrefunksjonsforstyrrelser, nedsatt lungefunksjon og hjertesvikt
Ved alvorlige funksjonsforstyrrelser skal Antabus ikke brukes (se også avsnitt 4.3), ved lettere organlidelser skal tablettene kun brukes med stor forsiktighet og tilbakeholdenhet i den laveste anbefalte dosen (se også avsnitt 4.4).

Barn og ungdom (under 18 år)
Antabus skal ikke brukes hos barn og ungdom (se også avsnitt 4.3).

Type og varighet av bruk
Til inntak etter oppløsning.

Tablettene deles eventuelt ved delestreken og oppløses fullstendig i ½ glass vann eller fruktjuice under omrøring og drikkes umiddelbart.

For å stabilisere den avholdende atferden, skal behandlingen vare i minst 6 måneder.
Behandlingen kan, om nødvendig, også fortsette i flere år.

Bruksanvisning
Siden pasienten frivillig bestemmer seg for å avstå fra alkohol ved å ta Antabus, bør daglig inntak foretrekkes om mulig – et daglig nei til alkohol virker motiverende.

Siden tretthet ofte kan øke i begynnelsen av behandlingen, bør Antabus – løselige tabletter tas helst om kvelden i metningsfasen.

Mulighetene for kontrollert inntak (overvåking, terapiledsagelse) fremmer etterlevelse og bør utnyttes.

4.3 Kontraindikasjoner

Antabus – løselige tabletter skal ikke brukes ved:

Overfølsomhet overfor virkestoffet (disulfiram), andre thiuramforbindelser eller noen av de andre innholdsstoffene nevnt i avsnitt 6.1. Noen gummiforbindelser inneholder thiuram; pasienter med gummi-allergi skal derfor ikke behandles med Antabus.
Overfølsomhet overfor nikkel (nikkelallergi), da det her er en økt risiko for utvikling av leverbetennelser.

Lavt serumalbumin og en serumbilirubinverdi på > 25 mmol/l
Hjerte- og karsykdommer som koronarsykdom, hjertemuskelsykdommer, hjerterytmeforstyrrelser

Alvorlig hypotensjon

Hypertensjon

Diabetes mellitus

Alvorlige lever- og nyrefunksjonsforstyrrelser

Skjoldbruskkjertelsykdommer

Alvorlige lunge- og luftveissykdommer

Organiske hjernesykdommer

Psykosier

Alvorlig personlighetsforstyrrelse
Epilepsi
Alkoholkonsum
Akutt alkoholforgiftning, eller når det fortsatt er rester av alkohol i blodet
Barn og ungdom (under 18 år)

4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler ved bruk

Innledning av behandlingen og fastsettelse av dosen bør fortrinnsvis skje under overvåkning på sykehus eller avrusningsinstitusjon etter flere dagers avholdenhet. Antabus – løselige tabletter skal kun tas under streng kontroll av lege og etter grundig klinisk undersøkelse for å utelukke alle risikofaktorer.

Antabus – løselige tabletter skal kun gis etter opplysning og med pasientens samtykke. Den fysiske alkoholforgiftningen må være fullført. Ved tidspunktet for første inntak må det sikres at pasienten ikke har noe restalkohol i blodet.

Pasienten må være klar over at ethvert alkoholinntak – selv i små mengder – kan føre til alvorlige intoleransereaksjoner. Behovet for absolutt avholdenhet bør understrekes, da intensiteten av intoleransereaksjonene ikke kan forutsies.

Pasientene må informeres om at selv lavt alkoholinnhold i matvarer, søtsaker, medisiner, kosmetikk, toalettartikler eller tonika kan føre til intoleransereaksjoner og derfor bør unngås.

Spesielle pasientgrupper

Hos pasienter som lider av sykdommer der de mulige intoleransereaksjonene (se også avsnitt 4.8 «Disulfiram-alkohol-intoleransereaksjon») utgjør en økt helserisiko, bør tablettene brukes med stor forsiktighet og tilbakeholdenhet. Dette inkluderer lette blodtryksreguleringsforstyrrelser, lett respiratorisk insuffisiens samt lettere lunge-, lever- og nyresykdommer (se avsnitt 4.2 og 4.3).

Før behandlingsstart må en nøyaktig internmedisinsk og kardiologisk undersøkelse samt lever- og nyrefunksjonstester utføres.

Risikoen for forekomst av toksisk hepatitt er størst innen de første 3 månedene etter behandlingsstart (maksimum etter ca. 60 dager). I noen tilfeller har legemiddelindusert leverskade vært dødelig (se avsnitt 4.8). Koagulasjonsfaktorer, Transaminaser og alkalisk fosfatase skal kontrolleres før behandlingsstart. Etter behandlingsstart skal transaminasene kontrolleres hver 14. dag de første tre månedene og deretter minst hver 3–6 måned. Ved første tegn på toksisk hepatitt skal behandlingen med Antabus – løselige tabletter umiddelbart avbrytes!

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal Nekrolyse har svært sjelden blitt rapportert i forbindelse med bruk av Antabus (se avsnitt 4.8). Antabus – løselige tabletter må seponeres ved første tegn på utslett, slimhinnelesjoner eller ved ethvert annet tegn på overfølsomhet.

Disulfiram hemmer i liten grad dopamin- α -hydroksylase; hos pasienter med allerede redusert aktivitet er det en økt risiko for forekomst av akutt organisk hjernesyndrom, katatonier og psykoser.

Ved langvarig, hyppig gjentatt eller høydosert bruk anbefales regelmessig kontroll av blodbildet og lever- og nyrefunksjonen.

Under og inntil 14 dager etter avsluttet behandling må ingen alkohol konsumeres, da disulfiram hindrer nedbrytningen av etanol. Dette kan føre til akkumulering av acetaldehyd med symptomer som hodepine, ansiktsrødme, takykardi, økt pusting, kvalme, oppkast, blekhet, hypotensjon, svimmelhet og kollaps.

Hvis det utvikler seg tegn på hepatitt (appetittløshet, tretthet, ubehag, oppkast, Feber, kløe, gulsott, mørkfarget urin, lys avføring), må inntaket av disulfiram stoppes og leverfunksjonen kontrolleres. Pasienten må informeres om at han ved forekomst av de nevnte symptomene umiddelbart må konsultere en lege.

Annet innholdsstoff

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per løselig tablett, dvs. det er praktisk talt «natriumfritt».

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre interaksjoner

Disulfiram hemmer det mikrosomale enzymsystemet i leveren. En interaksjon er derfor forventet med alle legemidler som brytes ned via samme metabolske vei (f.eks. paraldehyd, fenytoin, barbiturater, amfetamin, morfin, diazepam, klordiazepoksid, isoniazid, rifampicin og orale antidiabetika). Elimineringen av forskjellige legemidler kan bli forsinket; en forsterkning eller forlengelse av medikamentenes virkning er å forvente.

Orale antikoagulantia: Forlengelse av protrombintiden

Fenytoin: Økning av fenytoinnivået til toksiske områder

Benzodiazepiner (unntak oksazepam, lorazepam): Forlengelse av halveringstiden

Rifampicin: Hemming av oksidasjon og renal ekskresjon

Teofyllin: Økning av plasmanivået

Isoniazid: Gjensidig økning av CNS-toksisitet

Metronidazol: Økt forekomst av psykoser og forvirringstilstander

Trisykliske antidepressiva, f.eks. klomipramin: Forbigående deliriumstilstander, økning av plasmanivået

Ved pimozid kan det svært sjelden oppstå en forsterkning av organiske hjernesyndromer og en choreoathetose.

En forsterkning av alkoholintoleransereaksjoner kan oppstå etter samtidig administrasjon av disulfiram med cyanamid (Colme-dråper), metronidazol, trisykliske antidepressiva, MAO-hemmere, klorpromazin, fenotiazinforbindelser og legemidler med blodtrykksenkende egenskaper (vasodilatorer, α - og β -reseptorblokkere) kan oppstå.

Antihistaminer og diazepam reduserer intensiteten av antabus-alkohol-intoleransereaksjonen.

Disulfiram skal ikke administreres sammen med aldehydholdige medisiner som paraldehyd eller kloralderivat.

Ingen interaksjoner ble observert ved samtidig administrasjon med akamprosat-kalsium (Campral).

Absorpsjonen av disulfiram kan reduseres ved samtidig inntak av antacida basert på bivalente kationer eller høydoserte jernsalter.

Interaksjon med alkohol (disulfiram-alkoholintoleransereaksjon):

Bivirkningene som er oppført i tabellen nedenfor, er i samsvar med den farmakologiske virkningsmåten til disulfiram symptomer på en akutt acetaldehydforgiftning. De oppstår utelukkende etter alkoholinntak innen 5 til 15 minutter og kan vare i flere timer.

Intensiteten og varigheten av intoleransereaksjonene korrelerer vanligvis med nivået av disulfiram-dosen samt mengden av konsumert alkohol. Hos spesielt følsomme personer kan også små mengder alkohol føre til sterke intoleransereaksjoner. Plutselige dødsfall har blitt observert.

Intoleransereaksjoner på alkohol kan i enkelte tilfeller fortsatt oppstå opptil 14 dager etter siste tablettinntak.

Nervesystem

Konstant

Pulserende hode- og nakkesmerter, svimmelhet, forvirring

Svært sjelden etter overdreven alkoholkonsum

Krampeanfoll og bevisstløshet

Gastrointestinaltraktus

Konstant

Kvalme, oppkast

Hud og underhud

Konstant

Flush og hudhyperemi, svetting

Hjerte og karsystem

Konstant

Takykardi og palpitasjoner

Svært sjelden etter overdreven alkoholkonsum

Hjerteinfarkt, akutt hjertesvikt, Hjerterytmeforstyrrelser, ortostatisk kollaps, hypotensjon

Luftveier, brysthulen og mediastinum

Konstant

Respirasjonsdepresjon, dyspné, hyperventilasjon, brystmerter

Behandlingen av alvorlige kliniske symptomer ved en disulfiram-alkoholintoleransereaksjon er symptomatisk (se også avsnitt 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger kun svært begrenset erfaring med bruk av disulfiram hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se avsnitt 5.3). Derfor anbefales ikke bruk av Antabus – løselige tabletter under graviditet.

Amming

Disulfiram går over i morsmelk. Amming bør avbrytes under behandling med Antabus – løselige tabletter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Antabus – løselige tabletter kan forårsake tretthet og døsigheit (se også avsnitt 4.8) Disse bivirkningene har stor innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever disse bivirkningene, bør derfor verken delta aktivt i trafikken eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Estimering av hyppighet:

Svært vanlige:	≥ 1/10
Vanlige:	≥ 1/100 til < 1/10
Mindre vanlige:	≥ 1/1.000 til < 1/100
Sjeldne:	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Svært sjeldne:	< 1/10.000
Ikke kjent:	Hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført etter synkende alvorlighetsgrad.

Immunsystem

Mindre vanlige: Hypersensitivitet

Endokrine system

Svært sjelden: Impotens, redusert libido

Psykiatriske lidelser

Svært vanlig: Forvirring, hukommelses- og konsentrasjonsforstyrrelser, uro Svært vanlig til vanlig Mani, depresjon

Sjelden Psykotiske reaksjoner (schizofreni-lignende eller i form av akutte forvirringstilstander), paranoia (vrangforestillinger)

Nervesystem Psykiatriske symptomer opptrer delvis doseavhengig og spesielt hos pasienter med tidligere kjent depresjon eller schizofreni. De antas å bli utløst av økt dopaminaktivitet som følge av hemming av dopamin-betahydroksylase.

Svært vanlig: Døsigheit, hodepine, matthet, tretthet
Sjelden: Sensomotoriske polynevropatier, skjelving
Svært sjelden: Optisk nevritt, krampeanfall, ataksi, intensjonstremor, forstyrrelse av finmotorikk, langsom og utydelig tale

Øyesykdommer

Sjelden: Forstyrrelser i fargesynet

Hjerte- og karsystemet

Svært sjelden: Hypertensjon

Gastrointestinaltraktus

Vanlig: Oppkast, diaré, kvalme, acetonlignende kropp- eller munnlukt med metallisk endret smakssans
Ikke kjent: Epigastriske smerter

Lever og galleveier

Vanlig: Gulsott

Svært sjelden: Hepatisk koma, akutt leversvikt, fulminant hepatitt, levernekrose, leverskader*

Hud og underhud

Av og til: Overfølsomhetsreaksjoner i huden, allergisk dermatitt, urtikaria eller akne-lignende hudutslett

Svært sjelden: Bulløse reaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Ikke kjent Eksantem

Skjelettmuskulatur, bindevev og bein

Sjeldne: Muskel- og leddsmerter

Undersøkelser

Vanlige: Økning i leverenzymmer

Svært sjeldne: Økning av ketonlegemer (acetonemi) og kolesterol * også dødelige forløp har blitt observert

Rapportering av mistenkte bivirkninger

Rapportering av mistenkte bivirkninger etter godkjenning er av stor betydning. Det muliggjør kontinuerlig overvåking av nytte-risiko-forholdet til legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å rapportere enhver mistenkt bivirkning gjennom det nasjonale rapporteringssystemet:

Føderalt kontor for sikkerhet i helsevesenet

Traisengasse 5

1200 WIEN

Østerrike

Faks: + 43 (0) 50 555 36207

Nettsted: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Overdosering

Symptomer:

Ved en overdose oppstår det sakte, vanligvis innen 10–20 timer, en økende følelse av sykdom med tretthet, kvalme og oppkast, ansiktsrødme, svimmelhet, utydelig tale og intellektuell svekkelse. I mer alvorlige tilfeller oppstår apati, ataksi, koordinasjonsforstyrrelser, psykotiske atferdsforstyrrelser med motorisk uro, økt irritabilitet, hallusinasjoner, bevisstløshet og krampeanfall. Doser på > 300 mg/kg kroppsvekt er potensielt livstruende.

Behandling:

Behandlingen av overdoseringer er symptomatisk.

Behandling av en Antabus-alkoholintoleransereaksjon:

Behandlingen av alvorlige kliniske symptomer i forbindelse med en disulfiram-alkoholreaksjon er symptomatisk med intravenøse antihistaminer, blodtrykksstabilisering, opprettholdelse av respiratorisk funksjon, β -blokkere, eventuelt oksygentilførsel, infusjoner, adrenalin og generell sjokkbehandling. Ved vagusindusert bradykardi anbefales antikolinergika. Ved krampeanfall: Diazepam.

Kontroll av serumnivået av kalium hos digitaliserte pasienter er indikert, da det er en økt risiko for hypokalemi.

Intravenøs administrasjon av 4-metylpyrazol (Fomepizol) stopper videre dannelse av acetaldehyd ved å hemme alkoholdehydrogenase.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av alkoholavhengighet, disulfiram; ATC-kode: N07BB01

Disulfiram blokkerer irreversibelt enzymet aldehyddehydrogenase og viser i tillegg en svak hemmende effekt på dopamin- α -hydroksylase. Siden alkohol metaboliseres via acetaldehyd til eddiksyre, fører alkoholkonsum under Antabus-behandling til en økning av acetaldehyd med umiddelbare ubehagelige somatiske symptomer. Gjennom denne disulfiram-alkoholintoleransereaksjonen opplever pasienten intensivt og svært direkte de negative somatiske konsekvensene av selv små mengder alkohol. Avholdenhet fra alkohol støttes dermed, og abstinensatferden stabiliseres. Etter administrering av en enkeltdose blokkeres aldehyddehydrogenase i fire dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes disulfiram med ca. 90 % fra mage-tarmkanalen, da disulfiram i de løselige tablettene foreligger i mikrokristallinsk form. Den sterke overflateforstørrelsen gir en høy absorpsjonsrate.

Distribusjon

Disulfiram er lipofilt og fordeler seg godt i fettvev; disulfiramkonsentrasjonen i plasma kan ikke måles på grunn av den ekstremt raske metabolismen.

Metabolisme

Disulfiram reduseres svært raskt til dietyl-ditiokarbamat, som deretter metaboliseres til karbondisulfid, dietylamin og metylester av dietyl-ditiokarbamat.

Eliminasjon

Innen 72 timer elimineres disulfiram eller dets metabolitter til mer enn 90 % hovedsakelig renalt; en del utskilles som karbondisulfid pulmonalt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Publiserte data om mutagenitet og karsinogenitet av disulfiram viste ingen tilsvarende risikoer.

Hos rotter påvirket disulfiram fertiliteten og viste høy embryotoksisitet når det ble administrert fra begynnelsen av svangerskapet; hos de overlevende ungene var det ingen tegn på teratogen effekt. For mennesker er det utilstrekkelig erfaring med bruk under graviditet. En rekke kasusrapporter beskriver misdannelser hos prenatalt eksponerte barn. Om det er en årsakssammenheng med inntak av disulfiram er ikke avklart.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over andre bestanddeler

Polysorbat 20
Talkum
Mikrokrystallinsk cellulose
Maisstivelse
Natriumbikarbonat
Vinsyre
Povidon
Magnesiumstearat
Høydispergert silisiumdioksid

6.2 Inkompatibiliteter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

Oppbevares ved ikke over 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen og hold beholderen tett lukket for å beskytte innholdet mot lys og fuktighet.

6.5 Type og innhold av beholder

Hvit HDPE-tablettbeholder med 50 oppløselige tabletter og en tørkekapsel (sylinderformet, hvit, med påskriften "IKKE INNTA"; komponent i tørkekapselen: silikagel).

6.6 Spesielle forholdsregler for avhending og andre håndteringsanvisninger

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal avhendes i samsvar med nasjonale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 - 78

220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

Z. Nr.: 11605

9. DATO FOR UTSTEDELSE/FORLENGELSE AV TILLATELSE

Dato for utstedelse av tillatelse: 18.09.1961

Dato for siste forlengelse av tillatelse: 18.09.2006

10. STATUS FOR INFORMASJON

08.2021

RESEPTPLIKT/APOTEKPLIKT

Resept- og apotekpliktig, gjentatt utlevering forbudt.