

## SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET GENEESMIDDEL

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Antabus 400 mg oplosbare tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een oplosbare tablet bevat 400 mg disulfiram.

Volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor het bereiden van een oplossing voor oraal gebruik.

Witte, ronde (diameter 15 mm) platte tabletten met een kruisvormige breukgleuf en de opdruk 'CJ' aan één zijde.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ter ondersteuning van de ontwenningbehandeling en het behoud van abstinentedrag bij chronisch alcoholafhankelijke patiënten. Een behandeling met Antabus is bij voorkeur geïndiceerd als onderdeel van een therapeutisch totaalconcept, dat ook begeleidende psycho- en psychotherapeutische maatregelen moet omvatten.

Antabus wordt gebruikt bij volwassenen (vanaf 18 jaar).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en het innameschema zijn in principe afhankelijk van de individuele reactie van de patiënt. Na een verzadigingsfase van 2 tot 3 dagen (aanvangsdosering) volgt de inname van de onderhoudsdosering dagelijks of om de dag.

Volwassenen (vanaf 18 jaar)

##### Aanvangsdosering (verzadigingsfase)

Er worden dagelijks 800 mg Disulfiram = 2 tabletten Antabus gedurende 2 tot 3 dagen volledig in water of vruchtensap opgelost en gedronken.

##### Onderhoudsdosering (onderhoudsfase)

Dosering bij dagelijkse inname:

Er wordt 100 mg–200 mg Disulfiram per dag = ¼–½ tablet Antabus per dag aanbevolen.

Dosering bij inname om de dag:

Er wordt 200 mg–400 mg Disulfiram om de dag = ½–1 tablet Antabus om de dag aanbevolen.

Een maximale dosis van 400 mg mag niet worden overschreden.

Ouderen (boven 65 jaar) of verzwakte volwassenen  
De laagst aanbevolen dosis moet worden gebruikt.

Toepassing bij lever- of nierfunctiestoornissen, beperkte longfunctie en cardiale insufficiëntie  
Bij ernstige functiestoornissen mag Antabus niet worden gebruikt (zie ook rubriek 4.3), bij lichtere orgaanaandoeningen moeten de tabletten alleen met grote voorzichtigheid en terughoudendheid in de laagst aanbevolen dosis worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten (onder 18 jaar)  
Antabus mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten (zie ook rubriek 4.3).

Wijze en duur van gebruik  
Voor orale inname na oplossen.

De tabletten worden indien nodig bij de breuklijn gedeeld en in ½ glas water of vruchtensap onder roeren volledig opgelost en direct gedronken.

Om het abstinente gedrag te stabiliseren, moet de behandeling minstens 6 maanden duren. De behandeling kan, indien nodig, ook meerdere jaren worden voortgezet.

Toepassingsinstructies  
Aangezien de patiënt door de inname van Antabus vrijwillig besluit tot alcoholonthouding, verdient dagelijkse inname de voorkeur – een dagelijks nee tegen alcohol werkt motiverend.

Omdat aan het begin van de behandeling vaak verhoogde vermoeidheid kan optreden, dienen Antabus – oplosbare tabletten bij voorkeur 's avonds tijdens de verzadigingsfase te worden ingenomen.

De mogelijkheden van gecontroleerde inname (supervisie, therapiebegeleiding) bevorderen de therapietrouw en moeten worden benut.

#### 4.3 Contra-indicaties

Antabus – oplosbare tabletten mogen niet worden gebruikt bij:

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (disulfiram), andere thiuramverbindingen of een van de in rubriek 6.1 vermelde andere bestanddelen. Sommige rubberverbindingen bevatten thiuram; patiënten met een rubberallergie mogen daarom niet met Antabus worden behandeld.

Overgevoeligheid voor nikkel (nikkelallergie), omdat er hier een verhoogd risico is op het ontstaan van leverontstekingen.

Verlaagd serumalbumine en een serumbilirubine waarde van > 25 mmol/l Hart- en vaatziekten zoals coronaire hartziekte, hartspierziekten, hartritmestoornissen

Ernstige hypotensie

Hypertensie

Diabetes mellitus

Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen

Schildklierandoeningen

Ernstige long- en luchtwegaandoeningen

Organische hersenaandoeningen  
Psychosen  
Ernstige persoonlijkheidsstoornis  
Epilepsie  
Alcoholconsumptie  
Acute alcoholvergiftiging, of wanneer er nog resten van alcohol in het bloed aanwezig zijn  
Kinderen en adolescenten (onder 18 jaar)

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik

De start van de behandeling en de vaststelling van de dosis moet bij voorkeur stationair (ziekenhuis of ontwenningsskliniek) na enkele dagen van onthouding plaatsvinden om de patiënt te kunnen monitoren. Antabus – oplosbare tabletten mogen alleen onder strikte controle van de arts en na grondig klinisch onderzoek ter uitsluiting van alle risicofactoren worden ingenomen.

Antabus – oplosbare tabletten mogen alleen na voorlichting en met toestemming van de patiënt worden toegediend. De lichamelijke alcoholontgiftiging moet voltooid zijn. Op het moment van de eerste inname moet worden verzekerd dat de patiënt geen restalcohol meer in het bloed heeft.

De patiënt moet zich ervan bewust zijn dat elke alcoholconsumptie – zelfs in de kleinste hoeveelheden – tot ernstige intolerantiereacties kan leiden. De noodzaak van absolute onthouding moet worden benadrukt, aangezien de intensiteit van de intolerantiereacties niet voorspelbaar is.

De patiënten moeten worden geïnformeerd dat zelfs een laag alcoholgehalte in voedingsmiddelen, snoep, medicijnen, cosmetica, toiletartikelen of tonica tot intolerantiereacties kan leiden en daarom vermeden moet worden.

#### Specifieke patiëntengroepen

Bij patiënten die lijden aan aandoeningen waarbij de mogelijke intolerantiereacties (zie ook rubriek 4.8 „Disulfiram-alcohol-intolerantiereactie“) een verhoogd gezondheidsrisico vormen, moeten de tabletten met grote voorzichtigheid en terughoudendheid worden gebruikt. Dit omvat lichte bloeddrukregulatiestoornissen, lichte respiratoire insufficiëntie en mildere long-, lever- en nieraandoeningen (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Voor aanvang van de behandeling moeten een nauwkeurig internistisch en cardiologisch onderzoek en lever- en nierfunctietests worden uitgevoerd.

Het risico op het optreden van een toxische hepatitis is het grootst binnen de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling (maximum na ongeveer 60 dagen). In sommige gevallen verlieten door geneesmiddelen veroorzaakte leverschade fataal (zie rubriek 4.8).  
Stollingsfactoren,

Transaminasen en alkalische fosfatase moeten voor aanvang van de behandeling worden gecontroleerd. Na aanvang van de behandeling moeten de transaminasen in de eerste drie maanden elke 14 dagen en vervolgens minstens elke 3–6 maanden worden gecontroleerd. Bij de eerste tekenen van een toxische hepatitis moet de behandeling met Antabus – oplosbare tabletten onmiddellijk worden gestaakt!

Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale Necrolyse zijn zeer zelden gemeld in verband met het gebruik van Antabus (zie rubriek 4.8). Antabus – oplosbare tabletten moeten bij het eerste optreden van exantheem, slijmvlieslaesies of bij elk ander teken van overgevoeligheid worden gestaakt.

Disulfiram remt in geringe mate de dopamine- $\beta$ -hydroxylase; bij patiënten met reeds verminderde activiteit bestaat een verhoogd risico op het optreden van een acuut organisch hersensyndroom, katatonieën en psychosen.

Bij langdurig, vaak herhaald of hooggedoseerd gebruik wordt regelmatige controle van het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie aanbevolen.

Tijdens en tot 14 dagen na het einde van de behandeling mag geen alcohol worden geconsumeerd, omdat disulfiram de afbraak van ethanol verhindert. Dit kan leiden tot een ophoping van acetaldehyde met symptomen zoals hoofdpijn, blozen, tachycardie, verhoogde ademhaling, misselijkheid, braken, bleekheid, hypotensie, duizeligheid en collaps.

Als er tekenen van hepatitis optreden (verlies van eetlust, vermoeidheid, malaise, braken, Koorts, jeuk, geelzucht, donkergekleurde urine, dunne ontlasting), moet de inname van disulfiram worden gestopt en de leverfunctie worden gecontroleerd. De patiënt moet erop worden gewezen dat hij bij het optreden van de genoemde symptomen onmiddellijk een arts moet raadplegen.

Overige bestanddeel

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per oplosbare tablet, d.w.z. het is vrijwel 'natriumvrij'.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en overige interacties

Disulfiram remt het microsomale enzymstelsel van de lever. Een interactie is daarom te verwachten met alle geneesmiddelen die via dezelfde metabolische route worden afgebroken (bijv. paraldehyde, fenytoïne, barbituraten, amfetamine, morfine, diazepam, chloordiazepoxide, isoniazide, rifampicine en orale antidiabetica). De eliminatie van verschillende geneesmiddelen kan worden vertraagd; een versterking of verlenging van de werking van de medicijnen is te verwachten.

Orale anticoagulantia: verlenging van de protrombinetijd

Fenytoïne: stijging van de fenytoïnespiegel tot in toxische gebieden

Benzodiazepinen (uitzondering oxazepam, lorazepam): verlenging van de halfwaardetijd

Rifampicine: remming van de oxidatie en renale excretie

Theofylline: stijging van de plasmaconcentratie

Isoniazide: wederzijdse verhoging van de CZS-toxiciteit

Metronidazol: verhoogd optreden van psychosen en verwardheidstoestanden

Tricyclische antidepressiva, bijv. clomipramine: tijdelijke delirante toestanden, stijging van de plasmaconcentratie

Door pimozide kan zeer zelden een versterking van organische hersensyndromen en choreoathetose optreden.

Een versterking van de alcoholintolerantiereacties kan optreden na gelijktijdige toediening van disulfiram met cyanamide (Colme-druppels), metronidazol, tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, chloorpromazine, fenothiazineverbindingen en geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen (vasodilatoren,  $\alpha$ - en  $\beta$ -receptorblokkers) optreden.

Antihistaminica en diazepam verminderen de intensiteit van de Antabus-alcohol-onverenigbaarheidsreactie.

Disulfiram mag niet worden toegediend met aldehydebevattende medicijnen zoals paraldehyde of chloralderivaten.

Bij gelijktijdige toediening samen met acamprosaat-calcium (Campral) werden geen interacties waargenomen.

De absorptie van disulfiram kan afnemen bij gelijktijdige inname van antacida op basis van bivalente kationen of van hooggedoseerde ijzerzouten.

Interactie met alcohol (disulfiram-alcoholonverenigbaarheidsreactie):

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen zijn overeenkomstig de farmacologische werking van disulfiram symptomen van een acute acetaldehyde-intoxicatie. Ze treden uitsluitend op na alcoholconsumptie binnen 5 tot 15 minuten en kunnen meerdere uren aanhouden.

Intensiteit en duur van de onverenigbaarheidsreacties correleren meestal met de hoogte van de disulfiramdosering evenals de hoeveelheid geconsumeerde alcohol. Bij bijzonder gevoelige personen kunnen ook kleine hoeveelheden alcohol tot sterke onverenigbaarheidsreacties leiden. Plotselinge sterfgevallen zijn waargenomen.

Onverenigbaarheidsreacties op alcohol kunnen in individuele gevallen nog tot 14 dagen na de laatste tabletinname optreden.

Zenuwstelsel	
Constant	Pulsierende hoofd- en nekpijn, duizeligheid, verwarring
Zeer zelden na excessieve alcoholconsumptie	Krampen en bewusteloosheid
Gastro-intestinaal stelsel	
Constant	Misselijkheid, braken
Huid en onderhuids bindweefsel	
Constant	Flush en huidhyperemie, zweten
Hart en vaatstelsel	
Constant	Tachycardie en hartkloppingen

Zeer zelden na overmatig alcoholgebruik	Myocardinfarct, acuut hartfalen, Hartritmestoornissen, orthostatische collaps, hypotensie
Luchtwegen, borstkas en mediastinum	
Constant	Ademdepressie, dyspneu, hyperventilatie, borstpijn

De behandeling van ernstige klinische symptomen in het kader van een disulfiram-alcoholintolerantiereactie is symptomatisch (zie ook rubriek 4.9).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn tot nu toe slechts zeer beperkte ervaringen met het gebruik van disulfiram bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Daarom wordt het gebruik van Antabus – oplosbare tabletten tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

##### Borstvoeding

Disulfiram gaat over in de moedermelk. Het geven van borstvoeding moet worden onderbroken tijdens de behandeling met Antabus – oplosbare tabletten.

#### 4.7 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Antabus – oplosbare tabletten kunnen vermoeidheid en slaperigheid veroorzaken (zie ook rubriek 4.8)

Deze bijwerkingen hebben grote invloed op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. Patiënten die aan deze bijwerkingen lijden, mogen daarom niet actief deelnemen aan het verkeer of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Schatting van de frequentie:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$
Niet bekend:	Frequentie op basis van de beschikbare gegevens niet te schatten

Binnen elke frequentiegroep werden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### Immuunsysteem

Soms: Overgevoeligheid

##### Endocrien systeem

Zeer zelden: Impotentie, vermindering van libido

##### Psychiatrische aandoeningen

Zeer vaak: Verwarring, geheugen- en concentratiestoornissen, onrust Zeer vaak tot vaak manie, depressie

Zelden Psychotische reacties (schizofrenie-achtig of in de vorm van acute

Zenuwstelsel Verwarringsstoestanden), paranoia (waanideeën)  
Psychiatrische symptomen treden deels dosisafhankelijk en vooral op bij patiënten met een in de anamnese bekende depressie of schizofrenie. Ze worden vermoedelijk veroorzaakt door een verhoogde dopamine-activiteit als gevolg van de remming van dopamine-betahydroxylase.

Zeer vaak: Slaperigheid, hoofdpijn, loomheid, vermoeidheid

Zelden: Sensomotorische polyneuropathieën, beven

Zeer zelden: Optische neuritis, epileptische aanvallen, ataxie, intentietremor, stoornis van de fijne motoriek, vertraagde en onduidelijke spraak

Oogaandoeningen

Zelden: Stoornissen in het kleurenzien

Hart- en vaatstelsel

Zeer zelden: Hypertensie

Gastro-intestinaal stelsel

Vaak: Braken, diarree, misselijkheid, acetonachtige lichaams- of mondgeur met een metaalachtige smaakverandering Niet bekend: Epigastrische pijn

Lever en galwegen

Vaak: Geelzucht

Zeer zelden: Hepatisch coma, acuut leverfalen, fulminante hepatitis, levernecrose, levercelbeschadiging\*

Huid en onderhuids weefsel

Soms: Overgevoelighedsreacties van de huid, allergische dermatitis, urticaria of acne-achtige huiduitslag

Zeer zelden: Bullaeuze reacties, inclusief Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse

Niet bekend Exantheem

Skeletspieren, bindweefsel en botten

Zeldzaam: Spier- en gewrichtspijn

Onderzoeken

Vaak: Stijging van de leverenzymen

Zeer zeldzaam: Stijging van de ketonlichamen (acetonemie) en van cholesterol \* ook dodelijke gevallen werden waargenomen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na de goedkeuring is van groot belang. Het maakt een continue monitoring van de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel mogelijk.

Gezondheidsprofessionals worden verzocht om elke vermoedelijke bijwerking via het nationale meldsysteem te melden:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Traisengasse 5  
1200 WENEN  
Oostenrijk  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Overdosering

##### Symptomen:

Bij een overdosering treedt langzaam, meestal binnen 10–20 uur, een toenemend gevoel van ziekte op met vermoeidheid, misselijkheid en braken, gezichtserythem, duizeligheid, onsamenhangende spraak en intellectuele beperking. In ernstigere gevallen treden apathie, ataxie, coördinatiestoornissen, psychotische gedragsstoornissen met motorische onrust, verhoogde prikkelbaarheid, hallucinaties, bewusteloosheid en epileptische aanvallen op. Doses van > 300 mg/kg LG zijn potentieel levensbedreigend.

##### Behandeling:

De behandeling van overdoseringen is symptomatisch.

##### Behandeling van een Antabus-alcoholintolerantiereactie:

De behandeling van ernstige klinische symptomen bij een disulfiram-alcoholreactie is symptomatisch met intraveneuze antihistaminica, bloeddrukstabilisatie, behoud van de respiratoire functie,  $\beta$ -blokkers, indien nodig zuurstoftoediening, infusies, adrenaline en algemene shockbehandeling. Bij vagus-geïnduceerde bradycardie worden anticholinergica aanbevolen. Bij aanvallen: diazepam.

Controle van het serumkaliumgehalte bij gedigitaliseerde patiënten is aangewezen, omdat er een verhoogd risico op hypokaliëmie bestaat.

De intraveneuze toediening van 4-methylpyrazol (Fomepizol) stopt de verdere vorming van acetaldehyde door de remming van alcoholdehydrogenase.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Middelen voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid, disulfiram; ATC-code: N07BB01

Disulfiram blokkeert onomkeerbaar het enzym aldehyddehydrogenase en vertoont daarnaast nog een zwakke remmende werking op de dopamine- $\beta$ -hydroxylase. Omdat alcohol via acetaldehyde tot azijnzuur wordt gemetaboliseerd, leidt alcoholconsumptie tijdens Antabusbehandeling tot een stijging van acetaldehyde met onmiddellijke onaangename somatische symptomen. Door deze disulfiram-alcoholintolerantiereactie ervaart de patiënt intens en zeer direct de negatieve somatische gevolgen van zelfs kleine hoeveelheden alcohol. De onthouding van alcohol wordt zo ondersteund en het abstinentedrag gestabiliseerd. Na toediening van een enkele dosis wordt de aldehyddehydrogenase gedurende vier dagen geblokkeerd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Resorptie

Na orale toediening wordt disulfiram voor ca. 90% uit het maag-darmkanaal geresorbeerd, omdat in de oplosbare tabletten disulfiram in microkristallijne vorm aanwezig is. Door de sterke oppervlaktevergroting wordt een hoge absorptiesnelheid bereikt.

### Distributie

Disulfiram is lipofiel en verspreidt zich goed in vetweefsel; de disulfiramconcentratie in plasma kan vanwege de extreem snelle metabolisatie niet worden gemeten.

### Metabolisme

Disulfiram wordt zeer snel gereduceerd tot diethyldithiocarbamaat, dat verder wordt gemetaboliseerd tot koolstofdioxide, diethylamine en de methylester van diethyldithiocarbamaat.

### Eliminatie

Binnen 72 uur worden disulfiram of zijn metabolieten voor meer dan 90% voornamelijk renaal geëlimineerd; een deel wordt als koolstofdioxide pulmonair uitgescheiden.

## 5.3 Preklinische gegevens over veiligheid

Gepubliceerde gegevens over de mutageniteit en carcinogeniteit van disulfiram toonden geen overeenkomstige risico's.

Bij ratten beïnvloedde disulfiram de vruchtbaarheid en toonde het een hoge embryotoxiciteit wanneer het vanaf het begin van de dracht werd toegediend; bij de overlevende jongen waren er geen tekenen van een teratogeen effect. Voor mensen zijn er onvoldoende ervaringen met het gebruik tijdens de zwangerschap. Een aantal casusrapporten beschrijft misvormingen bij prenataal blootgestelde kinderen. Of er een oorzakelijk verband is met de inname van disulfiram is niet opgehelderd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van overige bestanddelen

Polysorbaat 20

Talk

Microkristallijne cellulose

Maïszetmeel

Natriumbicarbonaat

Wijnsteenzuur

Povidon

Magnesiumstearaat

Hoogdispergeerd siliciumdioxide

### 6.2 Incompatibiliteiten

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bewaring

Niet boven 25 °C bewaren.

Bewaar in de originele verpakking en houd de container goed gesloten om de inhoud te beschermen tegen licht en vocht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-tablettencontainer met 50 oplosbare tabletten en een droogcapsule (cilindervormig, wit, met de opdruk 'NIET INNEMEN'; onderdeel van de droogcapsule: silicagel).

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering en andere instructies voor de hantering

Niet gebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd in overeenstemming met de nationale eisen.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76 - 78  
220 Hafnarfjörður  
IJsland

## 8. VERGUNNINGSNUMMER

Z. Nr.: 11605

## 9. DATUM VAN VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van verlening van de vergunning: 18.09.1961

Datum van de laatste verlenging van de vergunning: 18.09.2006

## 10. STATUS VAN DE INFORMATIE

08.2021

## RECEPTPLICHT/APOTHEEKPLICHT

Recept- en apotheekplichtig, herhaalde afgifte verboden.

Transtoyou