

**Antabus** (Parallellimporterat)**M R F****Cross Pharma AB**

Brustablett 400 mg

Avregistreringsdatum: 2020-04-01 (Tillhandahålls för närvarande ej)

Inga avvikelser.

Avvänjningsmedel vid alkoholism och alkoholmissbruk

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

**Aktiv substans:**

Disulfiram

**ATC-kod:**

N07BB01

Läkemedel från Cross Pharma AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Antabus®** Brustablett 200 mg och 400 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-04.*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Antabus®, Teva, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Antabus, Cross Pharma AB.

## **Indikationer**

Alkoholberoende.

## **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.

## **Dosering**

Behandling med Antabus kan endast initieras efter upphörd alkoholkonsumtion.

Tabletterna ska slamas upp i vatten omedelbart före intaget eller högst 1 timme dessförinnan. Omröres före intaget.

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.

## **Varningar och försiktighet**

Försiktighet bör iakttas vid nedsatt leverfunktion. (Se Dosering Dosering och administreringsätt.)

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 Farmakokinetik Farmakokinetiska uppgifter.)

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

Disulfiram kan i sällsynta fall ge upphov till allvarliga leverskador, sannolikt på basen av en immunologiskt betingad överkänslighetsreaktion, så kallad idiosynkrasi. (Se Biverkningar Biverkningar.) 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.

## **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.

## **Graviditet**

Kategori III.

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**

Grupp B:2.

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

## Trafik

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

## 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.

### *Vanliga (>1/100)*

*Allmänna:* Dåsighet. Huvudvärk. Dålig andedräkt/metallsmak i munnen

*GI:* Epigastralgi. Diarré.

*Psyk.:* Mani. Depressivitet.

### *Mindre vanliga:*

*Allmänna:* Sexuell dysfunktion.

*Hud:* Acneliknande utslag.

Allergiska reaktioner med klåda och/eller exantem.

### *Sällsynta (<1/1000)*

*Blod:* Eosinofili.

*Lever:* Hepatocellulär leverskada, vanligen med symtom som vid akut hepatit och/eller ikterus samt förhöjda ASAT, ALAT och bilirubinvärden.

*Neurol.:* Perifera sensoriska och motoriska neuropatier.

Opticusneurit.

*Psyk.:* 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 Kontraindikationer Kontraindikationer.)

Hudbiverkningar är sannolikt allergiskt betingade. Antabus bör utsättas.

Se även Varningar och försiktighet Varningar och försiktighetsmått.

## **Överdoser**

### *Toxicitet*

Barn 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 0,05µg/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.

Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

## **Farmakodynamik**

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, hjärtklappning, 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.

## **Farmakokinetik**

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 enzymhämmningseffekten (ALDH) blir maximal först efter 3 dagliga doseringar.

Plasmahalveringstiden för Me-DTC är ca 10 timmar, men enzymhämmningseffekten 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.

## **Innehåll**

Avsnittet gäller för: Brustablett 400 mg

Visa läkemedlets innehåll

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för disulfiram är framtagen av företaget Teva för Antabus®*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av disulfiram kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att disulfiram är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att disulfiram kan bioackumuleras, då data saknas.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

5 år.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

### **MT-nummer 51436**

Parallellimporteras från Tjeckien

ANTABUS

*Brustablett 400 mg*

50 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

### **MT-nummer 51891**

Parallellimporteras från Nederländerna

ANTABUS

*Brustablett 400 mg*

50 tablett(er) burk, *tillhandahålls för närvarande ej*