

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Antabus 250 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de disulfiram.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Antabus está indicado para el tratamiento de la dependencia al alcohol (alcoholismo crónico), como coadyuvante de programas integrados de deshabituación.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Adultos

Antabus no debe administrarse hasta que haya transcurrido un periodo de al menos 24 horas de abstinencia de la última ingesta de alcohol. Sólo debe ser administrado por un médico. El paciente debe estar adecuadamente motivado y tener un apoyo social y familiar que predisponga el cese del consumo de alcohol.

##### Posología inicial

En la primera fase del tratamiento se administrará de 1 a 2 comprimidos (250-500mg) al día en una dosis única durante una o dos semanas. La dosis inicial no deberá exceder de 500 mg de disulfiram diarios.

Se recomienda que el tratamiento inicial con disulfiram se realice en un hospital o clínicas especializadas.

##### Pauta de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 250 mg al día (1 comprimido). No debiendo superarse, en cualquier caso, los 500 mg al día.

##### Duración del tratamiento

Debe continuarse la administración diaria e ininterrumpida de Antabus hasta que el paciente se haya reinsertado socialmente por completo y se haya establecido una base de autocontrol permanente. Dependiendo de cada paciente, puede requerirse tratamiento de mantenimiento durante meses o incluso años.

##### Forma de administración

Antabus se administra por vía oral.

Preferiblemente, Antabus debe tomarse al levantarse, aunque en pacientes que presentan efectos sedante puede tomarse a la hora de acostarse.

Alternativamente, para minimizar el efecto sedante, puede reducirse la dosis inicial.

### **Pacientes de edad avanzada**

Mismas dosis que en adultos. No es necesario un ajuste de dosis.

### **Población pediátrica**

No se dispone de datos por lo que no existe recomendación de uso para Antabus en población pediátrica.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en sección 6.1.
- Hipersensibilidad a compuestos de tiuram empleados en pesticidas y procesos de vulcanización.
- Pacientes con enfermedad miocárdica grave u oclusión coronaria.
- Estados psicóticos.
- Ingesta alcohólica
- Uso de preparados con alcohol (ver sección 4.4)
- Pacientes en tratamiento actual o reciente con:
  - metronidazol,
  - paraldehído o
  - medicamentos que contengan alcohol (ver sección 4.5.)
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Pacientes adictos a opiáceos o en tratamiento con opiáceos como morfina, heroína o codeína: el consumo conjunto de Antabus y opiáceos desencadena el síndrome de abstinencia a estos últimos.
- Pacientes adictos a cocaína y alcohol: el consumo conjunto de Antabus, alcohol y cocaína aumenta los niveles plasmáticos de la cocaína.
- Pacientes adictos a cocaína: aumenta los niveles de dopamina.
- Embarazo (ver sección 4.6)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento con Antabus está indicado en pacientes con capacidad de discernir las consecuencias de la ingesta de alcohol junto con Antabus; así como del uso de productos conteniendo alcohol junto con Antabus. Se debe informar al paciente de los riesgos asociados al tratamiento.

No administrar Antabus hasta que el paciente se haya abstenido de tomar alcohol al menos 24 h antes.

El paciente debe evitar el uso de alcohol en formas enmascaradas. Algunos productos, alimentos y medicamentos llevan alcohol en su composición por lo que se debe leer meticulosamente la composición de dichos productos. Se debe advertir de que la reacción disulfiram-alcohol puede ocurrir incluso con una mínima cantidad de alcohol. Algunos ejemplos de preparados que pueden contener alcohol son:

- Salsas,
- Vinagre,
- Enjuagues bucales,
- Jarabes para la tos,
- Preparados para después del afeitado.

Los pacientes en tratamiento con disulfiram no deben exponerse al dibromuro de etileno o a sus vapores.

Antabus debe administrarse con extrema precaución en pacientes con alguna de las enfermedades siguientes:

- Diabetes mellitus: por una reacción accidental disulfiram-etanol,
- Hipotiroidismo: los síntomas de dicha patología pueden ser confundidos con los de la reacción disulfiram/alcohol y/o existe un riesgo aumentado de padecer efectos adversos más graves.

- Epilepsia: los síntomas de dicha patología pueden ser confundidos con efectos adversos y/o existe un riesgo aumentado de padecer efectos adversos más graves.
- Pacientes tratados con fenitoína: riesgo de intoxicación
- Enfermedades cerebrovasculares: riesgo de padecer efectos adversos más graves.
- Nefritis aguda y crónica o insuficiencia renal,
- Cirrosis o insuficiencia hepática.

Se recomienda monitorizar la función hepática al inicio y durante el tratamiento con Antabus. También es recomendable la realización de recuentos hematológicos y bioquímicos periódicos.

En pacientes con dermatitis de contacto debe evaluarse la hipersensibilidad a compuestos de tiamina antes de iniciar el tratamiento con Antabus.

Puede resultar necesario ajustar la posología de los anticoagulantes orales al iniciar o suspender el tratamiento con disulfiram (ver 4.5).

### **Reacción disulfiram-alcohol**

Los efectos de la reacción disulfiram-alcohol aparecen a los 10 minutos tras la ingesta de alcohol. Cantidades incluso pequeñas de alcohol dan lugar a esta reacción, provocando:

Enrojecimiento, palpitations en cabeza y cuello, cefalea pulsátil, dificultad respiratoria, náuseas, vómitos abundantes, sudoración, sed, dolor torácico, palpitations, disnea hiperventilación, taquicardia, hipotensión, síncope, notable inquietud, debilidad, vértigo, visión borrosa y confusión.

En reacciones graves puede existir depresión respiratoria, colapso cardiovascular, arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva aguda, pérdida de conciencia, convulsiones e incluso muerte.

Hay que resaltar que esta reacción puede aparecer incluso 10 - 14 días después de la retirada del disulfiram, o hasta 3 semanas después de la retirada.

La reacción tóxica disulfiram-etanol, principalmente se manifiesta por un intenso sofoco cutáneo desde la cabeza hacia abajo, implicando a la cara, extremidades superiores y pecho. El sofoco es causado por la vasodilatación y se acompaña de calor, sudoración y palpitations, con taquicardia, disnea, hiperventilación y cefalea intensa. Hay sensación de constricción e irritación de garganta y tráquea, que origina tos. Puede aparecer dolor de pecho que aparece simultáneamente a un espasmo coronario. Puede desarrollarse inquietud o una sensación de malestar y miedo a morir. Estos síntomas están acompañados por un aumento en la presión sanguínea, seguido de hipotensión si la vasodilatación es significativa. El sofoco se reemplaza por palidez, debilidad, vértigo y náuseas que se torna a vómitos violentos con calambres abdominales. Otros síntomas descritos incluyen sed, mareos, visión borrosa, entumecimiento de manos y pies e insomnio. Las reacciones graves pueden afectar al corazón y pueden aparecer convulsiones, pérdida de conciencia y muerte por fallo cardiorespiratorio.

La intensidad de la reacción varía con cada individuo, pero generalmente es proporcional a la cantidad ingerida de disulfiram y etanol. Las reacciones leves puede aparecer en individuos sensibles cuando las concentraciones de etanol en sangre son ligeramente superiores a 5 - 10 mg/100 mL. Los síntomas se desarrollan completamente a concentraciones de 50 mg/100 mL y la inconsciencia aparece generalmente cuando las concentraciones de etanol alcanzan valores de 125 a 150 mg/100 mL.

La duración de la reacción varía de dos a cuatro horas hasta varias horas en la mayoría de los casos, o mientras que exista etanol en la sangre.

Generalmente continúa con la aparición de confusión, somnolencia y sueño. Frecuentemente hay cambios transitorios en el ECG, así como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del QT en un patrón que sugiere la base ventricular derecha.

### **Tratamiento de la reacción disulfiram-etanol**

En el caso de desarrollarse esta reacción como consecuencia del consumo de alcohol en pacientes tratados con disulfiram, deben establecerse medidas de soporte y sintomáticas.

Deberán administrarse cantidades importantes de ácido ascórbico (1 g) por vía intravenosa.

Es posible que la serotonina, histamina y diversas catecolaminas liberadas intervengan en la reacción y, por tanto, han sido administrados antihistamínicos intravenosos o intramusculares para el tratamiento. En el caso de reacciones no complicadas, se ha observado que puede ser útil la administración de clorpromazina 5 a 100 mg intramuscular.

Los cuidados de mantenimiento en pacientes con reacción al aldehído incluyen cuidados rutinarios, terapia intensiva de soporte y medidas estándares de resucitación cardiorespiratoria, que implica el tratamiento de hipotensión, fallo circulatorio, corrección de hipoxia y balance de fluidos y electrolitos para restablecer el equilibrio hemodinámico, todo ello determinado por la monitorización de los exámenes. Los pies de la cama deberán elevarse entre 20 a 25 cm.

Otras medidas incluyen la liberación de vías aéreas, adecuada ventilación con oxígeno y, si fuera necesario, la corrección arterial del pCO<sub>2</sub> y PO<sub>2</sub>, pH y la infusión intravenosa de bicarbonato, si hay acidemia patente.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Preparados líquidos farmacéuticos que contienen alcohol.

El disulfiram puede retardar el metabolismo de ciertos fármacos y, con ello, prolongar la duración de acción o aumentar la posibilidad de toxicidad clínica de los fármacos administrados concomitantemente.

Estos fármacos incluyen:

- Propilenglicol: aumento de la concentración plasmática y toxicidad del propilenglicol.
- Hidantoína: aumento de la concentración plasmática y toxicidad de las hidantoínas.
- Anticoagulantes orales (ej. warfarina): el disulfiram puede prolongar el tiempo de protrombina. Se debe valorar un ajuste de dosis del anticoagulante.
- Metronidazol: posible efecto sinérgico de ambos dando lugar a reacción psicótica aguda y confusión (ver sección 4.3).
- Fenitoína: la administración concomitante con fenitoína puede aumentar los niveles séricos de fenitoína y la posibilidad de originar una intoxicación por fenitoína. Los niveles séricos de fenitoína deberían controlarse y realizarse ajustes de fenitoína durante el tratamiento con disulfiram. Hay evidencia de que la fenobarbitona no se ve afectada por el disulfiram.
- Isoniazida: aumento de la toxicidad de ambos medicamentos. Los efectos adversos asociados con el uso concomitante de isoniazida incluyen ataxia y cambios de humor y de conducta.
- Benzodiazepinas de metabolismo oxidativo (ej. diazepam, clordiazepóxido): los efectos de estas benzodiazepinas pero no del oxazepam se ven incrementados o prolongados con el uso concomitante de disulfiram. Aumento de la concentración plasmática y toxicidad de estas benzodiazepinas.
- Otros. La toxicidad de ciertos fármacos se ha visto incrementada en ratas. Entre estos fármacos se encuentran: morfina, petidina, anfetamina y barbitúricos.

Se han descrito cuadros confusionales y psicóticos con el uso concomitante de amitriptilina y disulfiram.

El uso concomitante de clozapina y disulfiram puede dar lugar a un incremento en la eficacia antipsicótica del tratamiento con clozapina como resultado de la inhibición por el disulfiram del metabolismo de la clozapina. Por otro lado, esta interacción da como resultado el bloqueo de los efectos psicóticos del disulfiram. El disulfiram por sí sólo puede dar lugar a episodios psicóticos o exacerbar los síntomas psicóticos (ver sección 4.8).

El consumo concomitante de disulfiram y teofilina puede provocar aumento de la concentración plasmática y toxicidad de la teofilina.

El disulfiram puede potenciar la toxicidad de la tranilcipromida (IMAO) habiéndose descrito algunos cuadros delirantes debido a la inhibición del metabolismo de la tranilcipromida.

Clínicamente pueden esperarse interacciones importantes en pacientes tratados con otros fármacos que afectan a la regulación de la tensión arterial, ejercen acciones a nivel del sistema nervioso central mediadas por noradrenalina o dopamina o inhiben los mismos enzimas que disulfiram. De forma inversa, algunos fármacos (por ejemplo: diazepam) pueden reducir la intensidad del efecto del disulfiram.

La administración concomitante de antiácidos conteniendo cationes divalentes puede disminuir la absorción. De forma similar, dosis elevadas de sales ferrosas bloquean la absorción.

El disulfiram bloquea la oxidación y la excreción renal de rifampicina.

El disulfiram incrementa la absorción intestinal del níquel.

Algunas publicaciones sugieren que el disulfiram puede aumentar las concentraciones de plomo proveniente de la dieta en cerebro.

#### Otras formas de interacción: interferencia en pruebas de laboratorio

El disulfiram puede disminuir la excreción urinaria del ácido vanilmandélico; aunque no lo suficiente como para interferir en el diagnóstico del feocromocitoma.

El disulfiram puede aumentar las concentraciones urinarias del ácido homovanílico debido a la inhibición de la dopamina-beta-hidroxilasa.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos.

Deberá evaluarse por el médico la relación beneficio/riesgo durante el embarazo y los efectos del alcoholismo durante este período.

### Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de disulfiram o de sus metabolitos en la leche materna por lo que se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia del disulfiram sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. A pesar de ello, los pacientes deben tener precaución al conducir o manejar maquinaria hasta que estén seguros que el tratamiento con disulfiram no ocasiona efectos adversos .

## **4.8. Reacciones adversas**

El disulfiram es, por sí mismo, una sustancia relativamente no tóxica, observándose escasos efectos secundarios cuando se administra sólo a dosis terapéuticas en animales y seres humanos.

Los efectos secundarios durante la reacción disulfiram-alcohol se han descrito en la Sección 4.4.

La mayoría de las reacciones al disulfiram son autolimitadas y no representan un riesgo vital para el paciente.

Un número reducido de pacientes pueden experimentar adormeciendo leve transitorio, fatiga, impotencia, cefaleas, erupciones acneiformes, dermatitis alérgica, o sabor metálico o a ajo durante las dos primeras semanas de tratamiento. Estos síntomas suelen desaparecer espontáneamente con la continuación del tratamiento o la reducción de la posología.

Reacciones adversas ordenadas según frecuencia de aparición:

Trastornos psiquiátricos:

- *Muy raras (<1/10.000): Episodios psicóticos, incluyendo, paranoia, esquizofrenia..*
- *Frecuentes ( $\geq 1/100$  a <1/10): depresión, manía.*

Trastornos del sistema nervioso:

- *Frecuentes ( $\geq 1/100$  a <1/10): Somnolencia, cefalea, neuritis periférica (1), neuritis óptica, polineuritis.*
- *Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a <1/100): Fatiga, reacciones distónicas,*
- *Muy raras (<1/10.000): cambios en el humor, crisis convulsivas, confusión.*

Trastornos oculares:

- *Raras ( $\geq 1/10.000$  a <1/1.000): Cambios en la visión.*
- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): edema papilarceguera.*

Trastornos gastrointestinales:

- *Frecuentes ( $\geq 1/100$  a <1/10): Nauseas, vómitos, diarrea.*

Trastornos hepatobiliares:

- *Frecuentes ( $\geq 1/100$  a <1/10): Alteraciones en las determinaciones de función hepática con aumento en las transaminasas y la bilirrubina.*
- *Muy raras (<1/10.000): Hepatitis, hepatotoxicidad, daño hepatocelular, hepatitis fulminante y necrosis hepática, la cual puede originar fallo hepático, coma hepático y muerte. Los efectos sobre el sistema hepatobiliar generalmente aparecen a los 2 primeros meses de tratamiento.*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (2):

- *Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a <1/100): Dermatitis alérgica.*
- *Raras ( $\geq 1/10.000$  a <1/1.000): coloración amarillenta de la piel.*
- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): erupciones acneiformes. Se han descrito casos de fototoxicidad.*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- *Raras ( $\geq 1/10.000$  a <1/1.000): Reducción de la libido.*
- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): disfunción eréctil.*

Trastornos congénitos:

- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han descrito algunos casos de malformaciones congénitas durante el tratamiento con disulfiram.*

Trastornos del metabolismo:

- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): elevación del colesterol.*

#### Trastornos cardíacos:

- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* taquicardia con cambios en el ECG asociados.

#### Trastornos vasculares:

- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* hipertensión arterial.

#### Trastornos generales:

- *Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):* Adormecimiento, fatiga, malestar general, halitosis, dolor abdominal, pérdida del gusto, sabor metálico o a ajo.

- (1) Los pacientes sometidos a mantenimiento con disulfiram 500 mg/día tienden a desarrollar neuropatía periférica. Esta neuropatía mejora cuando se retira el tratamiento con disulfiram.
- (2) Como regla general, las erupciones cutáneas ocasionales se controlan fácilmente mediante la administración simultánea de un antihistamínico.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano ([Websiwww.notificaram.es](http://websiwww.notificaram.es)).

### **4.9. Sobredosis**

Dosis elevadas de disulfiram (hasta 6 g/día) poseen una baja toxicidad en humanos. Los síntomas de sobredosis incluyen vómitos, cefaleas, apatía, ataxia, irritabilidad, alucinaciones, psicosis, pérdida de consciencia y convulsiones. La muerte aparece por fallo respiratorio, precedida por parálisis ascendente y lesiones patológicas en hígado, bazo, riñones y SNC, con congestión en glándula adrenal y edema en músculo cardíaco. En animales se han observado lesiones similares con la administración crónica.

La intoxicación por disulfiram debe tratarse en primer lugar mediante la inducción de la emesis o aspiración y lavado gástrico cuando la ingesta de disulfiram es reciente. No hay un tratamiento específico para la sobredosis aguda con disulfiram, por lo que se instaurarán medidas sintomáticas y de soporte y se mantendrán durante el tiempo que sea necesario (ver Sección 4.4).

Las alteraciones gastrointestinales o neurológicas deben tratarse sintomáticamente y el paciente debe abstenerse de la ingesta de alcohol durante 14 días, como mínimo, tras la suspensión de disulfiram.

En caso de reacciones graves, ya sea por una dosis excesiva o por la ingesta de alcohol con disulfiram, deben instaurarse las medidas de sostén adecuadas para restablecer la tensión arterial y tratar el shock. Otras recomendaciones incluyen: oxígeno, carbógeno (95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono), vitamina C a dosis masivas (1 g) por vía intravenosa y sulfato de efedrina. También se han administrado antihistamínicos por vía intravenosa.

Deben monitorizarse los niveles de potasio, especialmente en pacientes tratados con digital, ya que se han descrito casos de hipocalemia.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la dependencia al alcohol – Disulfiram, código ATC: N07BB01.

El disulfiram actúa como disuasorio del consumo de alcohol en pacientes que necesitan una ayuda en el tratamiento del alcoholismo crónico.

El etanol se metaboliza a acetaldehído por la encima alcohol-deshidrogenasa, y este acetaldehído se metaboliza a acetato por la aldehído-deshidrogenasa.

El disulfiram produce una inhibición irreversible de la enzima aldehído-deshidrogenasa (ALDH). La acumulación de acetaldehído en sangre contribuye a la reacción que aparece después de la ingesta de alcohol en pacientes tratados con disulfiram (ver Sección 4.4), reacción también conocida como efecto Antabus.

Existen publicaciones que sugieren que a la reacción disulfiram-etanol contribuyen también tres metabolitos del disulfiram.

Se cree que el disulfiram se metaboliza rápidamente después de su ingesta reduciéndose a dietilditiocarbamato. Tanto éste como el disulfiram son metabolizados a ácido dietilditiocarbámico el cual se degrada rápidamente a dietilamina y disulfuro de carbono. El ácido dietilditiocarbámico sufre a su vez un metabolismo de fase dos dando lugar a dietilditiometilcarbamato y ácido glucurónico de dietilditiocarbámico.

Finalmente el dietilditiometilcarbamato se oxida a **dietiltiometilcarbamato** (Me-DTC) y éste a su vez se metaboliza dando lugar a su **sulfóxido y sulfona**.

El Me-DTC se considera inhibidor suicida de la ALDH 1 con una potencia inhibitoria muy inferior a la inhibición ejercida por sus dos metabolitos, quienes se unen de manera irreversible a la ALDH 1 y ALDH 2 a través de un enlace covalente con el residuo de cisteína del sitio activo de la enzima.

Después de aproximadamente 4 h, la concentración de Me-DTC alcanza su máximo, pero el máximo efecto de la inhibición enzimática (aldehído deshidrogenasa -ALDH-) se obtiene después de 3 días de tratamiento. La vida media plasmática para el Me-DTC es de aproximadamente 10 horas, pero el efecto de inhibición enzimática de la ALDH es considerablemente mayor.

A pesar de que está aceptado que la acumulación de acetaldehído origina la reacción disulfiram-etanol, hay que recordar que la reacción puede ser originada por un compuesto cuaternario tóxico.

El restablecimiento de la actividad enzimática es dependiente de una nueva síntesis, lo cual aparece gradualmente durante el curso de una semana o más.

Además del efecto sobre la ALDH, el disulfiram o sus metabolitos inhiben otros sistemas enzimáticos:

- El disulfiram y su metabolito dietilditiocarbamato (DDC) también inhibe la enzima dopamina-beta-hidroxilasa. Esto origina una disminución de la síntesis de noradrenalina, lo cual puede contribuir a la reacción.
- El disulfiram posee un grupo sulfhidrilo (-SH, tiol) que reacciona e inhibe las enzimas encargadas de la oxidación del sitio activo (grupo -SH) de las proteínas.
- El disulfiram difunde con facilidad al interior celular y aumenta los niveles intracelulares de -SH, y, por tanto, puede actuar sobre las reacciones de oxidación-reducción intracelulares. Se ha observado que inhibe las enzimas xantinoxidasa y succinoxidasa.



- Se ha observado que el disulfiram posee una acción antitiroidea atribuible a la presencia de grupos NCS, comunes a muchos compuestos antitiroideos, que presumiblemente reaccionan con el yodo libre para formar complejos estables.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

**El efecto puede persistir durante 7 a 14 días después de la retirada del tratamiento. En pacientes en terapia de mantenimiento con disulfiram, la ingestión de alcohol origina las reacciones típicas de disulfiram-alcohol en aproximadamente 5 - 10 minutos.**

El metabolismo no se ve afectado de forma apreciable por la disminución leve o moderada de la función hepática.

Hasta el 20% de la dosis puede permanecer en el organismo durante una semana o más.

### Absorción

La absorción del disulfiram desde el tracto gastrointestinal es rápida pero incompleta

La biodisponibilidad es del 80-90%

Es posible que los comprimidos de Antabus tengan una mayor biodisponibilidad cuando se administran con los alimentos.

### Distribución

Debido a su elevada liposolubilidad, el disulfiram se distribuye ampliamente y se acumula en diversos depósitos grasos.

### Metabolismo o Biotransformación

El disulfiram es rápidamente metabolizado en estómago a ácido dietilditiocarbámico el cual, a través de un metabolismo de fase II da lugar finalmente a dietiltiometilcarbamato (Me-DTC) y éste a su vez se metaboliza dando lugar a su **sulfóxido y sulfona**. Estos tres metabolitos son considerados activos (ver sección 5.1).

### Eliminación

#### *Excreción:*

El 5-20% de la dosis ingerida de disulfiram no es absorbida y se excreta en las heces sin modificar.

El 70-76% de la dosis se elimina por orina ya metabolizado.

Una pequeña parte puede eliminarse por los pulmones en el aire espirado en forma de disulfuro carbónico.

#### *Eliminación:*

La semivida de aproximadamente 60-120 horas.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Disulfiram no aumentó significativamente el número de aberraciones cromosómicas de linfocitos cultivados in vitro y de linfocitos de pacientes tratados con este compuesto. Sin embargo, disulfiram indujo intercambio de cromátidas hermanas en las células de la médula ósea y en las espermatogonías de ratones tratados con dosis de 800 y 200-800 mg/kg, respectivamente.

No existen datos en animales con relación al potencial carcinogénico y de toxicidad reproductiva de disulfiram.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina PH-101, Talco, Povidona K30, Sílice coloidal anhidra, Fosfato cálcico dibásico dihidrato, Carboximetil Almidón Sódico Tipo A (almidón de patata).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Antabus 250 mg comprimidos se presenta en blísters de PVC blanco/aluminio conteniendo 40 comprimidos por envase.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS BOHM, S.A.  
C/ Molinaseca 23-25. Polígono Industrial Cobo Calleja.  
28947 Fuenlabrada (Madrid)  
91 642 18 18

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

12.723

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28 Octubre 1949

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2014