

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refusal, Tabletten 250 mg.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält:
250 mg Disulfiram.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Runde weiße Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite und der Aufschrift „RF 250“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Refusal kann zur Unterstützung der Alkoholentwöhnung bei der Behandlung von Alkoholismus verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anfänglich 750 mg (= 3 Tabletten) pro Tag für 2–3 Tage; anschließend kann eine individuelle Erhaltungsdosis von 125 bis 250 mg pro Tag beziehungsweise 500 bis 750 mg zweimal wöchentlich eingestellt werden.

Kinder und Jugendliche

Refusal darf bei Kindern nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten mit einem Glas Wasser einnehmen.

Um die Wirkung auf den Patienten herauszufinden, ist es sinnvoll, wenn der Patient nach der Anwendung von Disulfiram einen „Probetrunk“ zu sich nimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Refusal ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Disulfiram oder einen der sonstigen Bestandteile von Refusal
- Herzinsuffizienz
- Manifesten Psychosen
- Schweren Hirnschäden
- Leberzirrhose mit Aszites
- Akuter Alkoholvergiftung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auch alkoholhaltige Nahrungsmittel, Getränke oder Arzneimittel können nach der Einnahme von Disulfiram durchaus eine Disulfiram-Alkohol-Reaktion hervorrufen.

Disulfiram sollte nicht als Monotherapie eingesetzt werden, sondern vielmehr ergänzend zu einer intensiven psychologischen oder psychiatrischen Behandlung. Obwohl maximale Plasmaspiegel bereits nach 1 bis 2 Stunden erreicht werden, dauert es 3 bis 12 Stunden und in einigen Fällen bis zu 48 Stunden, bis die Wirkung eintritt. Disulfiram-Alkohol-Reaktionen können noch 1 bis 2 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Disulfiram ist ein CYP2E1- und CYP2C9-Hemmer und kann somit den Stoffwechsel von Arzneimitteln hemmen, die durch diese Enzyme metabolisiert werden. Für Phenytoin und Warfarin, beides CYP2C9-Substrate, wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Disulfiram erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet.

Die Aversionstherapie beruht auf der Wechselwirkung zwischen Disulfiram und Alkohol. Die Kombination ruft einige unangenehme Symptome beim Patienten hervor (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

Disulfiram hemmt wahrscheinlich die Demethylierung von Chlordiazepoxid und Diazepam, was den Serumspiegel erhöht und die Elimination verzögert. Disulfiram potenziert die Wirkung von Phenytoin und oralen Antikoagulantien. Disulfiram erhöht die Plasmakonzentration von trizyklischen Antidepressiva. Umgekehrt verstärken trizyklische Antidepressiva die Wirkung von Disulfiram. Die gleichzeitige Verabreichung von Metronidazol, Isoniazid und Paraldehyd ist wegen des möglichen Auftretens von Verwirrungszuständen und/oder psychotischen Reaktionen zu vermeiden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Disulfiram in der Schwangerschaft beim Menschen vor, um seine mögliche Schädlichkeit zu beurteilen. Die Kombination mit Alkohol steht im Verdacht, teratogen zu sein: Nach der Einnahme von Disulfiram während der Schwangerschaft in Kombination mit Alkohol wurde berichtet, dass einige Kinder Missbildungen aufwiesen. Die Daten aus Tierversuchen sind unzureichend.

Disulfiram sollte während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung verwendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Disulfiram in die Muttermilch übergeht; aber es ist wahrscheinlich, da Disulfiram ein relativ niedriges Molekulargewicht hat. Refusal sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils ist eine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten. Dies ist am Steuer von Fahrzeugen beziehungsweise beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems

Polyneuropathie, Optikusneuropathie, periphere Neuritis (meist durch hohe Dosen oder Überdosierung).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magen-Darm-Erkrankungen, anfänglich schlechter Geschmack (knoblauchartig und metallisch) durch das Ausatmen von Kohlenstoffdisulfid.

Leber- und Gallenerkrankungen

Hepatotoxizität (in der Regel durch hohe Dosen oder Überdosierung).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Allergischer Hautausschlag.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Müdigkeit, vorübergehende Schläfrigkeit.

4.9 Überdosierung

Wird während der Anwendung von Disulfiram in therapeutischer Dosierung dennoch eine große Menge Alkohol aufgenommen, können auf die üblichen unangenehmen Symptome schwere Atemdepression, Herz-Kreislauf-Kollaps, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, akutes Herzversagen, Bewusstlosigkeit und plötzlicher Tod folgen.

Nur wenn der Alkoholkonsum noch nicht allzu lange zurückliegt, ist es sinnvoll, eine Behandlung mit Magenspülung, Abführen und Verabreichung von Aktivkohle einzuleiten.

Ansonsten erfolgt die Behandlung symptomatisch. Liegt nur eine Überdosierung von Disulfiram vor, sind die Symptome meist weniger ausgeprägt als oben beschrieben. Hier sind Magenspülung, Abführen und Verabreichung von Aktivkohle die geeignete Therapie. Auch die sonstige Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Disulfiram ist ein Entwöhnungsmittel (ATC-Code: V03AA01).

Disulfiram beeinflusst den normalen Stoffwechselprozess des Alkohols im Körper, indem es das Enzym Alkoholdehydrogenase hemmt und dadurch die Acetaldehyd-Konzentration im Blut erhöht. Diese erhöhte Acetaldehyd-Konzentration verursacht bei gleichzeitiger Einnahme von Disulfiram und Alkohol eine Reihe unangenehmer Effekte beim Patienten wie rotes Gesicht, Atemnot, pochende Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Tachykardie. Aufgrund dieser Empfindungen wird erwartet, dass der Patient den Alkoholkonsum vermeidet. Nach der Einnahme großer Mengen von Alkohol zusammen mit Disulfiram kann es zu einer Hypotonie und einem Herz-Kreislauf-Kollaps kommen. Diese typischen Disulfiram-Alkohol-Reaktionen treten in der Regel innerhalb von 5 bis 10 Minuten auf und können auch noch bis zu 14 Tage nach dem Absetzen von Disulfiram auftreten. Die genannten unangenehmen Symptome lösen beim Patienten eine starke Abneigung gegen Alkohol aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Disulfiram wird nach dem Einnehmen gut (80–90 %) aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Disulfiram-Plasmaspiegel werden nach etwa 8 Stunden erreicht.

Verteilung

Disulfiram wird innerhalb kürzester Zeit im Gewebe verteilt und dort auch gespeichert. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 50 %.

Stoffwechsel

Disulfiram wird weitgehend und hauptsächlich in der Leber metabolisiert, wobei Diethyldithiocarbamat (DDC) entsteht. DDC wird weitgehend glucuronidiert.

Ein Teil wird zu DDC-Methylester methyliert, der weiter in Thioalkoholglucuronid, Formaldehyd und Sulfat umgewandelt wird. Darüber hinaus wird ein Teil von DDC nicht enzymatisch in Diethylamin umgewandelt, das in Kohlenstoffdisulfid und schließlich in Sulfat und Kohlendioxid umgewandelt wird.

Elimination

Die Metaboliten werden in erster Linie über den Urin eliminiert. Etwa 50 % der Disulfiram-Dosis wird als DDC-Glucuronid ausgeschieden. Ein kleiner Teil der Dosis wird in Form von Kohlendioxid und Kohlenstoffdisulfid über die Lunge ausgeschieden.

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Disulfiram beträgt etwa 7,5 Stunden, von DDC etwa 16 Stunden, von DDC-Methylester etwa 22 Stunden und von Diethylamin etwa 14 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine Besonderheiten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Lactose, Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat, Quellstärke, Talkum, Croscarmellose-Natrium, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister: 3 Jahre

Flasche: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Refusal muss unter 25 °C in der Originalverpackung aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackung mit 10 Blistern (Aluminium/PVC grün) mit je 10 Tabletten.

Weißer HDPE-Flasche mit weißem PP-Deckel mit 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ace Pharmaceuticals

Schepenveld 41

3891ZK Zeewolde

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

RVG 03182

9. DATUM DER ERTEILUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. März 1986

10. STAND DER INFORMATIONEN

Die letzte Teiländerung betrifft die Abschnitte 1, 3, 6.3, 6.5: 6 September 2021