

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Refusal, comprimés 250 mg.

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un comprimé contient :  
250 mg de disulfirame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés

Comprimé rond, blanc, portant une barre de cassure sur une face et l'inscription «RF 250» sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### **4. DONNÉES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Refusal peut être utilisé dans le traitement de l'alcoolisme en tant que soutien à la désaccoutumance à l'alcool.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

Initialement 750 mg (= 3 comprimés) par jour pendant 2 à 3 jours, suivis d'une dose d'entretien à déterminer individuellement de 125 à 250 mg par jour ou 500 à 750 mg deux fois par semaine.

##### Population pédiatrique

L'utilisation de Refusal est déconseillée chez les enfants.

##### Mode d'administration

Prendre les comprimés avec un verre d'eau.

Pour tester l'effet sur le patient, il est utile de lui faire consommer une «boisson d'essai» après utilisation de disulfirame.

#### **4.3 Contre-indications**

Refusal est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au disulfirame ou à l'un des excipients de Refusal
- Insuffisance cardiaque
- Psychoses manifestes
- Lésion cérébrale sévère
- Cirrhose hépatique avec ascite
- Intoxication alcoolique aiguë

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les aliments, boissons ou médicaments contenant de l'alcool peuvent également donner lieu à une réaction disulfirame-alcool après utilisation de disulfirame.

Le disulfirame ne doit pas être utilisé en monothérapie, mais comme adjuvant à un accompagnement psychologique ou psychiatrique intensif. Bien que les concentrations plasmatiques maximales soient déjà atteintes après 1 à 2 heures, l'effet ne se manifeste qu'après 3 à 12 heures et même après 48 heures dans certains cas. Des réactions disulfirame-alcool peuvent encore survenir 1 à 2 semaines après la prise de la dernière dose.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le disulfirame est un inhibiteur de CYP2E1 et de CYP2C9 et peut par conséquent inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par ces enzymes. On observe une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et de warfarine, qui sont toutes deux des substrats de CYP2C9, lors d'utilisation concomitante de disulfirame.

Le traitement d'aversion repose sur l'interaction entre disulfirame et alcool. Leur association donne lieu à un certain nombre de sensations désagréables chez le patient (voir rubrique 5.1, «Propriétés pharmacodynamiques»).

Le disulfirame inhibe probablement la déméthylation du chlorodiazépoxyde et du diazépam, ce qui engendre une augmentation du taux sérique et un ralentissement de l'élimination. Le disulfirame renforce les effets de la phénytoïne et des anticoagulants oraux. Le disulfirame augmente la concentration plasmatique des antidépresseurs tricycliques. Inversement, les antidépresseurs tricycliques renforcent l'effet du disulfirame.

L'administration concomitante de métronidazole, d'isoniazide et de paraldéhyde doit être évitée en raison du risque de survenue d'un état de confusion et/ou de réactions psychotiques.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'utilisation de disulfirame pendant la grossesse chez l'être humain pour pouvoir en évaluer les effets dommageables potentiels. L'association avec alcool est probablement tératogène : on a signalé la naissance d'un certain nombre d'enfants présentant des anomalies après utilisation de disulfirame en association avec de l'alcool pendant la grossesse. Les données des études chez l'animal sont insuffisantes.

Refusal ne doit être utilisé pendant la grossesse uniquement qu'en cas d'indication stricte.

On ignore si le disulfirame passe dans le lait maternel, mais c'est probable dans la mesure où cette substance a un poids moléculaire relativement faible. Refusal ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison du profil d'effets indésirables, un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est attendu. Il convient d'en tenir compte en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Affections du système nerveux

Polyneuropathie, neuropathie optique, névrite périphérique (le plus souvent consécutive à de fortes doses ou à un surdosage).

### Affections gastro-intestinales

Troubles gastro-intestinaux, initialement perturbation du goût (alliacé et métallique) consécutive à l'expiration de sulfure de carbone.

### Affections hépatobiliaires

Hépatotoxicité (le plus souvent consécutive à de fortes doses ou à un surdosage).

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Éruption cutanée allergique.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fatigue, somnolence transitoire.

## **4.9 Surdosage**

Si le patient consomme malgré tout une quantité importante d'alcool au cours de l'utilisation de disulfirame aux doses thérapeutiques, les phénomènes désagréables habituels peuvent être suivis d'une dépression respiratoire sévère, d'un collapsus cardiovasculaire, d'arythmies cardiaques, d'un infarctus du myocarde, d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une perte de conscience et de mort subite.

Uniquement si l'ingestion d'alcool est relativement récente, il est utile de débiter le traitement par un lavage d'estomac, des laxatifs et l'administration de charbon actif.

Pour le reste, le traitement est symptomatique. En cas de surdosage de disulfirame uniquement, les symptômes seront dans la plupart des cas moins marqués que décrit ci-dessus. Le traitement indiqué est alors un lavage d'estomac, des laxatifs et l'administration de charbon actif. Pour le reste, le traitement sera également symptomatique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance à l'alcool.

Code ATC : V03AA01.

Le disulfirame influence le processus métabolique normal de l'alcool dans l'organisme en inhibant l'enzyme alcool-déshydrogénase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration d'acétaldéhyde dans le sang. Cette concentration accrue d'acétaldéhyde consécutive à l'ingestion concomitante de disulfirame et d'alcool engendre chez le patient un certain nombre de sensations désagréables, à savoir : rougeur du visage, dyspnée, céphalées pulsatiles, nausées, vomissements et tachycardie. En raison de ces sensations, on peut s'attendre à ce que le patient évite la consommation d'alcool. L'ingestion de quantités importantes d'alcool en association avec le disulfirame peut engendrer une hypotension et un collapsus cardiovasculaire. Ces réactions disulfirame-alcool typiques se manifestent habituellement dans un délai de 5 à 10 minutes et peuvent encore survenir jusqu'à 14 jours après l'arrêt de l'administration de disulfirame. Les symptômes désagréables susmentionnés suscitent chez le patient une puissante aversion vis-à-vis de l'alcool.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Après administration orale, le disulfirame est bien absorbé (80-90%) au départ du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales de disulfirame sont atteintes après environ 8 heures.

### Distribution

Le disulfirame se distribue rapidement dans les tissus où il est ensuite stocké.  
Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50%.

### Métabolisme

Le disulfirame est intensivement et principalement métabolisé au niveau du foie, où il est transformé en diéthylthiocarbamate (DDC). Le DDC est en grande partie glucuroné.

Une partie est méthylée en méthylester de DDC, qui est ensuite finalement transformé en glucuronide de thioalcool, formaldéhyde et sulfate. Une autre partie du DDC subit une transformation non enzymatique en diéthylamine, laquelle est convertie en sulfure de carbone et finalement en sulfate et en dioxyde de carbone.

### Élimination

Les métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire. Environ 50% de la dose de disulfirame sont éliminés sous forme de glucuronide de DDC. Une faible fraction de la dose est éliminée via les poumons sous forme de dioxyde de carbone et de sulfure de carbone.

La demi-vie d'élimination plasmatique du disulfirame est d'environ 7,5 heures, celle du DDC d'environ 16 heures, celle du méthylester de DDC d'environ 22 heures et celle de la diéthylamine d'environ 14 heures.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune particularité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, amidon prégélatinisé, talc, croscarmellose sodique, eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquette :3 ans

Flacon :12 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Refusal doit être conservé dans son emballage d'origine à une température inférieure à 25°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballage de 10 plaquettes (aluminium/PVC vertes) contenant chacune 10 comprimés.

Flacon en HDPE blanc avec couvercle en PP blanc contenant 30 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ACE Pharmaceuticals

Schepenveld 41  
3891 ZK Zeewolde, Pays-Bas

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

RVG 03182

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

11 mars 1986

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Dernière modification partiellement concernant les rubriques 1, 3, 6.3, 6.5 : 6 Septembre 2021