

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Antabus 400 mg comprimés solubles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé soluble contient 400 mg de disulfirame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour solution buvable.

Comprimés blancs, ronds (diamètre 15 mm), plats avec une rainure en croix et l'inscription « CJ » sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour soutenir le traitement de sevrage et le maintien de l'abstinence chez les patients chroniquement dépendants à l'alcool. Un traitement par Antabus est de préférence indiqué dans le cadre d'un concept thérapeutique global, qui doit également inclure des mesures psychothérapeutiques et sociothérapeutiques.

Antabus est utilisé chez les adultes (à partir de 18 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie et le schéma d'administration dépendent fondamentalement de la réaction individuelle du patient. Après une phase de saturation de 2 à 3 jours (posologie initiale), la dose d'entretien est prise quotidiennement ou tous les 2 jours.

Adultes (à partir de 18 ans)

Posologie initiale (phase de saturation)

On dissout et boit quotidiennement 800 mg de disulfirame = 2 comprimés d'Antabus dans de l'eau ou du jus de fruit pendant 2 à 3 jours.

Dose d'entretien (phase d'entretien)

Dosage en cas de prise quotidienne :

Il est recommandé de prendre 100 mg–200 mg de disulfirame par jour = ¼–½ comprimé d'Antabus par jour.

Dosage en cas de prise tous les 2 jours :

Il est recommandé de prendre 200 mg–400 mg de disulfirame tous les 2 jours = ½–1 comprimé d'Antabus tous les 2 jours.

Une dose maximale de 400 mg ne doit pas être dépassée.

Personnes âgées (plus de 65 ans) ou adultes affaiblis
La dose recommandée la plus basse doit être utilisée.

Utilisation en cas de troubles de la fonction hépatique ou rénale, de fonction pulmonaire réduite et insuffisance cardiaque

En cas de troubles fonctionnels graves, Antabus ne doit pas être utilisé (voir aussi section 4.3), en cas de maladies organiques plus légères, les comprimés doivent être utilisés avec une grande prudence et retenue à la dose recommandée la plus basse (voir aussi section 4.4).

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

Antabus ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (voir aussi section 4.3).

Mode et durée d'administration

À prendre après dissolution.

Les comprimés sont éventuellement divisés à la rainure et dissous complètement dans ½ verre d'eau ou de jus de fruit en remuant, puis bus immédiatement.

Pour stabiliser le comportement d'abstinence, le traitement doit durer au moins 6 mois. Le traitement peut, si nécessaire, être poursuivi pendant plusieurs années.

Instructions d'utilisation

Étant donné que la prise d'Antabus implique une décision volontaire du patient de s'abstenir d'alcool, la prise quotidienne doit être privilégiée dans la mesure du possible – un refus quotidien de l'alcool renforce la motivation.

Comme une fatigue accrue peut souvent survenir au début du traitement, les comprimés solubles Antabus doivent de préférence être pris le soir pendant la phase de saturation.

Les possibilités d'une prise contrôlée (supervision, accompagnement thérapeutique) favorisent l'observance et doivent être utilisées.

4.3 Contre-indications

Les comprimés solubles Antabus ne doivent pas être utilisés en cas de :

Hypersensibilité au principe actif (disulfirame), à d'autres composés thiurames ou à l'un des autres composants mentionnés à la section 6.1. Certains composés de caoutchouc contiennent du thiurame ; les patients allergiques au caoutchouc ne doivent donc pas être traités avec Antabus.

Hypersensibilité au nickel (allergie au nickel), car il existe ici un risque accru de développement d'hépatites.

Albumine sérique diminuée et un taux de bilirubine sérique > 25 mmol/l
Maladies cardiaques et vasculaires telles que maladie coronarienne, cardiomyopathies, troubles du rythme cardiaque

Hypotension sévère

Hypertension

Diabète sucré
Troubles sévères de la fonction hépatique et rénale
Maladies de la thyroïde
Maladies pulmonaires et respiratoires sévères
Maladies organiques du cerveau
Psychoses
Trouble grave de la personnalité
Épilepsie
Consommation d'alcool
Intoxication alcoolique aiguë, ou si des résidus d'alcool sont encore présents dans le sang
Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'initiation du traitement et la détermination de la dose doivent de préférence se faire en milieu hospitalier (hôpital ou centre de désintoxication) après plusieurs jours d'abstinence pour surveiller le patient. Les comprimés solubles d'Antabus ne doivent être pris que sous le strict contrôle du médecin et après un examen clinique approfondi pour exclure tous les facteurs de risque.

Les comprimés solubles d'Antabus ne doivent être administrés qu'après information et avec le consentement du patient. La désintoxication physique de l'alcool doit être terminée. Au moment de la première prise, il doit être assuré que le patient n'a plus d'alcool résiduel dans le sang.

Le patient doit être conscient que toute consommation d'alcool, même en petites quantités, peut entraîner des réactions d'intolérance massives. La nécessité d'une abstinence absolue doit être soulignée, car l'intensité des réactions d'intolérance est imprévisible.

Les patients doivent être informés que même une faible teneur en alcool dans les aliments, les sucreries, les médicaments, les cosmétiques, les articles de toilette ou les toniques peut entraîner des réactions d'intolérance et doit donc être évitée.

Groupes de patients spécifiques

Chez les patients souffrant de maladies pour lesquelles les réactions d'intolérance possibles (voir aussi section 4.8 « Réaction d'intolérance disulfirame-alcool ») représentent un risque accru pour la santé, les comprimés doivent être utilisés avec une grande prudence et retenue. Cela inclut les troubles légers de la régulation de la pression artérielle, l'insuffisance respiratoire légère ainsi que les maladies pulmonaires, hépatiques et rénales légères (voir sections 4.2 et 4.3).

Avant le début du traitement, un examen interne et cardiologique précis ainsi que des tests de la fonction hépatique et rénale doivent être effectués.

Le risque d'apparition d'une hépatite toxique est le plus élevé dans les 3 premiers mois après le début du traitement (maximum après environ 60 jours). Dans certains cas, les lésions hépatiques toxiques médicamenteuses ont été fatales (voir section 4.8). Les facteurs de coagulation,

les transaminases et la phosphatase alcaline doivent être vérifiés avant le début du traitement. Après le début du traitement, les transaminases doivent être contrôlées tous les 14 jours pendant les trois premiers mois, puis au moins tous les 3 à 6 mois. Aux premiers signes d'une hépatite toxique, le traitement avec les comprimés solubles d'Antabus doit être immédiatement interrompu !

Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique

Le disulfirame inhibe faiblement la dopamine-

Le disulfirame inhibe dans une faible mesure la dopamine--hydroxylase ; chez les patients ayant déjà une activité réduite, il existe un risque accru d'apparition d'un syndrome cérébral organique aigu, de catatonies et de psychoses. En cas d'utilisation prolongée, fréquemment répétée ou à forte dose, un contrôle régulier de l'hémogramme et de la fonction hépatique et rénale est recommandé.

Pendant et jusqu'à 14 jours après la fin du traitement, aucun alcool ne doit être consommé, car le disulfirame empêche la dégradation de l'éthanol. Cela peut donc entraîner une accumulation d'acétaldéhyde avec des symptômes tels que maux de tête, rougeur du visage, tachycardie, respiration accrue, nausées, vomissements, pâleur, hypotension, vertiges et collapsus.

Si des signes d'hépatite se développent (perte d'appétit, fatigue, malaise, vomissements,

Si des signes d'hépatite se développent (perte d'appétit, fatigue, malaise, vomissements, Fièvre, prurit, ictère, urine foncée, selles claires), la prise de disulfirame doit être arrêtée et la fonction hépatique contrôlée. Le patient doit être informé qu'il doit consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition des symptômes mentionnés.

Autre composant

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé effervescent, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

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

Le disulfirame inhibe le système enzymatique microsomal du foie. Une interaction est donc attendue avec tous les médicaments qui sont métabolisés par la même voie (par exemple, paraldéhyde, phénytoïne, barbituriques, amphétamine, morphine, diazépam, chlordiazépoxide, isoniazide, rifampicine et antidiabétiques oraux). L'élimination de divers médicaments peut être retardée ; un renforcement ou une prolongation de l'effet des médicaments est à prévoir.

Anticoagulants oraux : prolongation du temps de prothrombine

Phénytoïne : augmentation du taux de phénytoïne jusqu'à des niveaux toxiques

Benzodiazépines (sauf oxazépam, lorazépam) : prolongation de la demi-vie

Rifampicine : inhibition de l'oxydation et de l'excrétion rénale

Théophylline : augmentation du taux plasmatique

Isoniazide : augmentation réciproque de la toxicité du SNC

Métronidazole : augmentation de l'apparition de psychoses et d'états confusionnels

Antidépresseurs tricycliques, par exemple, clomipramine : états délirants transitoires, augmentation du taux plasmatique
Le pimozide peut très rarement entraîner une exacerbation des syndromes cérébraux organiques et une choréoathétose.

Une exacerbation des réactions d'intolérance à l'alcool peut survenir après l'administration concomitante de disulfirame avec le cyanamide (gouttes Colme), le métronidazole, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la MAO, la chlorpromazine, les composés phénothiaziniques et les médicaments à propriétés hypotensives (vasodilatateurs, α - et β -bloqueurs des récepteurs) peuvent survenir.

Les antihistaminiques et le diazépam réduisent l'intensité de la réaction d'intolérance à l'alcool de l'Antabuse.

Le disulfirame ne doit pas être administré avec des médicaments contenant des aldéhydes tels que le paraldéhyde ou les dérivés du chloral.

Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante avec l'acamprosate de calcium (Campral).

L'absorption du disulfirame peut diminuer lors de la prise simultanée d'antiacides à base de cations bivalents ou de sels de fer à haute dose.

Interaction avec l'alcool (réaction d'intolérance au disulfirame-alcool) :

Les effets secondaires contenus dans le tableau ci-dessous sont des symptômes d'une intoxication aiguë à l'acétaldéhyde, conformément au mode d'action pharmacologique du disulfirame. Ils apparaissent exclusivement après la consommation d'alcool dans les 5 à 15 minutes et peuvent durer plusieurs heures.

L'intensité et la durée des réactions d'intolérance sont généralement corrélées à la hauteur de la dose de disulfirame ainsi qu'à la quantité d'alcool consommée. Chez les personnes particulièrement sensibles, même de petites quantités d'alcool peuvent entraîner de fortes réactions d'intolérance. Des décès soudains ont été observés.

Les réactions d'intolérance à l'alcool peuvent, dans certains cas, survenir jusqu'à 14 jours après la dernière prise de comprimé.

Système nerveux

Constant	Céphalées pulsatives de la tête et du cou, vertiges, confusion
Très rare après une consommation excessive d'alcool	Convulsions et perte de conscience

Tractus gastro-intestinal

Constant	Nausées, vomissements
----------	-----------------------

Peau et tissu sous-cutané

Constant	Flush et hyperémie cutanée, sueurs
----------	------------------------------------

Cœur et système circulatoire

Constant

Très rare après une consommation excessive d'alcool

Tachycardie et palpitations

Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque aiguë,

Troubles du rythme cardiaque, collapsus orthostatique, hypotension

Voies respiratoires, thorax et médiastin

Constant

Dépression respiratoire, dyspnée, hyperventilation, douleurs thoraciques

Le traitement des symptômes cliniques sévères dans le cadre d'une réaction d'intolérance au disulfirame-alcool est symptomatique (voir aussi section 4.9).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe que des expériences très limitées avec l'utilisation de disulfirame chez les femmes enceintes. Les études animales ont montré une toxicité pour la reproduction (voir section 5.3). Par conséquent, l'utilisation d'Antabus – comprimés solubles pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Allaitement

Le disulfirame passe dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Antabus – comprimés solubles.

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

Antabus – comprimés solubles peuvent provoquer de la fatigue et de la somnolence (voir aussi section 4.8)

Ces effets secondaires ont une grande influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Les patients souffrant de ces effets secondaires ne doivent donc ni participer activement à la circulation routière ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Estimation de la fréquence :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Occasionnel : $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$

Très rare : $< 1/10.000$

Inconnu : Fréquence indéterminable sur la base des données disponibles

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables ont été présentés par ordre décroissant de gravité.

Système immunitaire

Occasionnel : Hypersensibilité

Système endocrinien

Très rare : Impuissance, diminution de la libido

Troubles psychiatriques

Très fréquent : Confusion, troubles de la mémoire et de la concentration, agitation
Très fréquent à fréquent Manie, dépression

Rare Réactions psychotiques (semblables à la schizophrénie ou sous forme aiguë)

Système nerveux États confusionnels), paranoïa (idées délirantes)

Les symptômes psychiatriques apparaissent en partie en fonction de la dose et surtout chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de schizophrénie. Ils sont probablement déclenchés par une activité dopaminergique accrue due à l'inhibition de la dopamine-bêta-hydroxylase.

Très fréquent : Somnolence, maux de tête, lassitude, fatigue

Rare : Polyneuropathies sensomotrices, tremblements

Très rare : Névrite optique, convulsions, ataxie, tremblement intentionnel, trouble de la motricité fine, discours lent et indistinct

Affections oculaires

Rare : Troubles de la vision des couleurs

Système cardiovasculaire

Très rare : Hypertension

Tractus gastro-intestinal

Fréquent : Vomissements, diarrhée, nausées, odeur corporelle ou haleine acétonique avec altération métallique du goût
Inconnu : Douleurs épigastriques

Foie et voies biliaires

Fréquent : Ictère

Très rare : Coma hépatique, insuffisance hépatique aiguë, hépatite fulminante, nécroses hépatiques, lésions des cellules hépatiques*

Peau et tissu sous-cutané

Occasionnel : Réactions d'hypersensibilité cutanée, dermatite allergique, urticaire ou éruptions cutanées de type acné

Très rare : Réactions bulleuses, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique

Inconnu Exanthème

Muscles squelettiques, tissu conjonctif et os

Rare : Douleurs musculaires et articulaires

Examens

Fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques

Très rare : Augmentation des corps cétoniques (acétonémie) et du cholestérol * des issues fatales ont également été observées

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout cas suspecté d'effet indésirable via le système national de déclaration :

Office fédéral de la sécurité sanitaire des produits de santé
Traisengasse 5
1200 VIENNE
Autriche
Fax : + 43 (0) 50 555 36207
Site web : <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Surdosage

Symptômes :

En cas de surdosage, un malaise croissant se développe lentement, généralement dans les 10 à 20 heures, avec fatigue, nausées et vomissements, érythème facial, somnolence, discours incohérent et altération intellectuelle. Dans les cas plus graves, apathie, ataxie, troubles de la coordination, troubles du comportement psychotique avec agitation motrice, irritabilité accrue, hallucinations, perte de conscience et convulsions peuvent survenir. Des doses de > 300 mg/kg PC sont potentiellement mortelles.

Traitement :

Le traitement des surdosages est symptomatique.

Traitement d'une réaction d'intolérance à l'alcool sous Antabuse :

Le traitement des symptômes cliniques sévères dans le cadre d'une réaction disulfirame-alcool est symptomatique avec des antihistaminiques intraveineux, stabilisation de la pression artérielle, maintien de la fonction respiratoire, β -bloquants, si nécessaire apport d'oxygène, perfusions, adrénaline et traitement général du choc. En cas de bradycardie induite par le nerf vague, des anticholinergiques sont recommandés. En cas de convulsions : diazépam.

Un contrôle du taux sérique de potassium chez les patients digitalisés est indiqué, car il existe un risque accru d'hypokaliémie.

L'administration intraveineuse de 4-méthylpyrazole (fomépizole) arrête la formation supplémentaire d'acétaldéhyde par l'inhibition de l'alcool déshydrogénase.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de la dépendance à l'alcool, disulfirame ; Code ATC : N07BB01

Le disulfirame bloque irréversiblement l'enzyme aldéhyde déshydrogénase et montre également un faible effet inhibiteur sur la dopamine- β -hydroxylase. Comme l'alcool est métabolisé en acétaldéhyde puis en acide acétique, la consommation d'alcool sous traitement Antabuse entraîne une augmentation de l'acétaldéhyde avec des symptômes somatiques désagréables immédiats. Cette réaction d'intolérance disulfirame-alcool permet au patient de ressentir intensément et

très directement les conséquences somatiques négatives même de petites quantités d'alcool. L'abstinence est ainsi encouragée et le comportement d'abstinence stabilisé. Après administration d'une dose unique, l'aldéhyde déshydrogénase est bloquée pendant quatre jours.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le disulfirame est absorbé à environ 90 % par le tractus gastro-intestinal, car dans les comprimés solubles, le disulfirame est présent sous forme microcristalline. Grâce à l'augmentation importante de la surface, un taux d'absorption élevé est atteint.

Distribution

Le disulfirame est lipophile et se distribue bien dans le tissu adipeux ; la concentration de disulfirame dans le plasma ne peut pas être mesurée en raison de sa métabolisation extrêmement rapide.

Métabolisme

Le disulfirame est très rapidement réduit en diéthylthiocarbamate, qui est ensuite métabolisé en sulfure de carbone, diéthylamine et en ester méthylique de diéthylthiocarbamate.

Élimination

En l'espace de 72 heures, le disulfirame ou ses métabolites sont éliminés à plus de 90 % principalement par voie rénale ; une partie est excrétée par voie pulmonaire sous forme de sulfure de carbone.

5.3 Données précliniques de sécurité

Les données publiées sur la mutagénicité et la cancérogénicité du disulfirame n'ont montré aucun risque correspondant.

Chez les rats, le disulfirame a influencé la fertilité et a montré une forte embryotoxicité lorsqu'il a été administré dès le début de la gestation ; chez les jeunes animaux survivants, aucun signe d'effet tératogène n'a été observé. Chez l'homme, l'expérience avec l'utilisation pendant la grossesse est insuffisante. Un certain nombre de rapports de cas décrivent des malformations chez les enfants exposés prénatalement. Il n'est pas clair s'il existe un lien de causalité avec la prise de disulfirame.

6. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20

Talc

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs

Bicarbonate de sodium

Acide tartrique
Povidone
Stéarate de magnésium
Dioxyde de silicium hautement dispersé

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

Conserver dans l'emballage d'origine et garder le récipient bien fermé pour protéger le contenu de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du récipient

Récipient en HDPE blanc contenant 50 comprimés solubles et une capsule dessiccante (de forme cylindrique, blanche, avec l'inscription « NE PAS AVALER » ; composant de la capsule dessiccante : gel de silice).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulations

Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences nationales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION

Z. Nr.: 11605

9. DATE DE DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de délivrance de l'autorisation : 18.09.1961

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 18.09.2006

10. ÉTAT DE L'INFORMATION

08.2021

SOUS ORDONNANCE/EN PHARMACIE

Soumis à prescription médicale et à délivrance en pharmacie, délivrance répétée interdite.

Transtoyou