



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018

disulfirame

ESPERAL 500 mg, comprimé

B/20 (CIP : 34009 303 746 9 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N07BB01 (Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique)
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance »

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important.
ISP	ESPERAL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique au même titre que les autres médicaments et traitements non pharmacologiques utilisés pour le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu: - des données d'efficacité limitées, sans démonstration d'un intérêt versus placebo mais des limites de ces comparaisons au regard du mode d'action particulier du disulfirame (effet antabuse), - des avantages et limites inhérentes à l'effet antabuse du disulfirame, - son profil de tolérance marqué notamment par une toxicité hépatique et des neuropathies périphériques, ESPERAL est un traitement médicamenteux de seconde intention du maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique. .

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	25/10/1977 validée le 18/11/1997 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 N N07 N07B N07BB N07BB01	Système nerveux Autres médicaments du système nerveux Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique disulfirame

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation du service médical rendu de AOTAL, ESPERAL et REVIA suite à une demande de la Commission conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale et du renouvellement de la spécialité ESPERAL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011. Des modifications du RCP de ESPERAL font apparaître de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/01/2012 et son avis relatif aux modifications de RCP du 04/11/2015, la Commission a considéré que le service médical rendu de cette spécialité restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. »

03.2 Posologie

« 1 comprimé par jour.

Avaler le comprimé avec un demi-verre d'eau, le matin au petit déjeuner après une abstinence d'alcool d'au moins 24 heures. »

04 BESOIN MEDICAL

La dépendance à l'alcool est une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool, par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut entraîner des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central, un décès. Elle peut conduire à une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

L'alcoolodépendance est une pathologie fréquente et sévère. Elle concerne près de 5 % de la population. Il s'agit d'un des troubles ayant le plus fort impact sanitaire. On estime que l'alcoolodépendance touche 2 millions de patients en France.¹

Le plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives pour 2013-2017 se fixe notamment comme objectif de « soutenir les recherches sur de nouvelles stratégies thérapeutiques de lutte contre les comportements addictifs à l'alcool ».

La prise en charge de l'alcoolodépendance repose avant tout sur le soutien psychologique. Le traitement médicamenteux intervient, après la période de sevrage, pour aider à maintenir l'abstinence, en complément de la prise en charge psychosociale. Tout syndrome d'alcoolodépendance justifie un sevrage intégré dans un projet thérapeutique dont les objectifs doivent être précisés avec le patient.

Aujourd'hui, trois médicaments (AOTAL, ESPERAL et REVIA) ont l'AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage. Néanmoins leur efficacité en association au soutien psychologique ne permet pas de mettre un terme à l'alcoolodépendance.

Le besoin de prise en charge est donc actuellement partiellement couvert.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

➤ Réévaluation du Service Médical Rendu (2000)

Indication	Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance
Date de l'avis	Avis du 8 mars 2000
Motif de la demande	Demande de réévaluation du Service Médical Rendu.
SMR	Important

➤ Renouvellement d'inscription (2006)

Indication	Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance
Date de l'avis	Avis du 15 novembre 2006
Motif de la demande	Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.
SMR	Important

➤ Renouvellement d'inscription (2012)

Indication	Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance
Date de l'avis	Avis du 18 janvier 2012
Motif de la demande	Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.
SMR	Important

¹ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance, Collection expertise collective, Editions Inserm, 2003

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Cette spécialité a une AMM dans les pays suivants :

Tableau 1 : Liste des AMM à l'étranger

Pays	AMM
	Indications et conditions particulières
Belgique	Traitement de l'alcoolisme chronique en tant que soutien à la désaccoutumance à l'alcool. L'utilisation de disulfirame seul est toutefois rarement suffisante ; il est utilisé comme adjuvant dans le cadre du traitement général de l'alcoolisme chronique
Luxembourg	
Hongrie	In chronic alcoholism, for the adjuvant treatment of alcohol withdrawal
Ukraine	Prevention of relapse during treatment of chronic alcoholism.
Serbie	Adjuvant in the prevention of relapses during alcohol dependence.

ESPERAL est pris en charge dans ces pays sauf la Belgique et la Serbie.

07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
AOTAL (acamprosate) MERCK SERONO	Maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique.	18/01/2012 (RI)	Important	Oui (65%)
REVIA* (naltrexone) BMS	Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.	15/04/2015 (RI)	Important	Oui (65%)

RI : renouvellement d'inscription

* Il existe 2 génériques de REVIA

SELINCRO est indiqué « pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (cf. RCP), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. » SELINCRO n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

A noter également que le baclofène dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants. Le baclofène n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

07.2 Compareteurs non médicamenteux

Le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant s'appuie également sur des méthodes non pharmacologiques (telles que l'entretien motivationnel, des psychothérapies, les thérapies cognitives et comportementales, la pleine conscience ou les groupes d'anciens buveurs).

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont cités dans le tableau.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Depuis le dernier examen par la Commission, les résultats d'une méta-analyse² sont disponibles.

Objectif:

Comparer l'efficacité et la tolérance des traitements indiqués chez les patients alcoolo-dépendants.

Méthodologie

Les études sélectionnées (1970 à 2013) devaient être contrôlées, comparatives (placebo ou un autre traitement actif). La durée des études devaient être ≥ 12 semaines

L'efficacité a été évaluée selon l'un des critères suivants : la consommation ou la rechute de la consommation d'alcool, la reprise d'une consommation abusive d'alcool, le nombre de journées avec consommation d'alcool, le nombre de journées avec consommation abusive d'alcool (≥ 4 verres pour une femme, 5 pour un homme), le nombre de verres par jour de consommation d'alcool

Résultats

Études sélectionnées

Une étude de cohorte prospective et 123 études cliniques randomisées contrôlées ont été retenues. L'acamprosate a été évaluée dans 27 études (n=7 519) dont 22 études versus placebo. Parmi ces 22 études, 16 études (n= 4 847) ont évalué la rechute de la consommation d'alcool.

La naltrexone (par voie orale à 50 mg/j, 100 mg/j et par voie injectable) a été évaluée dans 53 études (n=9 140) dont 44 études versus placebo. Parmi ces 44 études, 15 études (n= 2 347) ont évalué la rechute de la consommation d'alcool à la posologie de 50 mg/j (posologie AMM).

Le disulfirame a été évalué dans 4 études dont 2 études versus placebo (n=290).

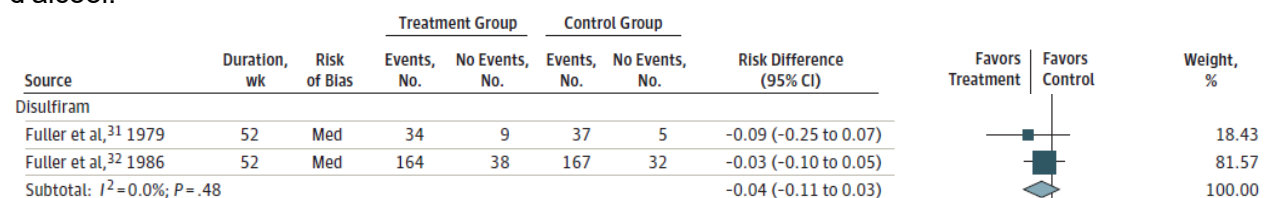
Population étudiée

Dans les études sélectionnées, la moyenne d'âge des patients était environ d'une quarantaine d'années. Les patients ont rempli les critères de dépendance à l'alcool dans la majorité des essais. Un soutien psychologique a été associé à la prise en charge médicamenteuse. La durée de traitement a varié de 12 à 52 semaines.

Rechute de la consommation d'alcool

D'après l'analyse de 2 études (n=492), il n'y a pas de démonstration d'une réduction du risque de rechute avec le disulfirame par rapport au placebo, Risk Difference (RD) : -0,04 (IC95% [-0,11 ; 0,03]). $I^2=0\%$.

Figure 1 : Résultats d'efficacité du disulfirame versus placebo, dans la rechute de la consommation d'alcool.



D'après l'analyse de 16 études (n=4 847) ayant évaluées l'acamprosate versus placebo, l'acamprosate a réduit le risque de rechute par rapport au placebo, RD : -0,09 (IC95% [-0,14 ; -0,04]).

² Jonas DE et al. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 2014;311:1889-900.

D'après l'analyse de 16 études cliniques (n=2 347), la naltrexone, à la posologie de 50 mg/j (correspondant à la posologie de l'AMM), a réduit le risque de rechute par rapport au placebo, RD : -0,05 (IC95% [-0,10 ; -0,002]).

Trois études ont comparé l'efficacité de la naltrexone à l'acamprosate sur la prévention de la rechute de consommation d'alcool. Elles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements, RD : 0,02 (IC95% [-0,03 ; 0,08]).

Abstinence (journées sans consommation d'alcool)

Treize études ont évalué le nombre de journées avec consommation d'alcool chez les patients traités par acamprosate (n=4 485 patients). L'acamprosate a réduit le nombre de journées avec consommation d'alcool par rapport au placebo (différence moyenne : -8,8% (IC95% [-12,8 ; -4,8])). Deux études ont étudié ce critère pour le disulfirame (n=290 patients). Aucune différence versus placebo n'a été mise en évidence.

Quinze études ont étudié ce critère pour la naltrexone (n=1 192 patients). La naltrexone a réduit le nombre de journées avec consommation d'alcool par rapport au placebo (différence moyenne : -5,4% (IC95% [-7,5 ; -3,2])).

Deux études ont comparé l'efficacité de la naltrexone à l'acamprosate sur le nombre de journées avec consommation d'alcool. Elles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance issues de PSUR. Elles couvrent la période du 1^{er} avril 2007 au 4 mars 2015. Celles-ci ont conduit à des modifications de l'AMM.

Le RCP a été modifié le 26 mars 2015 et le 20 mars 2017. Ces modifications concernent les rubriques « effets indésirables », « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « contre-indications » (Cf. annexe).

Il a été ajouté en particulier les effets indésirables suivants, qualifiés avec une « fréquence indéterminée » :

- « amnésie, convulsions, encéphalopathie généralement réversible après l'arrêt du disulfirame. »
- « état confusionnel »
- « hypertension ».

De plus, l'association du disulfirame à l'alcool conduit à un effet antabuse et le RCP fait désormais état des effets indésirables suivants (fréquence indéterminée pour tous) :

« Affections du système nerveux : accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions)

Affections cardiaques : tachycardie, troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, infarctus du myocarde, mort subite

Affections vasculaires : bouffées congestives du visage, hypotension, collapsus cardiovasculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire.

Affections gastro-intestinales : vomissements, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème. »

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2018), ESPERAL a fait l'objet d'environ 40 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

08.4 Résumé et discussion

Les résultats d'une méta-analyse n'ont pas montré de différence d'efficacité entre le disulfirame et le placebo sur le risque de rechute de la consommation d'alcool et le nombre de journée d'abstinence alcoolique.

L'efficacité du disulfirame repose sur l'effet antabuse lorsqu'il est associé à la prise d'alcool. L'effet coercitif du produit est connu du patient et fonde son efficacité. Il est alors difficile d'établir l'efficacité de ce produit versus placebo dans une étude randomisée en double aveugle.

Concernant la tolérance, le RCP a été modifié pour prendre en compte des effets indésirables qui peuvent être graves, notamment les convulsions, les encéphalopathies et les hépatites.

De plus les nombreux effets indésirables liés à l'effet antabuse du disulfirame sont désormais mentionnés, tels que : accidents neurologiques, tachycardie, infarctus du myocarde, troubles du rythme et dépression respiratoire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{3,4,5,6}

La dépendance à l'alcool est une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool, par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut induire des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central, un décès lié à ces atteintes ou par suicide, une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

Une consommation d'alcool excessive, aiguë ou chronique, est une cause fréquente de décès prématuré. Les principales causes de décès sont cirrhose, pancréatite chronique, cancers des voies aérodigestives supérieures, maladies cardio-vasculaires, pneumopathies aiguës, accidents et actes de violence (suicides notamment).

Il existe divers moyens thérapeutiques pour traiter l'alcoolodépendance. L'objectif thérapeutique comporte deux étapes.

La première étape vise à conduire le malade à une abstinence totale (sevrage) qui s'effectue fréquemment en milieu hospitalier.

La seconde étape s'attache à maintenir cette abstinence pour une période la plus prolongée possible. Cette période est souvent émaillée de reprises de la consommation excessive d'alcool. La qualité de la relation soignant-malade est une base importante du parcours thérapeutique.

La prise en charge psychosociale et médicale des patients ayant une consommation élevée d'alcool vise à réduire la consommation d'alcool sans toujours parvenir à une abstinence.

A ce jour, SELINCRO (nalméfène) est le seul produit ayant une AMM avec pour objectif une réduction de la consommation. En association à un suivi psychosocial, c'est une option thérapeutique dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement.

³ Rueff B. Maladies liées à la consommation d'alcool. In : Traité de médecine. Godeau P, Herson S, Piette JC. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 4e édition, 2004;1:2658-71.

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders. Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 2011

⁵ Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. Société Française d'Alcoologie et Addictologie. 2015;37:5-84.

⁶ McCrady BS. Health-care reform provides an opportunity for evidence-based alcohol treatment in the USA: the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline as a model. Addiction. 2013;108:231-2.

Le baclofène est utilisé dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants pour réduire leur consommation d'alcool mais n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans le maintien de l'abstinence sont les médicaments et des méthodes non pharmacologiques (telles que l'entretien motivationnel, des psychothérapies, la pleine conscience ou les groupes d'anciens buveurs)..

D'après avis d'expert, la possibilité de proposer un traitement médicamenteux contribue à attirer et maintenir les patients dans le système de soins, ce qui est un enjeu important du maintien de l'abstinence.

Trois médicaments disponibles en France (AOTAL [acamprosate], REVIA [naltrexone] et ESPERAL [disulfirame]) ont une AMM centrée sur le maintien de l'abstinence après sevrage. Il est recommandé d'encourager l'observance du traitement. Celui-ci doit être associé à un accompagnement psychosocial personnalisé.

Le bénéfice potentiel de ces traitements est conditionné par l'observance du patient.

D'après les recommandations de la Société Française d'Alcoologie⁷, les spécialités AOTAL (acamprosate) et REVIA (acamprosate) sont des traitements médicamenteux de première intention. Le prescripteur doit prendre en compte le profil du patient, le mode d'action des médicaments, les contre-indications respectives ainsi que les modalités d'utilisation respectives des traitements pour faire un choix entre les deux alternatives utilisées en première intention. Concernant REVIA, les patients susceptibles de consommer des opiacés, qu'ils soient ou non dépendants aux opiacés, doivent subir un test à la naloxone (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » de l'AMM), à moins que l'absence de prise d'opiacés au cours des 7 à 10 jours précédant l'instauration du traitement par naltrexone ait pu être établie. D'après avis d'expert, REVIA pourrait avoir un intérêt particulier chez les patients ayant un objectif d'abstinence et pour lesquels le clinicien décèle un risque significatif de consommations ponctuelles afin de diminuer la probabilité qu'une consommation ponctuelle ne devienne excessive.

AOTAL peut être utilisé chez les patients ayant une substitution opiacée. D'après avis d'expert, son usage privilégié semble être chez les patients venant d'être sevré et visant une abstinence complète sur le long terme.

D'après ces recommandations, ESPERAL, doit être réservé à des traitements ponctuels dans des situations ciblées.

Ce médicament fondé sur la dissuasion de la reprise de consommation en raison de la menace d'une réaction aversive, est indiqué chez le patient motivé qui souhaite l'abstinence à l'aide de ce médicament. En raison des contre-indications (hépatiques, rénales, cardiovasculaires, neurologiques, grossesse), des interactions médicamenteuses et de la dangerosité potentielle de l'effet antabuse, ce médicament est proposé en deuxième intention après l'acamprosate ou la naltrexone.

Il doit être pris à distance de la dernière consommation d'alcool (24h minimum). La supervision du traitement améliore l'observance et l'efficacité thérapeutique. Le suivi est bimensuel pendant deux mois puis mensuel pendant quatre mois et au moins biannuel ensuite (accord d'experts). Le patient et son entourage doivent être informés des risques d'effet antabuse avec toute source d'alcool (boisson, nourriture, parfum...), du risque neuropathique périphérique et du risque hépatotoxique de ce médicament (état de fatigue, ictère) qui nécessite l'arrêt du traitement et une consultation urgente.

Le disulfirame est un traitement aversif proposé chez des patients motivés à utiliser ce médicament, en deuxième intention en raison de ses effets indésirables (effet antabuse).

En pratique, il semble souvent justifier de changer de molécule en cas d'échec d'une première molécule. D'autre part, l'usage d'un nouveau traitement permet parfois de redynamiser la prise en charge. Les divers traitements permettent d'entretenir la motivation du patient et son adhésion aux soins dans le cadre d'un suivi prolongé.

⁷ Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. Société Française d'Alcoologie. Alcoologie et Addictologie.2015;37:5-84.

Place de ESPERAL dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu:

- des données d'efficacité limitées, sans démonstration d'un intérêt versus placebo mais des limites de ces comparaisons au regard du mode d'action particulier du disulfirame (effet antabuse),
- des avantages et limites inhérentes à l'effet antabuse du disulfirame,
- son profil de tolérance marqué notamment par une toxicité hépatique et des neuropathies périphériques,

ESPERAL est un traitement médicamenteux de seconde intention du maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'alcoolodépendance de par ses conséquences est une maladie sévère, pouvant engager le pronostic vital du patient. La consommation abusive d'alcool est un facteur de risque important de maladies chroniques (principalement cancers, maladies cardiovasculaires, cirrhose du foie) et de comportements à risques.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Cette spécialité est un médicament de deuxième intention après l'acamprosate (AOTAL) et la naltrexone (REVIA).

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de l'alcoolodépendance,
 - sa prévalence élevée,
 - le besoin médical important à disposer de médicament efficace et bien tolérés pour le maintien de l'abstinence et la prévention des rechutes,
 - la réponse au besoin identifié avec des données d'efficacité limitées,
 - la place des médicaments pour capter et maintenir les patients dans le système de soins,
- ESPERAL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres médicaments et traitements non pharmacologiques utilisés pour le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ESPERAL reste important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement :**

La Commission rappelle qu'elle recommande pour les traitements chroniques, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Ancien RCP	Nouvel RCP
4.3 Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué en cas de: · Hypersensibilité au disulfirame ou à l'un des autres constituants du comprimé mentionnés à la rubrique 6.1, · Insuffisance hépatique sévère, · Insuffisance rénale, · Insuffisance respiratoire sévère, · Diabète, · Atteintes neuropsychiques, · Atteinte cardiovasculaire, · Prise de boissons alcoolisées ou de médicament contenant de l'alcool depuis moins de 24 heures.	4.3 Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué en cas de: · Hypersensibilité au disulfirame ou à l'un des autres constituants du comprimé, · Insuffisance hépatique sévère, · Insuffisance rénale, · Insuffisance respiratoire sévère, · Diabète, · Atteintes neuropsychiques, · Epilepsie · Atteinte cardiovasculaire, · Prise de boissons alcoolisées ou de médicament contenant de l'alcool depuis moins de 24 heures.
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> <u>Liées au disulfirame seul</u> De très rares cas d'hépatites fulminantes, ont été rapportés: Devant des signes évocateurs (asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou ictère), un examen clinique et un contrôle biologique des fonctions hépatiques doivent être entrepris immédiatement (voir rubrique 4.8). <u>Liées à l'association disulfirame alcool</u> Les patients doivent être informés du risque d'effet antabuse (voir rubrique 4.5). La réaction disulfirame-alcool: cette réaction (effet antabuse) survient chez les patients traités par le disulfirame lors de l'absorption d'alcool, même en petite quantité: prendre garde à la présence d'alcool dans la composition d'autres médicaments (notamment dans les solutions buvables), dans l'alimentation, mais aussi lors de l'utilisation de produits de toilette tels qu'après-rasages et parfums. Les symptômes désagréables (bouffées congestives du visage, érythème, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension) se produisent 10 minutes après l'ingestion d'alcool et durent de 1/2 heure à plusieurs heures. Des réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame. Des réactions plus sévères ont été rapportées: troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, collapsus cardiovasculaire, infarctus du myocarde, mort	4.4 Mises en garde et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> <u>Liées au disulfirame seul</u> De très rares Des cas d'hépatites fulminantes, de toxicité hépatique sévère pouvant nécessiter une transplantation hépatique ou entraîner un décès ont été rapportés. Devant des signes évocateurs (asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou ictère), un examen clinique et un contrôle biologique des fonctions hépatiques doivent être entrepris immédiatement (voir rubrique 4.8). <u>Liées à l'association disulfirame alcool</u> Les patients doivent être informés du risque d'effet antabuse (voir rubrique 4.5). La réaction disulfirame-alcool: cette réaction (effet antabuse) survient chez les patients traités par le disulfirame lors de l'absorption d'alcool, même en petite quantité: prendre garde à la présence d'alcool dans la composition d'autres médicaments (notamment dans les solutions buvables), dans l'alimentation, mais aussi lors de l'utilisation de produits de toilette tels qu'après-rasages et parfums. Les symptômes désagréables (bouffées congestives du visage, érythème, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension) se produisent 10 minutes après l'ingestion d'alcool et durent de 1/2 heure à plusieurs heures. Des réactions avec l'alcool peuvent survenir jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du disulfirame. Des réactions plus sévères ont été rapportées: troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, collapsus cardiovasculaire, infarctus du myocarde, mort

subite, dépression respiratoire, accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions) La prise concomitante du disulfirame est déconseillée avec: · l'alcool et les médicaments contenant de l'alcool, · l'isoniazide, · les nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), · la phénytoïne, (voir rubrique 4.5). Précautions d'emploi Ce médicament ne doit être administré qu'après un examen médical approfondi (clinique et biologique). Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques, comportant un dosage des transaminases, avant le début du traitement par le disulfirame (voir rubrique 4.3) puis régulièrement, en particulier pendant les 3 premiers mois de traitement. L'élévation des transaminases à trois fois la limite normale supérieure impose l'arrêt sans délai et définitif du traitement. Les patients devront alors être suivis étroitement jusqu'à la normalisation du bilan hépatique. Le disulfirame doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un eczéma au nickel, en raison d'un risque accru de survenue d'hépatites (voir rubrique 4.8). Le disulfirame ne doit jamais être administré au malade à son insu. L'utilisation de disulfirame est déconseillée pendant la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).	subite, dépression respiratoire, accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions) La prise concomitante du disulfirame est déconseillée avec: · l'alcool et les médicaments contenant de l'alcool, · l'isoniazide, · les nitro-5-imidazolés (le métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), · la phénytoïne, la fosphénytoïne, (voir rubrique 4.5). Précautions d'emploi Ce médicament ne doit être administré qu'après un examen médical approfondi (clinique et biologique). Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques, comportant un dosage des transaminases, avant le début du traitement par le disulfirame (voir rubrique 4.3) puis régulièrement, au moins 1 fois par mois, en particulier pendant les 3 premiers mois de traitement. L'élévation des transaminases à trois fois la limite normale supérieure impose l'arrêt sans délai et définitif du traitement. Les patients devront alors être suivis étroitement jusqu'à la normalisation du bilan hépatique. Le disulfirame doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un eczéma au nickel, en raison d'un risque accru de survenue d'hépatites (voir rubrique 4.8). Le disulfirame ne doit jamais être administré au malade à son insu. L'utilisation de disulfirame est déconseillée pendant la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations déconseillées + Alcool Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie). Eviter l'absorption de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. + Isoniazide	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations déconseillées + Alcool (boisson ou excipient) Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie). Eviter l'absorption la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool. + Isoniazide

Troubles du comportement et de la coordination. + Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) Bouffées délirantes, état confusionnel. + Phénytoïne Augmentation importante et rapide des taux plasmatiques de phénytoïne avec signes toxiques (inhibition de son métabolisme). <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Warfarine (et par extrapolation, autres anticoagulants) Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).	Troubles du comportement et de la coordination. + Nitro-5-imidazolés (Métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) Bouffées délirantes, état confusionnel. Risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel, réversibles à l'arrêt de l'association. + Phénytoïne (et, par extrapolation fosphénytoïne) Augmentation importante et rapide des taux plasmatiques de phénytoïne avec signes toxiques (inhibition de son métabolisme). Si elle ne peut être évitée, contrôle clinique et des concentrations plasmatiques de phénytoïne pendant le traitement par le disulfirame et après son arrêt. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Warfarine (et par extrapolation, autres anticoagulants) Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique). + Antivitamines K Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt. <u>Associations à prendre en compte</u> Cocaïne Le disulfirame peut provoquer une inhibition du métabolisme de la cocaïne aboutissant à une augmentation marquée de la concentration plasmatique de cocaïne et un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT. Utiliser le disulfirame avec précaution chez les patients prenant de la cocaïne.
<u>4.8. Effets indésirables</u> <u>Effets indésirables liés au disulfirame</u> <u>Gastro-intestinaux</u> · Nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées; · Arrière-goût métallique dans la bouche; mauvaise haleine; · Odeur déplaisante chez les patients colostomisés. <u>Hépatiques</u> · Des élévations des transaminases sont fréquemment observées, cependant les hépatites sont rares, mais peuvent éventuellement être fulminantes et conduire au	<u>4.8. Effets indésirables</u> Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ≥ 1/10 ; fréquent ≥ 1/100, <1/10 ; peu fréquent ≥1/1000, <1/100 ; rare ≥ 1/10000, <1/1000 ; très rare <1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles). Effets indésirables liés au disulfirame <u>Affections psychiatriques :</u>

décès du patient (voir rubrique 4.4).

Sur le système nerveux central

- Polynévrites des membres inférieurs, névrites optiques;
- Troubles neuropsychiques (perte de mémoire, confusion);
- Somnolence et fatigue en début du traitement;
- Céphalées.

Cutanés

- Allergie cutanée, éventuellement due à une sensibilité croisée avec le caoutchouc.

Effets indésirables liés à l'association disulfirame-alcool

- Bouffées congestives du visage, érythème, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension;
- Des réactions plus sévères ont été rapportées: troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, collapsus cardiovasculaire, infarctus du myocarde, mort subite, dépression respiratoire, accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions).

Fréquence indéterminée :

Confusion **Etat confusionnel**, troubles neuropsychiques.

Affections du système nerveux :

Très fréquent :

Céphalées.

Fréquent :

Somnolence.

Rare :

Polyneuropathie(s).

Fréquence indéterminée :

Névrites optiques, **perte de mémoire amnésie, convulsions, encéphalopathie généralement réversible après l'arrêt du disulfirame.**

Affections vasculaires :

Fréquence indéterminée :

Hypertension.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent :

~~Arrière-goût métallique dans la bouche;~~ mauvaise haleine **Dysgueusie.**

Fréquence indéterminée :

Nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées

Mauvaise haleine

~~Odeur déplaisante chez les patients colostomisés~~

Odeur anormale des selles.

Affections hépatobiliaires :

Fréquence indéterminée :

Des élévations des transaminases sont fréquentes. Des cas d'hépatites (principalement cytolytiques) sont rapportés ; certains cas graves s'accompagnent d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatite fulminante pouvant justifier d'une greffe hépatique ou entraîner le décès. (voir rubrique 4.4).

	<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u> <u>Fréquence indéterminée :</u> Allergie cutanée, éventuellement due à une sensibilité croisée avec le caoutchouc. <u>Dermatite allergique.</u> <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> <u>Très fréquent :</u> fatigue en début du traitement <u>Effets indésirables liés à l'association disulfirame-alcool :</u> <u>Affections du système nerveux :</u> <u>Fréquence indéterminée :</u> accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions) <u>Affections cardiaques :</u> <u>Fréquence indéterminée :</u> Tachycardie, troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, infarctus du myocarde, mort subite <u>Affections vasculaires :</u> <u>Fréquence indéterminée :</u> Bouffées congestives du visage, hypotension, collapsus cardiovasculaire. <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u> <u>Fréquence indéterminée :</u> Dépression respiratoire. <u>Affections gastro-intestinales :</u> <u>Fréquence indéterminée :</u> Vomissements, nausées. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u> <u>Fréquence indéterminée :</u> Erythème.
<u>4.9. Surdosage</u> Un surdosage avec le disulfirame seul peut entraîner des atteintes neurologiques:	<u>4.9. Surdosage</u> <u>Symptômes</u> Un surdosage avec le disulfirame seul peut entraîner des atteintes neurologiques

syndrome extrapyramidal, troubles de la conscience tels que coma, confusion, encéphalopathie. Le traitement est symptomatique. L'association d'un surdosage disulfirame-éthanol peut entraîner un coma ou un syndrome confusionnel, un collapsus cardiovasculaire avec parfois complications neurologiques. Le traitement est symptomatique.	graves à type d'encéphalopathie et peut être responsable de troubles de la conscience tels que confusion et coma, de convulsions et de syndromes extrapyramidaux. Le traitement est symptomatique. L'association d'un surdosage disulfirame-éthanol peut entraîner un coma ou un syndrome confusionnel, un collapsus cardiovasculaire avec parfois complications neurologiques. Le traitement est symptomatique. Conduite à tenir Le traitement est symptomatique.
--	---