SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refusal, tabletten 250 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat:
250 mg disulfiramum.

Voor hulpstoffen zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Witte ronde tabletten met een beukstreep aan de ene zijde en aan de andere zijde de inscriptie “RF 250”.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Refusal kan worden gebruikt ter ondersteuning van het stoppen met drinken in de behandeling van alcoholisme.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Aanvankelijk 750 mg (= 3 tabletten) per dag gedurende 2 tot 3 dagen, waarna een individuele onderhoudsdosering ingesteld kan worden van 125 tot 250 mg per dag, ofwel 500-750 mg twee maal per week.

Kinderen
Refusal wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening
Neem de tabletten in met een glas water.
Teneinde het effect op de patiënt te leren kennen is het nuttig om na gebruik van disulfiramum een “proefdronk” te laten consumeren.

4.3 Contra-indicaties

Refusal is gecontraïndiceerd bij:
- Overgevoeligheid voor disulfiramum of een van de overige bestanddelen van Refusal
- Hartinsufficiëntie
- Manifeste psychosen
- Ernstig hersenletsel
- Levercirrose met ascites
- Acute alcoholintoxicatie

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voedingsmiddelen, dranken of medicijnen die alcohol bevatten kunnen na gebruik van disulfiramum ook aanleiding geven toe een disulfiramum-alcohol reactie.

Disulfiramum dient niet als monotherapie te worden toegepast, maar als hulpmiddel bij intensieve psychologische of psychiatrische begeleiding. Hoewel maximale plasmaspiegels al na 1-2 uur optreden, duurt het 3 tot 12 uur en in sommige gevallen zelfs tot 48 uur voordat effect optreedt. Disulfiramum-alcohol reacties kunnen nog optreden 1 tot 2 weken nadat de laatste dosis is ingenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Disulfiram is een remmer van CYP2E1 en CYP2C9, en kan derhalve het metabolisme remmen van geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd. Verhoogde plasmaconcentraties zijn waargenomen voor fenytoïne en warfarine, beide CYP2C9 substraten, bij gelijktijdig gebruik van disulfiram.
De aversie therapie berust op de interactie disulfiram en alcohol. De combinatie geeft aanleiding tot een aantal onaangename gewaarwordingen bij de patiënt (zie rubriek 5.1 “Farmacodynamische eigenschappen”).

Disulfiramum remt waarschijnlijk de demethylering van chloordiazepoxide en diazepam, waardoor een verhoogde serumspiegel ontstaat en de eliminatie wordt vertraagd. Disulfiramum versterkt de effecten van fenytoïne en orale anticoagulantia. Disulfiramum verhoogt de plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva. Omgekeerd versterken tricyclische antidepressiva het effect van disulfiram.
Gelijktijdige toediening van metronidazol, isoniazide en paraldehyde dient vermeden te worden in verband met het mogelijk optreden van een toestand van verwardheid en/of psychotische reacties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van disulfiram in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Combinatie met alcohol is vermoedelijk teratogeen: na gebruik van disulfiram, tijdens de zwangerschap in combinatie met alcohol, is een aantal kinderen met afwijkingen gemeld. Gegevens uit dierstudies zijn onvoldoende.
Refusal dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt op strikte indicatie.
Het is niet bekend of disulfiram overgaat in de moedermelk, maar het is wel waarschijnlijk omdat disulfiram een relatief laag molecuulgewicht heeft. Refusal dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gezien het bijwerkingenprofiel is een effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te verwachten. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het autorijden of het hanteren van machines.

4.8 Bijwerkingen

<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>
Polyneuropathie, optische neuropathie, perifere neuritis (meestal ten gevolge van hoge doses of overdosering).

Maagdarmstelselaandoeningen
Gastro-intestinale stoornissen, aanvankelijke slechte smaak (knoflook- en metaalachtig) ten gevolge van uitademen van koolstofdisulfide.

Lever- en galaandoeningen
Hepatotoxiciteit (meestal) ten gevolge van hoge doses of overdosering).

Huid- en onderhuidaandoeningen
Allergische huiduitslag.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vermoeidheid, slaperigheid van voorbijgaande aard.

4.9 Overdosering

Indien tijdens het gebruik van disulfiramum in therapeutische dosering toch een grote hoeveelheid alcohol ingenomen wordt, kunnen de gebruikelijke onaangename verschijnselen gevolgd worden door ernstige respiratoire depressie, cardiovasculaire collaps, hart-aritmieën, myocardinfarct, acuut hartfalen, bewusteloosheid en plotselinge dood.
Uitsluitend wanneer de alcohol niet te lang geleden gebruikt werd is het zinvol de behandeling te laten aanvangen met maagspoelen, laxeren en toedienen van actieve kool.
Overigens is de behandeling symptomatisch. Indien uitsluitend sprake is van een overdosering van disulfiramum, zullen de symptomen meestal minder uitgesproken zijn dan die als boven omschreven. Hier is maagspoelen, laxeren en toedienen van actieve kool de aangewezen therapie. Eveneens dient de overige behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Disulfiramum is een ontwenningsmiddel (ATC code: V03AA01).
Disulfiramum beïnvloedt het normale stofwisselingsproces van alcohol in het lichaam door remming van het enzym alcohol-dehydrogenase, waardoor de aceetaldehydeconcentratie in het bloed wordt verhoogd. Deze verhoogde aceetaldehydeconcentratie veroorzaakt bij gelijktijdige inname van disulfiramum en alcohol een aantal onaangename gewaarwordingen bij de patiënt, die bestaan uit: rood gelaat, dyspnoe, bonzende hoofdpijn, misselijkheid, braken en tachycardie. Op basis van deze gewaarwordingen is de verwachting dat de patiënt het gebruik van alcohol zal vermijden. Na inname van grote hoeveelheden alcohol tezamen met disulfiramum kunnen hypotensie en cardiovasculaire collaps optreden. Deze typische disulfiramum-alcohol reacties treden gewoonlijk op binnen 5 tot 10 minuten en kunnen ook nog optreden tot 14 dagen na het stoppen van de toediening van disulfiramum. De bovenvermelde onaangename symptomen wekken bij de patiënt een sterke afkeer voor alcohol op.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Disulfiramum wordt na orale toediening goed (80-90%) geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Maximale disulfiram plasmaspiegels worden waargenomen na ca. 8 uur.

Distributie
Disulfiramum wordt snel gedistribueerd over de weefsels en opgeslagen in de weefsels.
Plasma eiwitbinding is ongeveer 50%.

Metabolisme
Disulfiramum wordt uitgebreid en voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, waarbij diethyldithiocarbamaat (DDC) ontstaat. DDC wordt grotendeels geglucuronideerd.
Een gedeelte wordt gemethyleerd in DDC methylester, wat verder omgezet wordt in uiteindelijk thioalcoholglucuronide, formaldehyde en sulfaat. Daarnaast wordt een gedeelte van DDC non-enzymatisch omgezet in diethylamine, wat wordt omgezet in koolstofdisulfide en uiteindelijk in sulfaat en koolstofdioxide.

Eliminatie
De metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine. Ongeveer 50% van de disulfiram dosis wordt uitgescheiden als DDC-glucuronide. Een klein gedeelte van de dosis wordt via de longen uitgescheiden als koolstofdioxide en koolstofdisulfide.
De plasma eliminatiehalfwaardetijd van disulfiram is ca. 7,5 uur, van DDC ca. 16 uur, van DDC methylester ca. 22 uur en van diethylamine ca. 14 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, lactose, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, gepregelatiniseerd zetmeel, talk, croscarmellose natrium, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister: 3 jaar
Flacon: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Refusal dient beneden 25ºC in de originele verpakking te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 10 blisters (Aluminium/PVC-groen) met ieder 10 tabletten.
Witte HDPE flacon met witte PP deksel met 30 tabletten.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale eisen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ace Pharmaceuticals
Schepenveld 41
3891ZK Zeewolde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 03182

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 maart 1986.

Datum van verlenging van de vergunning: 11 maart 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 8 juni 2023