ANSM - Mis à jour le : 28/05/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESPERAL 500 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Disulfirame..... 500 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

1 comprimé par jour.

Mode d'administration

Avaler le comprimé avec un demi-verre d'eau, le matin au petit déjeuner après une abstinence d'alcool d'au moins 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 spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Liées au disulfirame seul

Des cas 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).

Des cas d'état confusionnel, de troubles neuropsychiatriques, de troubles psychotiques et d'hallucinations ont été rapportés pendant le traitement par disulfirame. Les médecins doivent informer leurs patients du risque de troubles psychotiques et d'hallucinations, même s'ils n'ont jamais eu de problèmes similaires. Les médecins doivent surveiller l'apparition de symptômes psychiatriques et conseiller aux patients et à leurs soignants de contacter immédiatement leur professionnel de santé s'ils présentent des symptômes psychiatriques pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Liées à l'association disulfirame alcool

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 ½ 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,
- le métronidazole,

- 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).

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

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 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.

+ Métronidazole

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 concentrations 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.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ 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.

Associations à prendre en compte

+ Cocaïne

Augmentation des concentrations de cocaïne par diminution de son métabolisme par le disulfirame, avec risque majoré de survenue de torsades de pointes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données animales ne permettent pas de conclure et les données cliniques sont insuffisantes.

L'utilisation de disulfirame est donc déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives.

L'apparition d'un effet antabuse important lors de la prise d'alcool peut entraîner des conséquences graves pour le fœtus.

Allaitement

En cas de traitement par le disulfirame, l'allaitement est déconseillé.

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

Le risque de somnolence en début de traitement peut rendre dangereuses la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

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

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée :

- Etat confusionnel, troubles neuropsychiques, troubles psychotiques, et hallucinations**.**

Affections du système nerveux

Très fréquent :

- Céphalées.

Fréquent :

- Somnolence

Rare :

- Polyneuropathie(s).

Fréquence indéterminée :

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

Affections vasculaires
Fréquence indéterminée :

- Hypertension.

Affections gastro-intestinales
Fréquent :

- Dysgueusie.

Fréquence indéterminée :

- Nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées
- Mauvaise haleine
- 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).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquence indéterminée :

- Dermatite allergique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent :

- fatigue

Effets indésirables liés à l'association disulfirame-alcool
Affections du système nerveux
Fréquence indéterminée :

- accidents neurologiques (confusion mentale, encéphalopathie et convulsions)

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée :

- Tachycardie, troubles du rythme cardiaque, crise d'angor**,** infarctus du myocarde, mort subite

Affections vasculaires
Fréquence indéterminée :

- Bouffées congestives du visage, hypotension, collapsus cardiovasculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquence indéterminée :

- Dépression respiratoire.

Affections gastro-intestinales
Fréquence indéterminée :

- Vomissements, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquence indéterminée :

- Erythème.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquence indéterminée :

- Sensation de malaise.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Un surdosage avec le disulfirame seul peut entraîner des atteintes neurologiques 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. L'association d'un surdosage disulfirame-éthanol peut entraîner un coma ou un syndrome confusionnel, un collapsus cardiovasculaire avec parfois complications neurologiques.

Conduite à tenir

Le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : N : Système nerveux central, code ATC : N07BB01.

Le disulfirame est un inhibiteur de nombreuses enzymes.

L'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraîne une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique responsable de manifestations déplaisantes : bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après prise orale, l'absorption du disulfirame est rapide mais incomplète (de 70 % à 90 %). Il est rapidement métabolisé : réduction en diéthyl dithiocarbamate, lui-même éliminé sous forme glucuroconjuguée ou transformé en diéthylamine et en sulfure de carbone. Une partie du sulfure de carbone est éliminée par voie pulmonaire. Les autres métabolites sont éliminés par voie urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone, carmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés en tube (Polypropylène) fermé par un bouchon (Polyéthylène) avec dessiccant.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NEURAXPHARM FRANCE
44 RUE CAMBRONNE
75015 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 303 746 9 6 : 20 comprimés en tube (Polypropylène).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I