

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tetradin, 500mg comprimidos

#### COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 mg de Dissulfiram

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose - cada comprimido contém 16 mg de lactose.

Sódio - 1,05mg por 500 mg (sob a forma de carboximetilamido sódico).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 2. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, brancos, bem formados, ranhurados em cruz numa das faces.

### 3. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 3.1 Indicações terapêuticas

Tetradin é indicado no tratamento do alcoolismo crónico. Tetradin não cura o alcoolismo, no entanto proporciona ao doente alcoólico o apoio necessário de forma a diminuir o desejo de ingerir bebidas alcoólicas.

Tetradin está também indicado no tratamento de toxidermias provocadas pelo níquel.

#### 3.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A dose inicial de Tetradin é de 0,125g a 0,25g por dia.

A dose de manutenção deverá ser avaliada pelo médico, de acordo com a sensibilidade do doente à dose inicial. A dose diária deve ser tomada pela manhã, quando a decisão de não ingerir álcool é mais pertinente. A sensibilidade do doente em relação à ingestão ou inalação de álcool, mantém-se durante 6 a 12 dias após a ingestão do dissulfiram, devido à sua lenta velocidade de eliminação.

Duração do tratamento:

O tratamento pode manter-se por alguns meses e repetir-se quando necessário. Nos tratamentos mais prolongados é aconselhável fazer períodos de interrupção de uma semana, todos os dois ou três meses.

No tratamento de toxidermias provocadas pelo níquel:

É aconselhável a dose diária de 250 mg (meio comprimido) durante uma a duas semanas.

Dose máxima diária: 1000 mg (2 comprimidos).

##### Modo de administração

Tetradin deve ser administrado por via oral, com auxílio de um copo de água.

##### *População idosa*

Nos idosos a dose de Tetradin deve ser ajustada.

### 3.3 Contraindicações

O dissulfiram por si só é quase inócuo, embora não o seja completamente. Pode causar erupções acneiformes, dermatite alérgica, urticária, astenia, fadiga, tremor, agitação, redução da libido, cefaleias, tonturas, gosto aliáceo ou metálico na boca e ligeiras perturbações gastrointestinais. Todavia, contrastando com estes efeitos relativamente leves, reacções graves podem resultar da ingestão mesmo de pequenas quantidades de álcool, por pessoas tratadas com dissulfiram: Depressão respiratória acentuada, colapso cardiovascular, arritmias cardíacas, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva aguda, inconsciência, convulsões, e toxicidade hepática, por vezes fatal (1 morte por cada 25.000 a 30.000 doentes por ano), que normalmente é precedida de febre e icterícia. O aparecimento deste quadro clínico deve constituir razão suficiente para que o doente pare imediatamente a toma de Tetradin.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Tetradin é contraindicado em doentes com perturbações cardiovasculares, insuficiência hepática grave (nomeadamente provocada por hepatite infecciosa), e insuficiência renal crónica.

Tetradin é contraindicado na gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar.

Tetradin não deve ser administrado em doentes com icterícia, colúria, febre ou acolia.

Tetradin está contraindicado em doentes diabéticos e em doentes com historial de epilepsia ou que apresentem alterações neuropsiquiátricas marcadas.

Tetradin é um medicamento que se destina só a adultos, e está contraindicado em crianças, adolescentes e em mulheres a amamentar.

### 3.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tetradin não deve ser administrado a indivíduos que tenham ingerido álcool há menos de 24 horas.

Antes de iniciar o tratamento o doente deve realizar um exame médico cuidadoso, para despiste de alterações bioquímicas ou do foro psiquiátrico.

A toma de Tetradin como agente terapêutico deverá ser administrada somente sob cuidadosa supervisão médica. O doente deve ser avisado de que, enquanto estiver a tomar o Tetradin, a ingestão de álcool sob qualquer forma fá-lo-á sentir-se mal e poderá pôr a sua vida em perigo.

O doente deve evitar utilização de produtos que contenham álcool, tais como vinagre fermentado, elixires, xaropes, perfumes, loções para a barba e shampoos.

Tetradin não deve ser administrado durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar.

Tetradin é um medicamento que se destina apenas a adultos, pelo que o seu uso está contraindicado a jovens e a mães que estão a amamentar, pois não se conhece com rigor a eliminação do dissulfiram através do leite materno. O medicamento só deve ser usado em doentes com alterações cardiovasculares, insuficiências hepáticas ou renais, neuropatias periféricas e psicoses quando o médico achar conveniente. Nos doentes com idade avançada a dose deve ser ajustada pelo médico.

### **3.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Tetradin pode interferir com o metabolismo de vários medicamentos tais como antiepilépticos (paraldeído, fenitoína) e anticoagulantes cumarínicos, potenciando a sua acção. Pode também potenciar o efeito de todos os depressores do Sistema Nervoso Central, nomeadamente narcóticos, antidepressivos tricíclicos, metronidazol, tranquilizantes, ansiolíticos, indutores do sono e anti-histamínicos. Um efeito aditivo muito marcado refere-se à associação com anti-eméticos à base de fenotiazina e com os medicamentos antipsicóticos do grupo das butirofenonas.

Durante o tratamento com Tetradin, o doente deve evitar o contacto com brometo de etilo ou o seu vapor (usado em fumigações com insecticida e nematicida).

Alguns medicamentos, tais como as cefalosporinas injectáveis, nitrofurantoína, griseofulvina, e algumas substâncias como os solventes orgânicos, colas, tintas e gasolina com chumbo, provocam reacções de interacção com o álcool, semelhantes à que se observa na associação dissulfiram – álcool, podendo originar efeitos de intolerância aditivos.

É também recomendável que se evite o excesso de alimentos ricos em nitritos (carnes em salmoura, carnes entaladas, enchidos, presunto, fiambre, alguns queijos).

### **3.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Tetradin não deve ser administrado durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar.

#### Amamentação

Tetradin não deve ser administrado durante a amamentação.

### **3.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Se o doente for particularmente sensível, sentir tonturas ou confusão mental, não deve conduzir e/ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Quando Tetradin é administrado isoladamente, na ausência de álcool e de outros fármacos que interfiram com a sua acção, o medicamento é em geral bem tolerado.

Como efeitos secundários possíveis, tem sido descritas alterações gastrointestinais, mau gosto na boca, cefaleias, astenia, alterações da memória, tonturas e eventualmente dermatite alérgica.

Muitos destes efeitos desaparecem ao longo do tratamento ou com uma redução da dose do medicamento. Mais raramente podem surgir nevrites ópticas ou polinevrites, que desaparecem com a administração do complexo B ou quando se suspende o tratamento.

Nalguns casos, muito raros mesmo a nível mundial, pode dar-se o aparecimento de toxicidade hepática, que é normalmente, procedida por febre e icterícia.

Se algum destes efeitos tiver lugar, o médico assistente deve ser imediatamente informado.

#### Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação

benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas directamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
Fax: + 351 21 798 73 97  
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Os casos de sobredosagem ou toxicidade aguda como manifestações de uma dose muito elevada do que a aconselhada, são habitualmente de origem accidental.

Nos casos de sobredosagem podem surgir alterações gastrointestinais, náuseas e vómitos, tonturas, alterações da consciência e alucinações.

Em caso de sobredosagem é necessário hospitalização imediata e tratamento sintomático urgente.

Nos indivíduos que ingeriram álcool durante o tratamento surge uma reacção adversa dissulfiram-álcool que pode ser grave e que pode durar entre 30 minutos a algumas horas. A intensidade da reacção depende da sensibilidade individual e das concentrações do dissulfiram e do álcool no sangue. Os sintomas mais habituais são: rubor da face, cefaleias, tonturas, náuseas e vómitos, suores, dores no peito, taquicardia, hiperventilação, hipotensão e estado de confusão. Esta situação requer hospitalização imediata em que seja feito tratamento de suporte e sintomático.

### 4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 4.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: 2.13.3 Sistema nervoso central. Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central. Medicamentos para tratamento da dependência de drogas.

Código ATC: N07BB01

#### Mecanismo de ação:

O dissulfiram modifica o metabolismo intermediário do álcool, disso resultando que, quando um indivíduo ingere etanol durante o tratamento com dissulfiram, a concentração de aldeído acético no sangue, aumenta cinco a dez vezes. Este aumento provoca efeitos que são acompanhados por acentuados sinais e sintomas, conhecidos como síndrome do aldeído acético, a qual é caracterizada inicialmente passadocerca de 5 a 10 minutos, por rubor facial devido à vasodilação, provocando dor de cabeça pulsátil. Observam-se também dificuldades respiratórias, náuseas, vómitos, sudorese, polidipsia, palpitações, hipotensão, síncope ortostática, acentuada agitação, fraqueza, vertigem, visão turva e confusão mental. O rubor facial é substituído por palidez e diminuição da pressão sanguínea podendo levar ao "choque".

Quantidades tão pequenas como 7 ml de álcool, podem causar sintomas ligeiros em indivíduos sensíveis, e o efeito, uma vez desencadeado, dura entre 30 minutos (em casos ligeiros) a várias horas (em casos graves). Uma vez dissipados os sintomas, o doente apresenta cansaço e sonolência por várias horas, ao fim das quais estes efeitos desaparecem.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A maioria dos sinais e sintomas mais acentuados observados, após a ingestão concomitante de dissulfiram e álcool, são atribuídos ao aumento da concentração de acetaldeído no organismo. O acetaldeído é produzido como resultado da oxidação inicial de etanol pela enzima álcool desidrogenase (ADH) no fígado (ver Kalant, 1962). O acetaldeído não se acumula nos tecidos, porque é em seguida oxidado pela enzima aldeído desidrogenase quase tão rapidamente quanto é produzido.

Na presença de dissulfiram, a concentração de acetaldeído aumenta, uma vez que o dissulfiram parece competir com a coenzima NAD nos receptores específicos da enzima aldeído desidrogenase e desse modo reduz a velocidade de oxidação do acetaldeído. O dissulfiram também diminui acentuadamente o consumo de oxigénio, a atividade das oxidases xantínica e succínica e a atividade da enzima catalase no fígado.

Contudo, alguns aspectos da reacção dissulfiram – etanol são ainda desconhecidos. Por exemplo, a hipotensão é característica da reacção dissulfiram-etanol, enquanto a injeção de acetaldeído em animais geralmente causa hipertensão (ver Perman, 1962).

Por esta razão existe ainda alguma dúvida se o acetaldeído é exclusivamente responsável pelas manifestações clínicas da reacção dissulfiram-etanol.

## **4.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Tetradin produz hipersensibilidade ao álcool, inibindo a oxidação do acetaldeído, o principal metabolito do álcool ingerido. As concentrações de acetaldeído no sangue e no ar expirado aumentam 5 a 10 vezes.

Tetradin não é completamente absorvido por via oral. O efeito máximo é alcançado ao fim de 12 horas após a ingestão oral, possivelmente por ser lipossolúvel e se depositar inicialmente nos fluídos orgânicos.

### Biotransformação

Os metabolitos do dissulfiram incluem o ácido dietilditiocarbâmico e o seu éster metílico, dietilamina, sulfureto de carbono, e ainda sulfatos inorgânicos. Podem ainda surgir derivados do ácido glucorónico.

### Eliminação

Cerca de 20% da dose de dissulfiram absorvida é eliminada nas fezes sob forma inalterada. Até 50% pode ser eliminado pelos pulmões na forma de sulfureto de carbono, sendo os restantes metabolitos eliminados lentamente pela urina. Pode ainda encontrar-se cerca de 20% da dose de dissulfiram no organismo, uma semana após a sua ingestão oral.

O tempo de semi-vida do dissulfiram no plasma é de cerca de 7 horas, do metabolito ácido dietilditiocarbâmico é de 15 horas e do sulfureto de carbono de 9 horas.

#### **4.3 Dados de segurança pré-clínica**

A toxicidade do dissulfiram em ratos, por via oral, é de 8,6 g/kg. Apenas se observaram efeitos na fase pré-clínica a partir de níveis de exposição considerados suficientemente elevados em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para utilização clínica.

### **5. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS**

#### **6.1 Lista de excipientes:**

- Amido de milho
- Lactose pura
- Hipromelose tipo E15 PREM
- Macrogol 6000
- Talco
- Carboximetilamido sódico
- Estearato de magnésio
- Dextratos

#### **6.2 Incompatibilidades**

Metais em especial o ferro e o cobre com os quais forma complexos mais ou menos estáveis. Oxidantes enérgicos.

#### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem original, a temperatura inferior a 25<sup>o</sup> C, ao abrigo da luz.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tetradin 500mg comprimidos, encontram-se acondicionados em blisters compostos por PVC-Alumínio rígido, branco. Cada blister contém 10 comprimidos.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **6. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Caldeira & Metelo, LDA  
Estrada de Paço D´Arcos, N<sup>o</sup>88  
Cacém Park – Armazém 27  
2739-512 Agualva-Cacém  
Portugal  
Telefone: 21 476 81 20  
Fax: 21 476 81 29  
E-mail: [geral@caldeirametelo.pt](mailto:geral@caldeirametelo.pt)

### **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

APROVADO EM  
24-05-2018  
INFARMED

- TETRADIN ®, embalagem de 20 comprimidos  
Registo nº 9888107
- TETRADIN ®, embalagem de 60 comprimidos  
Registo nº 9888115

**8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

92.12.16

**9. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

05/2018