

ANTIETANOL[®]
(dissulfiram)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido
250 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

ANTIETANOL®
dissulfiram

APRESENTAÇÃO
Comprimidos 250 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO
ANTIETANOL 250 mg:
Cada comprimido contém 250 mg de dissulfiram.
Excipientes: amido de milho, carbonato de cálcio, talco, povidona k30, estearato de magnésio e amidoglicolato de sódio.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é um coadjuvante destinado ao tratamento do alcoolismo crônico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A análise de sobrevida foi aplicada em um cenário clínico avaliando a ênfase do dissulfiram no alcoolismo. Dissulfiram em combinação com atenção médica e aconselhamento foi superior a apenas atenção médica e aconselhamento isolado em 128 homens acompanhados durante 1 ano (Fuller & Williford, 1980).

O dissulfiram pode reduzir a quantidade de álcool consumido e reduzir o número de dias de consumo em pacientes aderentes com alcoolismo crônico. A aderência é aumentada por supervisão e/ou aconselhamento, e é mais alta em pessoas com relacionamentos pessoais estáveis. Dissulfiram deve ser uma ferramenta de tratamento adjuvante, ao invés de um único agente terapêutico (Brewer, 1993; Kristenson, 1992; Fuller et al, 1986; Bohme & Piltz, 1974; Baekland et al, 1971).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmica

Experiências iniciadas em fins de 1947 na Dinamarca (Copenhague), por JENS HALD e ERIK JACOBSEN, demonstraram que a ingestão de pequenas doses de dissulfiram provocam sintomas característicos devido à inibição, pela droga, de aldeído-desidrogenase, causando acúmulo de acetaldeído quando da ingestão, mesmo de pequenas quantidades de álcool. Esse acúmulo de acetaldeído provoca uma reação desagradável (reação dissulfiram/álcool) caracterizada por sensação de calor na face, seguida por um rubor intenso, principalmente no rosto (mas que se estende, em alguns casos, ao pescoço e parte superior do tronco e braços, ou mesmo ao abdômen), latejamento, cefaléia, náuseas, vômitos, fraqueza, dor no peito, dispnéia, taquicardia, palpitações, confusão mental, hipotensão e eventualmente choque.

O dissulfiram é um inibidor de várias enzimas. A inibição da acetaldeído desidrogenase causa um aumento na concentração de acetaldéido, um metabólito do álcool etílico que tem uma série de manifestações desagradáveis: rubor congestivo na face, náusea, vômito, sensação de mal-estar, taquicardia e hipotensão. Estes efeitos tornam qualquer consumo de álcool subsequente à ingestão do medicamento extremamente desagradável.

Reações graves podem ocorrer, tais como: depressão respiratória, colapso cardiovascular, arritmias, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva aguda, inconsciência, convulsão e morte.

ANTIETANOL é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e lentamente eliminado.

Por vezes, uma ou duas semanas após a última dose desse medicamento, a ingestão de álcool pode produzir sintomas desagradáveis. Quanto maior for o tempo de tratamento com ANTIETANOL, mais sensível torna-se o paciente ao álcool.

ANTIETANOL é muito pouco tóxico: a dose letal em animais de experimentação é de 3 g para cada quilo de peso; mas as doses terapêuticas são infinitamente menores.

Propriedades farmacocinética

Após a ingestão oral, a absorção de dissulfiram é rápida, porém incompleta em 70 a 90%. O dissulfiram é rapidamente metabolizado, sendo reduzido a dietil-ditiocarbamato que é eliminado na forma de glucurono-conjugado ou convertido a dietilamina e sulfeto de carbono, alguns dos quais (entre 4 a 53%) é eliminado pelos pulmões.

O pico do efeito terapêutico ocorre 12 horas após a ingestão oral e pode persistir por 10 a 14 dias após o término do tratamento.

Acumula-se no tecido adiposo (com alta concentração no fígado, rins e músculos).

É excretado pela urina, sendo 80% lentamente eliminados durante vários dias (até uma semana).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes que ingeriram nas últimas 24 horas álcool ou preparados contendo álcool, paraldeído e metronidazol, para os que possuem moléstia miocardia grave ou oclusão coronária e psicoses exógenas.

Este medicamento é contraindicado aos indivíduos com hipersensibilidade ao dissulfiram ou outros tiuranos e a qualquer componente da fórmula.

Embora não sendo tóxico, ANTIETANOL é contraindicado a pessoas portadoras de diabetes *mellitus*, epilepsia, desordens neuropsiquiátricas, tirotóxicoses, nefrites agudas e crônicas, cirrose ou insuficiência hepática, disfunção das coronárias, insuficiência cardíaca, dependência de drogas, pacientes tomando fenitoína, varfarina, isoniazida ou nitritos.

ANTIETANOL somente poderá ser administrado a pacientes em estado de intoxicação alcoólica, com total conhecimento dos mesmos. O médico deverá informar o paciente a respeito da reação dissulfiram/álcool, orientando-o contra o uso indiscriminado de álcool durante o tratamento e de suas possíveis consequências; inclusive deve ser alertado quanto ao uso de preparados alcoólicos, molhos e temperos, vinagres e outros incrementos alimentícios, como também loções após barba ou outros preparados de higiene contendo álcool. Deve ser também alertado desses possíveis efeitos mesmo após 14 dias do uso do medicamento.

ESTE MEDICAMENTO SÓ DEVE SER UTILIZADO COM O PRÉVIO CONHECIMENTO DO PACIENTE E ADEQUADA ORIENTAÇÃO MÉDICA.

A intensidade da reação dissulfiram/álcool é variável de indivíduo para indivíduo, proporcionalmente às quantidades de ANTIETANOL e álcool ingeridas. Reações leves podem ocorrer em indivíduos sensíveis que apresentam pequenas concentrações sanguíneas de álcool entre 5 e 10 mg por 100 mL. Os sintomas são mais intensos a 50 mg de álcool por 100 mL e a inconsciência é ocasionada frequentemente de 125 mg a 150 mg por 100 mL. A duração das reações varia entre 30 e 60 minutos, ou até mesmo horas, em casos mais graves de acordo com a eliminação do álcool.

Este medicamento é contraindicado a mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. O dissulfiram é contraindicado em mulheres grávidas devido a falta de informações clínicas referente à administração de dissulfiram durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

A segurança deste medicamento durante a lactação não foi estabelecida.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados devem ser tomados quando da administração de ANTIETANOL a pacientes com história pregressa de dermatite de contato por borracha.

Pacientes alcoólatras podem apresentar dependência a narcóticos e sedativos. Barbitúricos podem ser administrados, com cuidado, concomitantemente com ANTIETANOL, sem efeitos colaterais.

A função hepática deverá ser controlada durante o tratamento, bem como a crase sanguínea.

Toxicidade hepática severa, resultando, às vezes, em transplante do fígado ou morte, tem sido reportada com o uso do dissulfiram. Devem ser realizados testes da função hepática (incluindo transaminases) antes do início do tratamento com dissulfiram, e periodicamente, pelo menos mensalmente, em particular, durante os 3 primeiros meses. Caso os valores das transaminases estejam 3 vezes acima do limite máximo normal, o dissulfiram deve ser imediatamente e definitivamente descontinuado. Os pacientes devem ser cautelosamente monitorados até a normalização dos testes de função hepática.

Os pacientes devem ser instruídos a reportarem imediatamente ao médico os sinais, como astenia, anorexia, náusea, vômito, dor abdominal ou icterícia. Investigações, incluindo exame clínico e avaliação biológica da função hepática, devem ser realizados imediatamente.

O dibrometo de etileno e seus vapores podem apresentar interação com dissulfiram, que levou, em ratos, a alta incidência de tumores e mortalidade. Esta correlação não foi demonstrada em seres humanos.

Os pacientes devem ser informados sobre o risco do efeito antabuse (vide “6. Interações medicamentosas”).

Populações especiais

Pacientes Idosos

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal ou hipotireoidismo

O dissulfiram deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hipotireoidismo devido à possibilidade de uma reação acidental de dissulfiram e álcool (vide “9. Reações Adversas”).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A atenção deve estar estabelecida, em particular à motoristas e operadores de máquinas, ao risco de sonolência associada ao uso deste medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ingestão de dissulfiram concomitante a nitratos, em ratos, demonstrou o aparecimento de tumores no estômago destes animais; isto não ocorreu quando da administração exclusiva de dissulfiram. Esta correlação ainda não foi demonstrada no homem.

Há possibilidade de interação com drogas que interferem com a regulação da pressão arterial (alfa e betabloqueadores), vasodilatadores, drogas que atuam sobre o Sistema Nervoso Central (dopamina e norepinefrina), drogas inibidoras de algumas enzimas (inibidoras da MAO), anestésicos gerais e tabaco.

Associações contraindicadas

- Álcool: efeito antabuse (rubor, eritema, náusea, vômito, hipotensão, taquicardia, mal-estar e reações mais graves – vide “9. Reações Adversas”). O paciente deve evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool.

Associações desaconselhadas

- Isoniazida: problemas de comportamento e coordenação;
 - Nitro-5-imidazoles (metronidazol, ornidazol, secnidazol, tinidazol): delírio agudo, estado de confusão;
 - Fenitoína: aumento rápido e significativo do nível plasmático da fenitoína, causando um aumento no risco de toxicidade por fenitoína (dissulfiram inibe o metabolismo da fenitoína);
 Caso a associação não possa ser evitada, deve-se realizar acompanhamento clínico e monitoramento do nível plasmático de fenitoína durante e após tratamento com dissulfiram.

- Medicamentos hepatotóxicos: administração concomitante com dissulfiram deve ser evitada devido à possibilidade de lesão hepática (vide 5. “Advertências e Precauções”);

Associações que requerem precauções

- Varfarina (e por extrapolação de outros anticoagulantes orais): aumento do efeito anticoagulante e risco hemorrágico (redução do colapso hepático da varfarina). Acompanhamento rigoroso do índice de tempo de protrombina ou do índice de normalização internacional (*INR*) e ajuste de dose devido ao início ou término do dissulfiram.
- Teofilina: o dissulfiram diminui o metabolismo da teofilina. Consequentemente, a dosagem de teofilina deve ser ajustada (redução da dosagem) dependendo dos sinais clínicos e níveis plasmáticos;
- Benzodiazepinas: o dissulfiram pode potencializar o efeito sedativo das benzodiazepinas pela inibição de seu metabolismo oxidativo (especialmente por clordiazepóxido e diazepam). A dose de benzodiazepina deve ser ajustada em relação aos sinais clínicos;
- Antidepressivos tricíclicos: potencialização do efeito antabuse.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ANTIETANOL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15-30°C).

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimido redondo branco a branco acinzentado, de faces levemente convexas com sulco central e sem gravação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

A administração de ANTIETANOL deve ser precedida de um período de pelo menos 12 horas de abstenção total do álcool, de preferência pela manhã.

Administrar numa primeira fase um máximo de 500 mg do medicamento (2 comprimidos), em dose única, por uma a duas semanas.

Na fase de manutenção a dose é de 250 mg diários (1 comprimido), podendo variar entre 125 mg e 500 mg, mas nunca ultrapassando 500 mg por dia.

Ocasionalmente, pacientes submetidos a uma dosagem de manutenção adequada apresentam-se aparentemente aptos para ingerir bebidas alcoólicas sem nenhuma sintomatologia. Até que os pacientes adquiram confiança no uso diário da droga, empregada preferivelmente dissolvida em algum líquido, não podemos concluir que ANTIETANOL é ineficaz.

O tratamento deve ser continuado até que se verifique a recuperação social e autocontrole do paciente. Dependendo do caso, a manutenção da terapia pode se estender por meses até mesmo por anos.

Não há estudos dos efeitos de ANTIETANOL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Neurite óptica, neurite periférica e polineurite podem ocorrer após a administração de ANTIETANOL. Eventuais erupções da pele que podem prontamente ser controladas com a administração de anti-histamínicos. Sonolência passageira, fadiga, impotência, dor de cabeça, erupções em forma de acne, dermatites alérgicas poderão ocorrer, em números reduzidos de pacientes, durante a primeira e a segunda semana de tratamento. Esses sintomas geralmente desaparecem espontaneamente com a continuação do tratamento ou com a redução da dosagem. Reações psicóticas podem ocorrer, mas, na maioria das vezes, são relacionadas à interação com drogas. Perdas da libido, gosto metálico na boca, também podem ocorrer.

Alterações neuropsiquiátricas, tais como: psicoses, depressões, manias, perda de memória, irritação, disfunção cerebelar, convulsões, síndromes extrapiramidais. Outras reações descritas foram: aumento da colesterolemia, hepatotoxicidade, possível trombocitopenia, possível poliartrite nodosa, mialgias e artrites.

Devido ao dissulfiram:

Problemas gastrintestinais

- Gosto metálico na boca;
- Odor desagradável em pacientes com colostomias (devido ao sulfeto de carbono).

Problemas hepatobiliares

- Falência hepática, hepatite fulminante, hepatite (principalmente citolítica) (vide 5. “Advertências e Precauções”)

Problemas no Sistema Nervoso Central (SNC)

- Polineurite dos membros inferiores, neurite óptica;
- Convulsão;
- Distúrbios neuropsiquiátricos, perda de memória, confusão, astenia;
- Dor de cabeça, sonolência.

Problemas da pele e tecido subcutâneo

- Alergias cutâneas, possivelmente acompanhadas por sensibilidade passageira com borracha vulcanizada.

Devido à associação de dissulfiram com álcool etílico

- Rubor, eritema, náusea, vômito, hipotensão, taquicardia, mal-estar;
- Foram reportadas reações mais graves: casos de depressão respiratória, colapso cardiovascular, problemas rítmicos ou de angina aguda e, às vezes, infarto fatal do miocárdio, bem como problemas neurológicos: edema cerebral, hemorragia meníngea, convulsões.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Há probabilidade de intoxicação aguda com 5 g no adulto e 2 g na criança. Intoxicação subaguda pode ocorrer com 1,5 a 3 g/dia por várias semanas. Os sintomas são: sonolência, náuseas, vômitos, comportamento psicótico, paralisia ascendente flácida, coma.

É possível a ocorrência de um dano intelectual permanente.

Ingestão somente de dissulfiram pode produzir vários tipos de problemas no Sistema Nervoso Central, como sintomas extrapiramidais, convulsões, problemas de falta de consciência, incluindo coma, confusão, encefalopatia.

Doses excessivas de dissulfiram podem ocasionar reações graves, quando então deve ser instituído tratamento de choque com medicação para pressão arterial. Outras recomendações incluem: oxigênio, mistura carbogênica (95% de oxigênio e 5% de gás carbônico), vitamina C em dose maciça (1 g) intravenosamente e sulfato de epinefrina. Anti-histamínicos também devem ser usados intravenosamente. Em pacientes digitalizados, caso apresentem hipopotassemia, os níveis de potássio devem ser monitorados.

Reações intensas podem ser atenuadas com a aplicação de hipossulfito de magnésio ou de sódio, por via intravenosa.

A associação de dissulfiram com etanol (geralmente com a intenção de suicídio) pode produzir coma ou síndrome confusional e colapso cardiovascular, ocasionalmente com complicações neurológicas.

Tratamento

O tratamento é sintomático.

O tratamento é feito através de eméticos, lavagem gástrica e administração de drogas sintomáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.0229

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB200614

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0497673/14-8	(10458) Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0497673/14-8	(10458) Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? – Interações Medicamentosas / 6. Interações Medicamentosas Dizeres Legais	VP/VPS	250 MG COM CT 2 BL AL PLAS LAR X 10
25/09/2014		(10451) Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014		(10451) Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	3. Quando não devo usar este medicamento? / 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento – Advertências e Precauções / 5. Advertências e Precauções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento – Interações Medicamentosas / 6. Interações Medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações Adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? / 10. Superdose	VP/VPS	250 MG COM CT 2 BL AL PLAS LAR X 10