



Benalet[®]

Johnson & Johnson INDUSTRIAL Ltda

pastilhas

5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de sódio



BENALET®

cloridrato de difenidramina, cloreto de amônio e citrato de sódio

APRESENTAÇÕES

Pastilhas em embalagens com 12 e 52 nos sabores mel-limão, framboesa e menta, contendo 5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de sódio por pastilha.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada pastilha contém 5 mg de cloridrato de difenidramina (equivalente a 4,375 mg de difenidramina), 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de sódio.

Excipientes (sabor mel-limão): ácido cítrico, aroma artificial de mel, base para bala açúcar granulado/glicose líquida (70:30), ciclamato de sódio, corante amarelo FD&C nº 5, corante amarelo FD&C nº 6, glicirrizinato monoamônico, mentol, óleo de limão siciliano, sacarina sódica di-hidratada, e talco.

Excipientes (sabor framboesa): ácido cítrico, aroma artificial de framboesa, base para bala açúcar granulado/glicose líquida (70:30), ciclamato de sódio, corante caramelo, corante vermelho FD&C nº 3, glicirrizinato monoamônico, mentol, sacarina sódica di-hidratada e talco.

Excipientes (sabor menta): ácido cítrico, aroma de menta, base para bala açúcar granulado/glicose líquida (70:30), ciclamato de sódio, corante amarelo FD&C nº 5, corante azul FD&C nº 1, essência de limão, glicirrizinato monoamônico, mentol, sacarina sódica di-hidratada e talco.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como auxiliar no tratamento de sintomas, tais como tosse, irritação da garganta e faringite, provocados por complicações das vias aéreas superiores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de cloridrato de difenidramina foi comprovada por Bickerman¹ que comparou uma dose de 50 mg de difenidramina e 15 mg de codeína em um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado envolvendo 9 voluntários sadios. A tosse foi induzida por inalação de ácido cítrico concentrado e após 5 inalações foi determinada a frequência e intensidade basal. Após a administração dos medicamentos a medida de frequência e intensidade da tosse foi realizada de hora em hora e comparada com o valor basal. A difenidramina mostrou significativa atividade antitussígena ($p < 0.05$) por até 3 horas após administração. O resultado obtido é semelhante ao de 15 mg de codeína. Rodgers² conduziu um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado com 10 voluntários saudáveis. Comprovou-se que o cloridrato de difenidramina produz um efeito antitussígeno de mesma ordem que a codeína, constituindo definitiva evidência de eficácia.

Packman *et al*³ em um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado com 20 voluntários saudáveis, com indução de tosse por inalação de ácido cítrico, detectou que a atividade antitussígena de cloridrato de difenidramina resulta da ação anestésica local do mesmo ou de níveis mais baixo que aquelas requeridas para produzir um efeito anti-histamínico.

Lilienfield *et al*⁴ e Summers⁵ conduziram estudos duplo-cego, cruzado, placebo-controlado para avaliar o efeito antitussígeno de cloridrato de difenidramina em tosse crônica relacionada com bronquite. A dose de 25 mg de cloridrato de difenidramina ou placebo foi administrada a cada 4 horas. A análise estatística dos resultados indicou que a frequência da tosse foi significativamente diminuída ($p < 0.05$) nos dois estudos.

Tebrock⁶ publicou os resultados obtidos em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por veículo inerte com 472 pacientes com resfriado comum. O cloridrato de difenidramina foi administrado 4 vezes ao dia por 3 dias. Diariamente os pacientes foram avaliados com relação à alteração na severidade da tosse. Após o Dia 1, 33,1% dos pacientes com tosse seca reportaram melhora (tosse havia passado ou melhorado) comparados com 23,9% dos pacientes que tomaram apenas o veículo inerte. As respostas em ambos os grupos no dia subsequente foram comparáveis, 10,1% no grupo de cloridrato de difenidramina e 8,3% no grupo de veículo inerte reportaram que a tosse havia passado no final do Dia 2, e 30,4% e 29,8% respectivamente havia passado no final do Dia 3. Melhora geral da tosse, independente do tipo, no Dia 1 foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo de cloridrato de difenidramina que no grupo de veículo inerte. No grupo de cloridrato de difenidramina, 32,4% melhoraram no final do Dia 1 comparado com 23,2% no grupo de veículo inerte. No entanto, a melhora na condição da tosse foi mais frequente no grupo de cloridrato de difenidramina nos dias subsequentes (dia 2, 73,8% comparado com 66,0%; Dia 3, 85,6% comparado com 84,6%), porém essas diferenças não foram estatisticamente significantes.

Referência bibliográfica

1. Bickerman HA. Evaluation of the antitussive activity of CI-184, CI-265 and CI-260 using citric acid aerosols to induce cough in healthy human subjects. Data on file, Parke Davis Research Laboratories, DOC Ref 217, 1960.
2. Rodgers JM. Evaluation of the antitussive activity of 4 liquid preparations employing citric acid challenge to elicit cough in healthy subjects. Data on file, Parke Davis Research Laboratories, PR 794-1, 1973.
3. Packman EW, Ciccone PE, Wilson J, Masurat T. Antitussive effects of diphenhydramine on the citric acid aerosol-induced cough response in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 29:218-222; 1991.
4. Lillienfield LS, Rose JC, Princiotto JV. Antitussive activity of diphenhydramine in chronic cough. *Clin Pharm Ther.* 19:421-425; 1976.
5. Summers WR. A study of the antitussive effect of diphenhydramine hydrochloride (Benadryl) in patients with chronic cough. *Data on file, Parke Davis Research Laboratories, PR 184-36;* 1974.
6. Tebrock H. A multicenter study of the antitussive efficacy of Benylin Expectorant in the common cold. *Parke Davis Research Laboratories.* PR266-317; 1973.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

BENALET® contém cloridrato de difenidramina, um potente anti-histamínico do tipo H₁ que, por meio do bloqueio dos receptores histaminérgicos diminui a sensação de irritação da orofaringe, que ocorre devido à estimulação de terminais nervosos, inibindo o reflexo da tosse e aliviando o processo inflamatório local. Atua também diminuindo a permeabilidade vascular, melhorando a congestão nasal e brônquica.

O citrato de sódio e o cloreto de amônio atuam como expectorantes, fluidificando as secreções, auxiliando na permeabilidade das vias aéreas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o cloridrato de difenidramina é bastante solúvel em água e é rapidamente absorvido, apresentando pico plasmático entre 1 e 4 horas após administração de dose única. A biodisponibilidade do cloridrato de difenidramina varia de 42 a 72%.

Distribuição: a difenidramina é amplamente distribuída no organismo, incluindo o sistema nervoso central. O volume de distribuição varia entre 3,3 a 6,8 L/kg. Atravessa a placenta e também é detectada no leite materno. É altamente ligada às proteínas (85-98%).

Metabolismo: a metabolização da difenidramina é rápida e aparentemente completa. Após administração oral, apresenta significativo metabolismo de primeira-passagem no fígado. A difenidramina parece ser principalmente metabolizada em ácido difenilmetoxiacético, que posteriormente sofre conjugação. A difenidramina também sofre desalquilação para as formas derivadas de N-desmetil e N,N didesmetil.

Eliminação: a meia-vida plasmática da difenidramina varia entre 3 e 15 horas, após administração oral. O *clearance* plasmático da difenidramina varia entre 600 e 1300 mL/min. A difenidramina e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. Menos de 1% da dose é excretada na urina na forma inalterada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BENALET® é contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a qualquer componente de sua fórmula ou a outros anti-histamínicos; deficiência da função hepática ou renal; glaucoma de ângulo agudo; hipertrofia prostática com formação de urina residual; epilepsia; síndrome de QT longo congênita; bradicardia; hipomagnesemia; hipocalemia; feocromocitoma; arritmias cardíacas; ataque asmático agudo e diabetes.
- durante a lactação, pois o cloridrato de difenidramina é excretado no leite materno e devido ao potencial de ocorrência de reações adversas em lactentes, principalmente recém-nascidos e prematuros;
- uso concomitante com tranquilizantes, sedativos hipnóticos, outros fármacos anticolinérgicos e/ou inibidores da monoaminoxidase (MAO);
- em situações que exijam grande atenção mental, como a condução de veículos ou a operação de máquinas pesadas.

Este medicamento é contraindicado para uso por diabéticos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, edema periférico e insuficiência renal crônica, podem apresentar descompensação do quadro clínico por ingestão de citrato de sódio.



BENALET® deverá ser utilizado com precaução por pacientes com insuficiência hepática e renal, pois poderá induzir sedação indesejável e/ou provocar retenção urinária.

A difenidramina pode interferir em testes cutâneos para alergia.

Deve-se evitar o consumo de álcool durante o uso de BENALET®.

Gravidez: A segurança para o uso durante a gravidez não foi estabelecida. BENALET® deve ser utilizado apenas quando o benefício superar o risco potencial para o feto. Não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez, pois a difenidramina atravessa a placenta. Recém nascidos e bebês prematuros podem ter reações graves como, por exemplo, convulsões.

BENALET® pertence à Categoria C de Risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, uma vez que não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

BENALET® sabor menta e mel-limão contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FD&C nº 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de BENALET® com:

- outros antitussígenos como a codeína;
- outros produtos contendo cloridrato de difenidramina, incluindo os de aplicação tópica;
- álcool ou inibidores da MAO (ex.: selegilina, moclobemida), pois o uso concomitante de cloridrato de difenidramina e inibidores da MAO pode levar a queda de pressão sanguínea e pode interferir no sistema nervoso central e na função respiratória;
- outros medicamentos depressores do SNC como hipnóticos (ex.: alprazolam, fenobarbital), analgésicos opiáceos (ex.: codeína, morfina) e álcool, pois pode levar a uma potencialização imprevisível dos efeitos de ambos os medicamentos;
- fármacos que possam prolongar o intervalo QT no ECG, como antiarrítmicos de classe Ia (ex.: disopiramina) e classe III (ex.: amiodarona, sotalol).

As propriedades anticolinérgicas do cloridrato de difenidramina podem ser potencializadas por outras substâncias anticolinérgicas como atropina, biperideno, antidepressivos tricíclicos (ex.: imipramina, amitriptilina) ou inibidores da MAO, podendo resultar em paralisia intestinal com risco de vida, retenção urinária ou elevação aguda da pressão intraocular.

BENALET® pode gerar um resultado falso negativo nos testes de alergia e por isso deve ser descontinuado pelo menos 72 horas antes do teste.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BENALET® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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.

BENALET® menta: pastilha retangular verde.

BENALET® framboesa: pastilha retangular vermelha.

BENALET® mel-limão: pastilha retangular amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral.

Adultos e crianças acima de 12 anos: dissolver lentamente uma pastilha na boca quando necessário, sem exceder o máximo de 2 pastilhas por hora. A dose máxima diária é de 8 pastilhas.

Uso em idosos: Pode ser necessária a redução da dose nestes pacientes, pois os anti-histamínicos comumente causam tonturas, sedação excessiva, síncope, estado tóxico confuso e hipotensão em pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

BENALET® é geralmente bem tolerado. As reações adversas apresentadas principalmente em pacientes hipersensíveis são, por ordem de frequência: sonolência, vertigens, secura na boca, náuseas, vômitos, sedação,



diminuição da secreção do muco, constipação e retenção urinária.

No acompanhamento pós-comercialização do produto foram recebidas nove notificações espontâneas de casos confirmados medicamente. Nesses nove casos foram reportados 23 eventos adversos, sendo um deles considerado sério, pois envolveu reação alérgica grave, e os demais considerados não-sérios.

A maioria dos eventos adversos ocorridos está relacionada a distúrbios do sistema nervoso, sendo que a metade é esperada e os inesperados não são considerados sinal ou tendência de alerta.

No caso considerado sério não houve fatalidade.

Durante a análise dos casos sobre o uso de BENALET® em população idosa nenhuma preocupação significativa foi identificada.

Não houve relatos de eventos por exposição do feto ou durante a amamentação de lactentes expostos ao uso do medicamento pela mãe.

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

Dados de vigilância pós-comercialização de um período de 5 anos não mostraram a ocorrência de superdose com uso de BENALET®. Dados da literatura envolvendo superdose ocorrida com uso de outros medicamentos contendo difenidramina apresentam eventos como sedação leve, tontura, coordenação alterada, efeitos anticolinérgicos leves como ocorrências comuns no caso de superdose. Os procedimentos sugeridos para minimizar os efeitos da superdose incluem a administração de carvão ativado após a ingestão de grande quantidade se o paciente estiver apto a manter função respiratória; considerar lavagem gástrica se a ingestão for recente (mais de 1g). Priorizar manutenção da função respiratória.

Em casos acidentais de superdose, recomenda-se seguir os procedimentos usuais: lavagem gástrica, suporte hidroeletrólítico e observação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.5721.0012

Farmacêutica Responsável: Patricia Meneguello da Silva Carvalho - CRF – SP nº 30.538

Fabricado e Embalado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

São José dos Campos - SP

Indústria Brasileira

Registrado por:

Johnson & Johnson INDUSTRIAL Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP

CNPJ: 59.748.988/0001-14

Serviços ao Consumidor

0800 728 6767

www.jnjbrasil.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Histórico da Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação da petição	Itens de Bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
31/01/2014	0077508148	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	DIZERES LEGAIS	VP	Pastilhas em embalagens com 12 e 52 nos sabores mel limão, framboesa e menta, contendo 5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de sódio por pastilha.
26/03/2014	-	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Foi removida a pergunta 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? , uma vez que essa não se aplica a esse medicamento e por uma falha, havia sido incluída na versão submetida	VP	Pastilhas em embalagens com 12 e 52 nos sabores mel limão, framboesa e menta, contendo 5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de cittrato de sódio por pastilha.