

**Difenidrin[®]
(cloridrato de difenidramina)**

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**Solução injetável
50 mg/mL – ampola de 1 mL**

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

DIFENIDRIN®

cloridrato de difenidramina

APRESENTAÇÃO:

Solução injetável de:

- 50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL

USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO:

DIFENIDRIN® 50 mg/mL

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de difenidramina 50 mg

Veículo estéril q.s.p. 1 mL

(veículo estéril: hidróxido de sódio, água para injetáveis)

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIFENIDRIN® é um anti-histamínico H₁, de primeira geração, manifestando atividade anticolinérgica, indicado para melhorar as reações alérgicas ao sangue ou plasma, em anafilaxia, como adjunto da epinefrina.

É indicado na prevenção de reações anafilactoides ou alérgicas durante cirurgia em pacientes alérgicos.

Tem sido usado na forma de solução injetável para o controle de sintomas agudos e para outras condições alérgicas não complicadas quando a terapia oral está impossibilitada ou é contraindicada.

Esta forma é também usada no tratamento de náuseas, no tratamento de vertigem, náusea ou vômito da cinetose.

Indicado para a síndrome de Parkinson quando tratamento oral é impossível ou contraindicado, como nos seguintes casos: em idosos que não toleram substâncias mais potentes, em casos leves em grupos de outra idade e em casos de parkinsonismo em combinação com agentes anticolinérgicos de ação central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os anti-histamínicos são considerados terapia de suporte no caso de reações anafiláticas, sendo úteis para o controle de manifestações cutâneas e cardiovasculares. Utiliza-se a difenidramina, um anti-histamínico H1 de primeira geração, utilizado tanto para tratamento das reações alérgicas em caso de anafilaxia, quanto profilaticamente, 1 hora antes da administração de material radiográfico contrastado para exame radiográfico em caráter emergencial^{1,2}.

Difenidramina é utilizada em profilaxia nas reações anafiláticas e anafilactoides desencadeadas por anestésicos, procedimento radiológico e quimioterapia³.

A difenidramina é utilizada na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório⁴.

A combinação de difenidramina com outros fármacos mostrou-se altamente eficaz na prevenção de náuseas e vômitos na quimioterapia com cisplatina⁵.

Difenidramina mostrou-se eficaz na redução de tremores essenciais para pacientes com doença de Parkinson (DP) e em casos de parkinsonismo em combinação com agentes anticolinérgicos de ação central⁶.

Referências:

¹ Scharman E.J., Erdman A.R., Wax P.M., Chyka P.A., et al. **PRACTICE GUIDELINE. Diphenhydramine and Dimenhydrinate Poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management.** Clinical Toxicology, 2006; 44:205–223.

² Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF and Lang DM. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. J Allergy Clin Immunol 2010;126:477-80.

³ Maddox T.G. **Adverse Reactions to Contrast Material: Recognition, Prevention, and Treatment.** American Family Physician, 2002; 66(7): 1229-1234; Raut C.P. et al. **Incidence of Anaphylactoid Reactions to Isosulfan Blue Dye during Breast Carcinoma Lymphatic Mapping in Patients Treated with Preoperative Prophylaxis.** Cancer Society, 2005; 104(4): 692-699.

⁴ Voigt M, Fröhlich CW, Waschke KF, Lenz C, Göbel U, Kerger H. **Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in elective breast surgery.** J Clin Anesth. 2011 Sep; 23(6):461-8;

⁵ Sridhar K.S., Donnelly E. **Combination antiemetics for cisplatin chemotherapy.** Cancer. 1988 Apr 15;61(8):1508-17; Kovac A.L. **Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting.** Drugs. 2000 Feb;59(2):213-43.

⁶ Gonzalez F. **Diphenhydramine may be useful as a palliative treatment for patients dying with Parkinson's disease and tremors: a case report and discussion.** Am J Hosp Palliat Care. 2009 Dec-2010 Jan; 26(6):474-5. Epub 2009 Aug 21.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de difenidramina é um anti-histamínico H1, de primeira geração, com efeitos colaterais anticolinérgicos e sedativos. Os anti-histamínicos parecem competir com a histamina pelos locais do receptor H1 sobre as células efetoras. Assim impedem, mas não revertem, as respostas mediadas só pela histamina. O mecanismo pelo qual alguns anti-histamínicos exercem seus efeitos antieméticos, anticonvulsivos e antivertiginosos não está devidamente esclarecido. Os referidos efeitos talvez se devam às ações anticolinérgicas centrais destes fármacos. O efeito antidiáleptico do **DIFENIDRIN®** no parkinsonismo parece ser consequência da inibição central das ações da acetilcolina. Na forma de solução injetável, ocorre rápido início de ação. O cloridrato de difenidramina é amplamente distribuído pelo corpo, incluindo o SNC. Uma porção da droga é excretada inalterada na urina, enquanto o restante é metabolizado pelo fígado. Por sua vez, por via oral, após a administração do **DIFENIDRIN®**, a concentração sérica máxima é atingida em 1 a 2 horas. A eliminação é principalmente urinária. Recuperam-se 5 a 15% da droga sob a forma inalterada de 50 a 65% sob a forma de metabólitos conjugados. A meia-vida plasmática é de cerca de 6 horas. A duração da ação é de 4-6 horas. Ocorre excreção de difenidramina através do leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por recém-nascidos ou prematuros e durante a lactação.

Nos casos de hipersensibilidade ao cloridrato de difenidramina e outros anti-histamínicos de estrutura química similar.

Também é contraindicado em: asma aguda, obstrução do colo da bexiga, hiperplasia prostática sintomática, insuficiência hepática, predisposição à retenção urinária, predisposição ao glaucoma de ângulo estreito, úlcera péptica estenosante, obstrução piloroduodenal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido ao risco de necrose local, o produto não deve ser usado como anestésico local.

O cloridrato de difenidramina tem ação similar à da atropina e portanto, deve ser usado com cuidado em pacientes com história de asma brônquica, pressão intra-ocular aumentada, hipertireoidismo, doença cardiovascular ou hipertensão.

Deve-se dar especial atenção para não se dirigir veículos nem operar máquinas e também não ingerir bebidas alcoólicas, pois intensificam o efeito depressor, assim como, não ingerir outros depressores do SNC como os hipnóticos, sedativos, tranquilizantes.

Não deve ser usado em lactantes, porque pequenas quantidades são excretadas no leite materno e podem provocar excitação ou irritabilidade nos lactentes.

Somente deve ser usado durante a gravidez após a avaliação da relação risco-benefício.

Os inibidores da MAO prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos provocando secura da boca e das vias respiratórias.

Risco na gravidez – Categoria B: Cloridrato de difenidramina deve ser administrado durante a gravidez somente quando os benefícios da terapia superam os riscos potenciais para o feto e seu uso deve ser limitado a curto prazo. Administrar somente sob a prescrição de um profissional de saúde.

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

Efeitos teratogênicos não foram observados em estudos com animais.

Cloridrato de difenidramina atravessa a placenta humana. Sinais de toxicidade e sintomas de abstinência foram relatados em lactantes após altas doses. Durante a gravidez, o cloridrato de difenidramina não é considerado o anti-histamínico de escolha para o tratamento da rinite alérgica ou náuseas e vômitos.

Pacientes idosos: Os idosos são mais suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos das drogas uma vez que há um declínio da atividade colinérgica endógena que ocorre com a idade.

Usar com cautela em idosos, pois podem apresentar maior risco de vertigens, sedação excessiva, síncope, estados confusionais tóxicos e hipotensão. A redução da dosagem pode ser necessária.

Uso em pacientes pediátricos: em pacientes pediátricos, especialmente, anti-histamínicos em superdose podem causar alucinações, convulsões ou morte. Como nos adultos, os anti-histamínicos podem diminuir estado de alerta mental em pacientes pediátricos. No paciente pediátrico jovem, particularmente, anti-histamínicos podem produzir excitação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de difenidramina tem efeitos aditivos quando usa-se concomitantemente o álcool ou depressores do SNC como hipnóticos, sedativos, tranquilizantes.

Os inibidores da MAO prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos (como a secura) dos anti-histamínicos.

Os anti-histamínicos podem aumentar o efeito arritmogênico de agentes psicóticos (fenotiazinas): acetofenazina, clorpromazina, mesoridazina, flufenazina, promazina, prometazina.

Os inibidores (Moderados) da CYP2D6 como a difenidramina podem diminuir o metabolismo de substratos da CYP2D6 como: amitriptilina, cíptopril, tamoxifeno, betaxolol.

Os inibidores (Moderados) da CYP2D6 como a difenidramina podem diminuir o efeito terapêutico de substratos da CYP2D6 como: codeína, tramadol, oxicodona.

Etanol: evite o consumo de álcool, pois pode aumentar a depressão do SNC.

Ervas: evite valeriana, erva de S. João, kava kava, gotu kola, pois podem aumentar a depressão do SNC.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegida da luz. O produto não deve ser congelado.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida e praticamente isenta de partículas, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente.

Uso Pediátrico acima de 2 anos: Em crianças a dose deve ser de 5 mg/kg/24 horas em 3 ou 4 doses divididas e administradas por via IV a uma taxa geralmente não superior a 25mg/min ou IM profunda.

Não deve ser usado em recém-nascidos ou crianças prematuras.

Uso Adulto: Para adultos a dose deve ser de 10 a 50 mg via IV a uma taxa geralmente não superior a 25mg/min ou IM profunda ou até 100 mg, se necessário.

A dose máxima diária é de 400 mg.

Pacientes Idosos: Os idosos são mais suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos das drogas uma vez que há um declínio da atividade colinérgica endógena que ocorre com a idade. Iniciar com doses menores às recomendadas para adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Geral: urticária, erupção cutânea (rash), choque anafilático, fotossensibilidade, transpiração excessiva, calafrios, secura da boca, nariz e garganta.

Cardiovascular: hipotensão, dor de cabeça, palpitações, taquicardia, extra sístoles.

Hematológico: anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose.

Neurológico: sedação, sonolência, tonturas, alteração na coordenação, fadiga, confusão, agitação, excitação, nervosismo, tremores, irritabilidade, insônia, euforia, parestesia, visão turva, diplopia, vertigem, zumbidos, labirintite aguda, neurite, convulsões.

Gastrintestinal: Desconforto epigástrico, anorexia, náuseas, vômitos, diarréia, constipação.

Geniturinário: frequência urinária, micção difícil, retenção urinária, menstruação precoce.

Respiratório: espessamento das secreções brônquicas, sensação de aperto no peito ou garganta, chiado no peito e congestão nasal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As reações de superdosagem com anti-histamínicos podem variar desde manifestações de depressão do SNC até a excitação. Em crianças os sinais dominantes são: excitação com agitação, alucinações, ataxia, incoordenação, atetose e convulsões. As convulsões ocorrem de forma intermitente, com tremores e movimentos atetósicos podem ser precursores. Sinais como pupilas fixas e dilatadas, rubor na face e hipertermia são os que denotam a intoxicação atropírica. A fase terminal é acompanhada de coma que se agrava com o colapso cardiorrespiratório, a morte pode ocorrer no intervalo de 2 a 98 horas. No adulto o quadro é diferente, pois a depressão e o coma podem preceder a fase de convulsão e excitação. Sinais de febre e rubor na face são mais raros.

O tratamento deve ser sintomático, eventualmente com assistência respiratória ou artificial e o uso de anticonvulsivantes.

Não devem ser usados estimulantes. Para o tratamento da hipotensão podem ser usados vasopressores.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS n.º 1.0298.0170

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51- Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho / rótulo

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/05/2015



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
07/05/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	07/05/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	07/05/2015	4. Contraindicação / 5. Advertências e Precauções / 8. Posologia / 9. Reações Adversas	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
09/01/2015	0020365/15-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	09/01/2015	0020365/15-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	09/01/2015	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
25/11/2014	1061020/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	05/07/2012	055895/91-2	10148 - SIMILAR – Alteração do local de fabricação do medicamento de liberação convencional	17/11/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
25/06/2014	0502268/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	25/06/2014	0502268/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	25/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL