

Difenidrin[®]
(cloridrato de difenidramina)

Solução injetável
50 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIFENIDRIN®

cloridrato de difenidramina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 50 mg/mL - caixa com 25 ampolas de 1 mL

USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de difenidramina 50 mg

veículo estéril q.s.p. 1 mL

(veículo: água para injetáveis)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Difenidrin® (cloridrato de difenidramina) é um anti-histamínico, bloqueador de receptores H₁, de primeira geração, com atividade anticolinérgica, indicado para prevenção e tratamento de reações alérgicas relacionadas à transfusão de sangue ou plasma e como adjuvante da epinefrina na anafilaxia.

É indicado também para prevenção de reações anafilatóides ou alérgicas durante cirurgia em pacientes alérgicos.

Este medicamento tem sido usado na forma de solução injetável para o controle de sintomas agudos, para outras condições alérgicas não complicadas quando a terapia oral está impossibilitada ou é contraindicada e no tratamento de náuseas.

Este medicamento é indicado para a síndrome de Parkinson em idosos que são incapazes de tolerar substâncias mais potentes; em casos leves de Parkinson em grupos de outra idade e em casos de parkinsonismo combinados com agentes anticolinérgicos de ação central.

Também é indicado no tratamento de vertigem, náusea ou vômito da cinetose.

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 anafilatóides desencadeadas por anestésicos, procedimento radiológico e quimioterapia.³

A difenidramina é utilizada na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório.⁴

A combinação de difenidramina com outros fármacos mostrou-se altamente eficaz na prevenção de náuseas e vômitos na quimioterapia com cisplatina.⁵

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 central.⁶

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, anticinetóticos e antivertiginosos não está devidamente esclarecido. Os referidos efeitos talvez se devam às ações anticolinérgicas centrais destes fármacos. O efeito antidiscinético do cloridrato de difenidramina 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 Sistema Nervoso Central (SNC). Uma porção do fármaco é excretado inalterado na urina, enquanto o restante é metabolizado pelo fígado. Recuperam-se 5 a 15% do fármaco sob a forma inalterada e 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de difenidramina e outros anti-histamínicos de estrutura química similar.

Também é contraindicado para pacientes com asma aguda, obstrução do colo da bexiga, hipertrofia prostática sintomática, insuficiência hepática, predisposição à retenção urinária e predisposição ao glaucoma de ângulo estreito.

Este fármaco é contraindicado em lacerações envolvendo áreas de má perfusão (dedos, ouvido e nariz) devido ao risco de necrose da pele.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Deve-se utilizar o medicamento com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, úlcera péptica estenosante, obstrução piloro-duodenal, hipertrofia prostática sintomática ou obstrução do colo da bexiga.

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 intraocular aumentada, hipertireoidismo, doença cardiovascular ou hipertensão.

Deve-se dar especial atenção para não se dirigir veículos nem operar máquinas, pois o fármaco pode causar sonolência.

Depressores do SNC, como álcool, hipnóticos, sedativos e tranquilizantes intensificam o efeito do fármaco e não devem ser utilizados concomitantemente.

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

Este fármaco pode causar dependência com o uso abusivo. O abuso crônico resulta em sintomas de abstinência com reincidência de insônia, aumento da inquietação diurna, irritabilidade e piscar excessivo, sintomas extrapiramidais e sinais de psicose ausentes e aumento da defecação considerado como efeito rebote colinérgico.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

GRAVIDEZ

Categoria de risco B.

O cloridrato de difenidramina atravessa a barreira placentária. Somente deve ser utilizado durante a gravidez após a avaliação da relação risco-benefício.

O cloridrato de difenidramina não é considerado o anti-histamínico de escolha durante a gravidez para o tratamento da rinite alérgica, náuseas e vômitos. Efeitos teratogênicos não foram observados em estudos com animais.

Este medicamento 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.

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

LACTAÇÃO

O cloridrato de difenidramina não deve ser usado em lactantes, pois pequenas quantidades são excretadas no leite materno e podem provocar excitação ou irritabilidade nos lactentes.

Sinais de toxicidade e sintomas de abstinência foram relatados em lactantes após a administração de altas doses do medicamento.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

O cloridrato de difenidramina pode diminuir o estado de alerta e, particularmente nos pacientes pediátricos mais jovens, pode causar excitação. Este medicamento não deve ser utilizado em neonatos e bebês prematuros.

USO EM IDOSOS

O cloridrato de difenidramina deve ser administrado com cautela em pacientes idosos, pois pode causar ao paciente risco relativo de vertigens, delírio, discurso desorganizado, alteração da consciência, risco de declínio cognitivo, atividade psicomotora anormal, alteração do ciclo sono-vigília, distúrbios comportamentais, sedação excessiva, síncope, estados confusionais tóxicos e hipotensão. A redução da dose pode ser necessária.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de difenidramina tem efeitos aditivos quando usado concomitantemente com álcool ou depressores SNC, como hipnóticos, sedativos e 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 e prometazina.

Os inibidores (moderados) da CYP2D6 como o cloridrato de difenidramina podem diminuir o metabolismo de substratos da CYP2D6 como amitriptilina, captopril, tamoxifeno e betaxolol.

Os inibidores (moderados) da CYP2D6 como o cloridrato de difenidramina podem diminuir o efeito terapêutico de substratos da CYP2D6 como codeína, tramadol e oxicodona.

Deve-se evitar a ingestão de álcool, pois pode potencializar o efeito do medicamento.

Deve-se evitar o uso de ervas como valeriana, erva de S. João, *kava kava* e *gotu kola*, pois podem potencializar o efeito do medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegida da luz. O medicamento 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. Guarde-o em sua 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

Necessário adquirir agulhas. Para a administração intravenosa e intramuscular, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G–23G, com comprimento de 25–40 mm, compatíveis com as vias de administração intravenosa e intramuscular. A escolha final deve considerar a via de administração, o volume a ser administrado e o critério médico.

O cloridrato de difenidramina pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

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

USO ADULTO

Para adultos a dose deve ser de 10 a 50 mg via IV ou IM profunda ou até 100 mg, se necessário.

A dose máxima diária é de 400 mg.

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 ou IM profunda.

A dose máxima diária é de 300 mg.

USO EM IDOSOS

Os idosos são mais suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos do fármaco 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

Reação muito comum (> 1/10): sonolência, tontura, distúrbio de coordenação, espessamento da secreção brônquica, aperto no peito, chiado, congestão nasal, sintomas anticolinérgicos (insônia, tremores, nervosismo, irritabilidade, palpitação, visão turva, obstipação, retenção urinária, taquicardia, xerostomia e secura na garganta e nariz).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000): agitação, nervosismo, tremor, irritabilidade, insônia, euforia.

Reações adversas com frequência desconhecida:

-Sem informações detalhadas: porfiria aguda intermitente, miastenia grave e excitação.

-Relatos isolados: efeitos vasoconstritores, hiperemia e sensibilidade no local de aplicação, mácula eritematosa, pápulas, bolhas, reações urticariformes, ardência e vesiculação com pigmentação pós-inflamatória do eixo distal do pênis, manchas pigmentadas na face e nas extremidades, rash cutâneo, eritema, dermatite de contato, discinesia tardia, trismo, postura anormal dos membros direitos, torcicolo, discurso disártrico, distonia, sedação, delírio, desatenção, discurso desorganizado, alteração da consciência, risco de declínio cognitivo, atividade psicomotora anormal, alteração do ciclo sono-vigília, distúrbios comportamentais, reação de excitação paradoxal, comprometimento do tempo de reação, comprometimento das

habilidades de desempenho, psicose com alucinação, alucinações visuais e auditivas, fala ininteligível, agitação, ilusões paranoides, óbitos (associados à intoxicação).

-Relato de caso: fenômeno de Raynaud com gangrena secundária a vasoconstrição, dermatite vesicular, livedo reticular, púrpura trombótica, erupções eczematosas pruriginosas reversíveis, edema, anafilaxia, reação de hipersensibilidade, encefalopatia, abuso do fármaco, dependência ao fármaco.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As reações de superdose 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 atropínica. 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. Em adultos 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

Registro: 1.0298.0170

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

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Produzido por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

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

Indústria Brasileira

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em xxxx



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
		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? III - dizeres legais VPS 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar III - dizeres legais	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
10/03/2021	Pendente	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
12/01/2017	0060315/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Itens: Indicações e 1. 9. Reações adversas.	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
15/08/2016	2183085/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para atualização de informações técnicas	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
07/05/2015	0401892/15-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Atualização de informações nos itens: 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	-----	-----	-----	-----	Inclusão da Tabela de reações adversas. Adequação dos itens de bula	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL

							conforme RDC 47/09, cap. II – Art 6º - § 1º (II – IV).		
25/11/2014	1061020/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	05/07/2012	0558959/12-2	10148 - SIMILAR – Alteração do local de fabricação do medicamento de liberação convencional	17/11/2014	Atualização dos Dizeres Legais, em função da publicação de alteração de local de fabricação do medicamento.	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL
26/06/2014	0502268/14-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Adequação à RDC 47/09	VP e VPS	50 mg/mL em caixa com 25 ampolas de 1 mL