

# **BENATUX<sup>®</sup>**

**Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.**

**cloridrato de difenidramina +**

**cloreto de amônio + citrato de sódio**

**5 mg + 50 mg + 10 mg**

**Pastilha**

**BENATUX®**

cloridrato de difenidramina - DCB: 02979

cloreto de amônio - DCB: 02362

citrato de sódio - DCB: 02182

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nome comercial: BENATUX®

Nome genérico: cloridrato de difenidramina (DCB: 02979) + cloreto de amônio (DCB: 02362) + citrato de sódio (DCB: 02182)

**APRESENTAÇÕES**

Pastilha —5 mg + 50 mg + 10 mg —Embalagens contendo 12 pastilhas nos sabores menta, framboesa ou mel e limão.

**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada pastilha de BENATUX® framboesa contém:

cloridrato de difenidramina .....	5 mg
cloreto de amônio .....	50 mg
citrato de sódio .....	10 mg
Excipientes q.s.p. ....	1 pastilha

(corante vermelho eritrosina, aroma de framboesa, talco, mentol, glicose, sacarose, água purificada).

Cada pastilha de BENATUX® menta contém:

cloridrato de difenidramina .....	5 mg
cloreto de amônio .....	50 mg
citrato de sódio .....	10 mg
Excipientes q.s.p. ....	1 pastilha

(corante amarelo de tartrazina, corante azul brilhante, aroma de menta, talco, mentol, glicose, sacarose, água purificada).

Cada pastilha de BENATUX® mel e limão contém:

cloridrato de difenidramina .....	5 mg
cloreto de amônio .....	50 mg
citrato de sódio .....	10 mg
Excipientes q.s.p. ....	1 pastilha

(sacarina sódica, aroma artificial de mel, corante amarelo crepúsculo, corante amarelo número 10, aroma de limão, mentol, talco, glicose, sacarose, água purificada).

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****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 Bickerman<sup>1</sup> 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. Rodgers<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> 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 baixos que aquelas requeridas para produzir um efeito anti-histamínico.

Lilienfield et al<sup>4</sup> e Summers<sup>5</sup> 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.

Tebrock<sup>6</sup> 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. Lillienfeld 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 Benlyn Expectorant in the common cold. Parke Davis Research Laboratories. PR266-317; 1973.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

**BENATUX<sup>®</sup>** 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-passage 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

**BENATUX<sup>®</sup>** é contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a qualquer componente de sua fórmula ou a outros anti-histamínicos; deficiência da função renal ou falência hepática severa, pois podem levar ao acúmulo de amônio; 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;

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

**BENATUX<sup>®</sup>** 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.**

**Atenção diabéticos: contém açúcar. Este medicamento é contraindicado para uso por diabéticos.**

**BENATUX<sup>®</sup> sabor menta contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FD&C n°5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Usar com cuidado em indivíduos com problemas de aspiração e deglutição. Há um risco de asfixia atrelado ao uso de pastilhas. 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.

Usar com precaução em pacientes portadores de enfisema, bronquite crônica, asma brônquica aguda ou crônica, glaucoma de ângulo agudo, hiperplasia prostática com formação de urina residual, bradicardia ou arritmias cardíacas.

Não se recomenda o uso deste produto em pacientes portadores de tosse crônica ou persistente, tal como ocorre com asma ou quando esta é acompanhada por secreções excessivas.

Deve-se evitar o consumo de álcool durante o uso de **BENATUX**<sup>®</sup>.

**BENATUX**<sup>®</sup> deverá ser utilizado com precaução por pacientes com insuficiência hepática e renal, que estejam utilizando álcool ou medicamentos depressores do SNC, pois poderá induzir sedação indesejável e/ou provocar retenção urinária.

A difenidramina pode interferir em testes cutâneos para alergia.

**Gravidez:** A segurança para o uso durante a gravidez não foi estabelecida. **BENATUX**<sup>®</sup> 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.

**BENATUX**<sup>®</sup> 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.**

**Atenção diabéticos: contém açúcar. Este medicamento é contraindicado para uso por diabéticos.**

**BENATUX**<sup>®</sup> sabor menta contém o corante amarelo de **TARTRAZINA (FD&C n° 5)** que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de **BENATUX**<sup>®</sup> com:

- outros antitussígenos como a codeína;
- outros produtos contendo cloridrato de difenidramina, incluindo os de aplicação tópica;
- inibidores da MAO (exemplo: 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 (exemplo: alprazolam, fenobarbital), analgésicos opiáceos (exemplo: 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 (exemplo: disopiramina) e classe III (exemplo: amiodarona, sotalol).

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

**BENATUX**<sup>®</sup> 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

**BENATUX**<sup>®</sup> deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

**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.**

**BENATUX**<sup>®</sup> framboesa: pastilha circular de coloração rosa.

**BENATUX**<sup>®</sup> menta: pastilha circular de coloração verde.

**BENATUX**<sup>®</sup> mel e limão: pastilha circular de coloração amarela.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**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 ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**BENATUX**<sup>®</sup> é geralmente bem tolerado.

No acompanhamento pós-comercialização do produto foram identificados os seguintes eventos adversos:

Reação muito rara (< 1/10.000): angioedema, hipersensibilidade, estado confusional, irritabilidade, alucinação, nervosismo, distúrbio da atenção, agitação, coordenação anormal, convulsão, vertigens, tontura, dor de cabeça, insônia, parestesia, sedação, sonolência, tremor, visão turva, tinnitus, hipotensão, palpitações, taquicardia, desconforto peitoral, garganta, nariz e boca seca, diminuição na secreção de muco, irritação na garganta, diarreia, dor abdominal, reações no local da aplicação, como sensação de queimação, glossite, estomatites, glossodinia, hipoestesia oral, desconforto, eritema, úlceras na língua e ou na mucosa oral, constipação, dispepsia, náusea, vômito, desconforto estomacal, prurido, erupções cutâneas, urticária, retenção urinária e astenia.

No mesmo acompanhamento 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. No caso considerado sério não houve fatalidade.

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.

Durante a análise dos casos sobre o uso de **BENATUX<sup>®</sup>** 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.**

#### **10. SUPERDOSE**

Dados de vigilância pós-comercialização de um período de 5 anos não mostraram a ocorrência de superdose com uso de **cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + citrato de sódio**. Dados da literatura envolvendo superdose ocorrida com uso de outros medicamentos contendo cloridrato de difenidramina apresentam eventos como sedação leve, tontura, coordenação alterada, efeitos anticolinérgicos leves como secura na boca, dilatação da pupila, etc. 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.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

Reg. MS.: 1.1560.0099

Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim

CRF/GO: 5122

#### **Fabricado por:**

Atlante Balas e Caramelos Ltda.

Rua Geraldo Bizuti, 280 – Complemento: Distrito Industrial Uninorte

Bairro: Comendador Mário Dedini

CEP: 13413-090 – Piracicaba / SP

CNPJ: 54.360.508/0002-00 – Indústria Brasileira

#### **Registrado por:**

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara

CEP: 74675-090 – Goiânia / GO

CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira



**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/09/2022.

  
0800 707 1212

### Histórico de Alteração da 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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2014	0167192/14-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação à bula do medicamento referência publicada em 31/01/2014 – RDC 60/12	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg
28/03/2014	0233594/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	Notificação de alteração de texto de bula para compilar as duas formas farmacêuticas (Pastilha e Xarope).	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg  Xarope 2,5 mg/mL + 25 mg/mL + 11,25 mg/mL
19/02/2016	1284279/16-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação a bula do medicamento referência publicada em 04/12/2015, nos seguintes itens: -Composição; -Contraindicações; -Advertências e Precauções; -Reações Adversas; -Cuidados de Armazenamento do medicamento; -Superdose. -Inclusão da frase de alerta para anti-histamínicos no item 4. Contraindicações e no item 5. Advertências e Precauções, conforme RDC 137/2003.	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg
28/03/2016	1419320/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	Dizeres legais: endereço da empresa fabricante do produto.	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg
19/01/2017	0100298/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação à bula do medicamento referência publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 12/08/2016, referente aos seguintes itens:	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg

							4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 9. Reações Adversas. - Inclusão da categoria de risco na gravidez no item 4 e inclusão do prazo de validade no item 7 conforme RDC 47/2009. - Adequação dos cuidados de conservação no item 7, conforme registro do produto.		
14/08/2017	1708380/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação à bula do medicamento referência Benalet, publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 20/06/2017, referente ao item: 9. Reações Adversas	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg
09/05/2019	0415053/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/09/2015	08048121/56	Alteração Moderada de Excipiente	10/12/2018	- No item Composição: inclusão do excipiente água purificada. - No item 9: adequação da frase referente ao link para notificação de Reações adversas conforme orientação - Nota Técnica da ANVISA.	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg
			04/07/2016	2029164/16-7	Inclusão de nova apresentação por alteração de sabor	10/12/2018	- Inclusão da apresentação Mel e Limão	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10mg
07/04/2021	1331906/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	5. Advertências 9. Reações Adversas – Adequação à RDC 406/2020	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg
—	—	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação à bula do medicamento referência publicada em 16/09/2022, nos seguintes itens: 5. Advertências e precauções.	VPS	Pastilha 5 mg + 50 mg + 10 mg