

ENDCOFF[®]
cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + citrato de sódio

EMS S/A

Pastilha dura

5 mg + 50 mg + 10 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENDCOFF[®]

cloridrato de difenidramina, cloreto de amônio e citrato de sódio

APRESENTAÇÕES

Pastilha dura de 5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de sódio. Embalagem contendo 12 unidades, nos sabores menta ou mel e limão.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada pastilha dura contém:

cloridrato de difenidramina.....	5 mg
cloreto de amônio.....	50 mg
citrato de sódio di-hidratado*.....	11,40 mg
excipiente** q.s.p.....	1 pas dura

*equivalente a 10 mg de citrato de sódio.

**excipiente pastilha dura de menta: dióxido de silício, mentol, essência de menta, amarelo de tartrazina laca de alumínio, talco, aspartamo, celulose, lactose, sorbitol, óleo vegetal hidrogenado, estearato de magnésio, azul brilhante e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

**excipiente pastilha dura de mel/limão: dióxido de silício, mentol, essência de mel, essência de limão, amarelo de tartrazina laca de alumínio, talco, aspartamo, celulose, lactose, sorbitol, óleo vegetal hidrogenado, estearato de magnésio.

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 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 al³ 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 al⁴ 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.

Referências bibliográficas

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

ENDCOFF® 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

ENDCOFF® 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.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

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.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Deve-se evitar o consumo de álcool durante o uso de **ENDCOFF®**.

ENDCOFF® 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. **ENDCOFF®** 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.

ENDCOFF® 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.

ENDCOFF® sabor menta e mel-limão contém o corante amarelo de **TARTRAZINA** 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 **ENDCOFF®** com:

- outros antitussígenos como a codeína;
- outros produtos contendo cloridrato de difenidramina, incluindo os de aplicação tópica;
- 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.: disopiramida) 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.

ENDCOFF® 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:

ENDCOFF® menta: pastilha dura na cor verde, circular, de faces planas, bordas chanfradas, com odor e sabor de menta.

ENDCOFF® mel-limão: pastilha dura na cor amarela, circular, de faces planas, bordas chanfradas, com odor e sabor de mel e limão.

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, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

ENDCOFF® 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, urticaria, retenção urinária e astenia.

No mesmo acompanhamento foram recebidas nove notificações espontâneas de casos confirmados medicamento. 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 cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + citrato de sódio 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 **ENDCOFF®**. 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 1 g). 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

MS-1.0235.0421

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378.0003-65
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 17/07/2023.

bula-prof-006638-EMS-v0

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/05/2014	0370746/14-6	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Pastilhas em embalagens com 12, nos sabores mel-limão e menta
22/02/2016	1288266/16-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Pastilhas em embalagens com 12, nos sabores mel-limão e menta
							4. Contra indicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	
03/11/2016	2450356/16-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Pastilhas em embalagens com 12, nos sabores mel-limão e menta
							4. Contra indicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	
08/04/2021	1344585/21-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais Reações adversas Advertências e precauções Identificação do medicamento	VPS	Pastilhas duras de 5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de

		RDC 60/12					Dizeres legais Quais os males que este medicamento pode me causar? O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	sódio, Embalagem contendo 12 unidades, nos sabores menta ou mel e limão. .
16/08/2022	4560920/22-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pastilha dura de 5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de sódio. Embalagem contendo 12 unidades, nos sabores menta ou mel e limão.
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Pastilha dura de 5 mg de cloridrato de difenidramina, 50 mg de cloreto de amônio e 10 mg de citrato de sódio. Embalagem contendo 12 unidades, nos sabores menta ou mel e limão.