	<b>INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS</b>
	<b>HISTAFFLER</b> <b>Difenhidramina HCl</b> <b>10 mg/ mL</b> <b>Solución Inyectable</b>

## HISTAFFLER

**No de Registro**  
**Q-0666-099**

### FÓRMULA:

Cada mL contiene:

Difenhidramina Clorhidrato

equivalente a Difenhidramina..... 10 mg


Vehículo c.b.p. .... 1 mL

### DESCRIPCIÓN.

La difenhidramina es un antagonista H<sub>1</sub> de la clase de las etanolaminas entre las que se incluyen la carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato (una sal de difenhidramina), doxilamina, feniltoloxamina y otros. Funcionalmente pertenece al grupo de antihistamínicos de primera generación que atraviesan la barrera hematoencefálica, actúan en los receptores H<sub>1</sub> localizados en las membranas postsinápticas de las neuronas histaminérgicas en el SNC (Simons 2004, Simons & Simons 2011), con especificidad relativamente baja en los receptores H<sub>1</sub> del SNC, y falta de reconocimiento en la bomba de eflujo de la glicoproteína P expresada sobre las superficies lumbales de las células endoteliales no fenestradas en la vasculatura del SNC, lo que facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica. Esta familia de antagonistas H<sub>1</sub> tienen una actividad antimuscarínica significativa y producen una sedación marcada en la mayoría de los pacientes. En general, los efectos secundarios gastrointestinales son mínimos. La difenhidramina es un antihistamínico popular debido a su seguridad después de su administración oral o parenteral. Y que es muy común su uso en los síntomas alérgicos habituales. Debido a sus propiedades anticolinérgicas, la difenhidramina es eficaz en el alivio de las náuseas, vómitos y vértigo asociado con el mareo. También se utiliza comúnmente para tratar los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

**HISTAFFLER**, es un antihistamínico, antialérgico, antiprurítico y antiespasmódico. Recomendado en todas las especies para ciertas reacciones alérgicas y en combinación con algunos antagonistas fisiológicos en el shock anafiláctico, para el tratamiento de prurito, urticaria, dermatitis, eczemas, rinitis estacional, picaduras de insectos, enfisema pulmonar, intoxicaciones por organofosforados, intoxicaciones alimentarias y nefritis aguda. Para controlar el vómito y náuseas por cinetosis en el traslado de los animales. En equinos, para el tratamiento de laminitis de tipo nutricional, cólicos y azoturia paroxística. En cerdos es útil en el edema del intestino y toxemia de la preñez. En rumiantes para el tratamiento del asma bovina, laminitis aséptica, en algunos tipos de meteorismo, acetonemia, mastitis y metritis séptica por retención placentaria.

	<b>INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS</b>
	<b>HISTAFFLER</b> <b>Difenhidramina HCl</b> <b>10 mg/ mL</b> <b>Solución Inyectable</b>

## **FARMACODINAMIA:**

Los efectos de la histamina están mediados por tres clases de receptores celulares:


Los H<sub>1</sub> con acción sobre el músculo liso de los bronquios e intestino y que son responsables de parte de las manifestaciones alérgicas; los receptores H<sub>2</sub>, mediante los cuales se estimula el proceso de secreción ácida del estómago por ser mediadores de la acción de la gastrina sobre las células parietales productoras de HCl, la regulación del sistema inmune, la retroalimentación negativa de la secreción de histamina, la actividad del corazón y la del útero. Otras acciones de la histamina, como las ejercidas en el músculo liso de los vasos sanguíneos, se realizan por efectos simultáneos en los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. Los receptores H<sub>3</sub> se localizan en el SNC, se han relacionado con el control de la liberación de histamina a nivel neuronal.

En general, los antihistamínicos son más efectivos contra la histamina administrada exógenamente que contra la liberación endógena. Además, también se puede decir que los antihistamínicos son más capaces de prevenir el inicio de acción de la histamina que revertir un efecto ya existente de la histamina. Sin embargo, los antihistamínicos no pueden prevenir la liberación de histamina (Adams 2001a). En dosis bajas, inhiben la liberación de histamina desde los mastocitos y los basófilos, en dosis altas pueden estimular la liberación de histamina (Allen 1993<sup>a</sup>).

En circunstancias fisiológicas, el estado de los receptores H<sub>1</sub>. Activo e inactivo están en equilibrio, la histamina tiene afinidad preferencial por el estado activo. Cuando la histamina se liga al receptor estabiliza la conformación activa, desplazando el equilibrio hacia este estado. Por el contrario los antihistamínicos H<sub>1</sub> tiene afinidad preferencial por la forma inactiva del receptor, estabilizando el receptor a esta conformación y desplazando el equilibrio hacia la forma de estado inactivo, evitando que la histamina se una al receptor (Bakker et al. 2002, Simons & Simons 2011).

El mecanismo de acción de la Difenhidramina es actuar como antagonista competitivo, consiste en ocupar receptores H<sub>1</sub> en SNC y bloquear la histamina endógena evitando que esta actúe en los receptores tisulares específicos. En dosis bajas, inhiben la liberación de histamina desde los mastocitos y basófilos, en dosis altas pueden estimular la liberación de histamina.

La histamina juega un papel importante en la fisiopatología de la IgE mediada en condiciones tales como alergias y prurito, al interactuar con los receptores, los antihistamínicos H<sub>1</sub> se administran principalmente en patologías alérgicas por su capacidad para bloquear efectos de la histamina en las vénulas capilares del músculo liso, que da como resultado la disminución de la permeabilidad vascular. También actúan inhibiendo la estimulación de histamina de las fibras nerviosas nociceptivas tipo-C, que reducen la incidencia de los signos clínicos alérgicos.

	<b>INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS</b>
	<b>HISTAFFLER</b> <b>Difenhidramina HCl</b> <b>10 mg/ mL</b> <b>Solución Inyectable</b>

## **FARMACOCINÉTICA:**

### **Distribución:**

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> se absorben muy bien a nivel de tracto gastrointestinal sin embargo en equinos y ruminantes se recomienda aplicar por vía intramuscular, distribuyéndose ampliamente en el organismo y se les encuentra en concentraciones significativas en pulmón, riñón, cerebro, músculo y piel. Cruza fácilmente barrera hematoencefálica por lo que produce a nivel de sistema nervioso central sedación o alteración de la función cognitiva.

### **Metabolismo:**

El metabolismo de los antihistamínicos H<sub>1</sub> se lleva a cabo en el hígado más específicamente en el sistema microsomal hepático aunque también puede llevarse a cabo en el riñón, las isoenzimas 1A2, 2C9 y 2C19 a nor difenhidramina (metabolito activo), dinordifenhidramina, ácido difenilmetoxiacético y metabolitos de DPHM-N-óxido (Akutsu et al., 2007). Solamente 2-10% de difenhidramina es inalterado y se excreta en la orina en diferentes especies, que refleja el extenso metabolismo de la droga (Drach et al. 1970, Albert et al. 1975, Wasfi et al. 2003). La ruta principal del metabolismo en la mayoría de las especies es a través de dos sucesivas desmetilaciones y la amina primaria resultante se oxida adicionalmente a ácido carboxílico.

En ovejas gestantes han demostrado que la Difenhidramina cruza ampliamente la barrera placentaria que afecta al feto de una manera dependiente de la dosis y que la absorción y metabolismo mediante el hígado fetal, juega un papel importante en la eliminación fetal no placentaria del fármaco.


### **Eliminación:**

Se eliminan principalmente por la orina, en donde aparecen como metabolitos que se excretan en su mayor parte en 24 horas, pero quedan trazas en orina durante 4 a 7 días.

Los valores de vida media de eliminación después de la administración de difenhidramina IV, 1 h para perros beagle (n = 2), después de una dosis de 5 mg / kg, En caballos administrados 0.625 mg / kg IV, el T<sub>1</sub> / 2 fue 6.11 h, En ovejas adultas, el T<sub>1</sub> / 2 después de una dosis IV de 0.25-2.5 mg / kg oscila entre 34 y 68 min (Yoo et al. 1990, Kumar et al. 1997, Kumar et al. 1999b, Au-Yeung et al. 2007), entre 22 y 70 minutos en corderos (Wong et al., 2000,

## **TOXICIDAD:**

Los efectos tóxicos que pueden presentar los animales por el uso de antihistamínicos H<sub>1</sub> fuera de las dosis terapéuticas o administrados por vía endovenosa son básicamente efectos en SNC que pueden variar entre sedación y excitación del paciente, podemos ver síntomas tales como somnolencia, desorientación, ataxia, midriasis. En terapias prolongadas con antihistamínicos H<sub>1</sub> podemos encontrar síntomas gastrointestinales como vómito, anorexia, constipación o diarrea.

	<b>INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS</b>
	<b>HISTAFFLER</b> <b>Difenhidramina HCl</b> <b>10 mg/ mL</b> <b>Solución Inyectable</b>

No se recomienda su uso en animales con alteraciones nerviosas como epilepsia ni en perros con hiperplasia prostática ya que pueden empeorar el cuadro del paciente.

Algunos antihistamínicos son teratogénicos y no se recomienda su uso durante la gestación.

### **SOBREDOSIS:**

La sobredosis puede causar, excitación o depresión (letargia hasta el coma), efectos anticolinérgicos, depresión respiratoria y muerte. Los signos de sobredosis suelen presentarse a los 30 minutos post administración.

Los signos que se presentan en animales jóvenes sobredosificados pueden experimentar alucinaciones, falta de coordinación, desorientación, irritabilidad, ansiedad, agresión, convulsiones y pirexia. así como salivación, vómito, y diarrea han sido asociados con los antihistamínicos de primera generación. Efectos anticolinérgicos incluyen resequedad en las membranas mucosas, pupilas fijas y dilatadas y arritmia y los animales pueden estar hipertensos o hipotensos. Acidosis metabólica y anomalías electrolíticas han sido documentadas en la química sanguínea en animales sobredosificados.

### **LD50 DOSIS LETAL**

Rata: po 114-500 mg / kg

I.P. 56 - 82 mg / kg

S.C. 362 mg / kg

IV 20-35 mg / kg

### **MANEJO**


El diagnóstico de toxicosis por antihistamínicos está basado en la historia y signos clínicos.

Medicamentos como la penicilina G o los AINES han sido recomendados para reducir el ligando a las proteínas y mejorar la excreción.

La química sanguínea debe ser monitoreada para la hidratación, balance electrolítico, estatus ácido-base, función hepática y renal. Los animales con deficiente función hepática y renal eliminan más lento los antihistamínicos.

La atropina debe ser evitada puede potenciar el efecto anticolinérgico de los antihistamínicos.

Los animales sobredosificados con antihistamínicos usualmente mejoran dentro de 24 horas y hasta 3 días. El pronóstico depende de la severidad de los signos y es reservado para animales que presentan convulsiones o coma.

	<b>INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS</b>
	<b>HISTAFFLER</b> <b>Difenhidramina HCl</b> <b>10 mg/ mL</b> <b>Solución Inyectable</b>

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

Si se combina con otros depresores del SNC, la sedación aumenta. Potencia el efecto anticoagulante de la heparina y la warfarina. Es compatible con las soluciones que se administran por vía intravenosa.

#### **Sedantes y anestésicos**

Se observa un aumento de la sedación con el uso concomitante con otros tranquilizantes, sedantes, narcóticos o barbitúricos (Plumb 1999, Löscher 1999a, Ungemach 1999c, Allen 1993a).

#### **Pruebas alérgicas**

Los antihistamínicos pueden interferir con los resultados de la prueba en las pruebas alérgicas cutánea antigénica (hinchazón de la piel). Por lo tanto, se recomienda en humanos suspender los antihistamínicos 4 semanas antes de la prueba (Plumb 1999, Allen 1993a).

#### **Amitraz**

Amitraz podría prolongar los efectos anticolinérgicos (secantes) de los antihistamínicos (Allen 1993a).

#### **Adrenalina**

La difenhidramina puede aumentar la efectividad de la adrenalina (Plumb 1999).

#### **Heparina**


Los antihistamínicos pueden contrarrestar parcialmente el efecto anticoagulante de la heparina (Plumb 1999).

#### **Metoclopramida**

La difenhidramina reduce los efectos secundarios extrapiramidales de la metoclopramida. En el vómito debido a la quimioterapia (por ejemplo, cisplatino), la metoclopramida puede administrarse junto con difenhidramina. Sin embargo, el efecto antiemético de la metoclopramida no mejora con la difenhidramina, pero la acción gastroprocinética puede revertirse (Smith 1986a).

#### **Organofosforados**

La difenhidramina inhibe la estimulación excesiva de los receptores nicotínicos y, por lo tanto, puede usarse contra la intoxicación por organofosforados. Esto también sugiere que difenhidramina podría prevenir la parálisis del receptor que se encuentra en el síndrome de miastenia inducido por organofosforados. En contraste, los usos terapéuticos de la atropina y los fármacos que desplazan organofosforados después de la fosforilación irreversible de la colinesterasa suelen ser ineficaces (Clemmons 1984).

	<b>INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS</b>
	<b>HISTAFFLER</b> <b>Difenhidramina HCl</b> <b>10 mg/ mL</b> <b>Solución Inyectable</b>

### REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS INDESEABLES

La sedación es el efecto indeseable más común. La sedación es el resultado de la inhibición de la histamina N-metiltransferasa. También puede ser atribuida al bloqueo de otros receptores del SNC tales como serotonina, acetilcolina y receptores alpha. Efectos antimuscarínicos (similares a la atropina) también son comunes, sequedad en la boca y disminución de las secreciones gastrointestinales. La excitación ha sido observada en gatos y otros animales a dosis elevadas.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Los efectos antimuscarínicos (similares a la atropina) son comunes. No administrar en condiciones donde el uso de anticolinérgicos pueda estar contraindicada, tales como:

Glaucoma Angular


- Hipertrofia prostática
- obstrucción de la vejiga o piloroduodenal
- enfermedad pulmonar crónico obstructiva (COPD) con secreciones mucosales
- Hipertiroidismo
- Enfermedades cardiovasculares
- Hipertension (Plumb 1999)

**USO EN:** Bovinos productores de leche y carne, equinos, porcinos, caprinos y ovinos.

**DOSIS EN:** Bovinos productores de leche y carne, equinos, porcinos, caprinos, ovinos: 1 mL por cada 10 kg de peso corporal, equivalente a 1 mg / kg de peso corporal. Cada 12 horas.

Caninos y felinos domésticos: 1 mL por cada 10 kg de peso corporal, equivalente a 1 mg de Difenhidramina por kg de peso corporal. Cada 8 a 12 horas. De acuerdo al caso y criterio del Médico Veterinario.

La terapia con antihistamínicos es solo sintomático, no afecta los factores que desencadenan la liberación de histamina, sólo se antagonizan los efectos. Por esta razón es importante que mantengan la terapia con antihistamínicos hasta que se eliminen los agentes etiológicos.

	<b>INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS</b>
	<b>HISTAFFLER</b> <b>Difenhidramina HCl</b> <b>10 mg/ mL</b> <b>Solución Inyectable</b>

**PERIODO DE RETIRO**

La leche de las vacas tratadas con éste medicamento no deberá utilizarse durante las primeras 24 horas después de la última aplicación.

No utilizar este producto 7 días antes del sacrificio de los animales destinados para consumo humano.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Intramuscular e intravenosa lenta.

**ADVERTENCIAS:**

No se administre en animales sensibles a los ingredientes de la fórmula.

No administrar más de 10 mL por sitio de aplicación.

No se administrar en equinos destinados al consumo humano.

No utilizar en caso de intoxicaciones metabólicas.

En caninos no exceder más de 40 mg de Difenhidramina por día de tratamiento.

Puede causar sequedad en mucosas

**ALMACENAMIENTO**

No dejar éste medicamento al alcance de los niños y animales domésticos.

Consérvese en un lugar fresco y seco a una temperatura no mayor de 30° C.

Protéjase de la luz.

**PRESENTACIÓN:**

**Presentaciones comerciales: Caja con frasco con 100 mL**

**Presentaciones registradas: Caja con frasco con 30 y 100 mL**

**CONSULTE AL MÉDICO VETERINARIO.**

**PRODUCTO DE USO EXCLUSIVO EN MEDICINA VETERINARIA.**

**SU VENTA REQUIERE RECETA MÉDICA**

**HECHO EN MÉXICO POR:**

**INNOPHARMA, S. DE R.L. DE C.V.**

Av. San Pablo No 79-C

Col. Santa Bárbara

C.P. 02230, Azcapotzalco,

Ciudad de México

Tel.(55) 2626 9100 Ext. 512-522, 5382 2289

5985 3020

e-mail: [ia\\_ventas@loefflervet.com.mx](mailto:ia_ventas@loefflervet.com.mx)

[www.loefflervet.com.mx](http://www.loefflervet.com.mx)