

Anexo A

Folha de rosto para a bula

Dimenidrin
Dimenidrinato + Cloridrato de Piridoxina

Vitapan Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução oral - gotas

25mg/ml + 5mg/ml

Dimenidrin

cloridrato de piridoxina
dimenidrinato

APRESENTAÇÃO

Solução Oral (gotas) de 25mg/mL (dimenidrinato) + 5mg/mL (cloridrato de piridoxina): Embalagens com 01 e 50 frascos de 20mL com autogotejador.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) da solução oral contém:

cloridrato de piridoxina (vitamina B6).....	5mg
dimenidrinato.....	25mg
Veículo q.s.p.....	1mL

Excipiente: Essência de framboesa, sacarina sódica, benzoato de sódio, propilenoglicol, água deionizada, corante vermelho ponceau 4R.

Cada gota de DIMENIDRIN contém 1,25mg de dimenidrinato e 0,25mg de cloridrato de piridoxina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos em geral, dentre os quais:

- Náuseas e vômitos da gravidez.
- Náuseas, vômitos e tonturas causados pela doença do movimento – cinetose.
- Náuseas e vômitos pós-tratamentos radioterápicos e em pré e pós-operatórios, incluindo vômitos pós-cirurgias do trato gastrointestinal.

No controle profilático e na terapêutica da crise aguda dos transtornos da função vestibular e ou vertiginosos, de origem central ou periférica, incluindo labirintites.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O dimenidrinato, presente em DIMENIDRIN, é considerado medicamento de referência na prevenção da cinetose e no controle da vertigem.¹ Sua eficácia clínica está estabelecida há várias décadas² e seu uso está comprovado por vários estudos clínicos. O dimenidrinato é eficaz na prevenção e tratamento das náuseas, vômitos e tontura associados à cinetose.^{3,4} A eficácia do dimenidrinato foi comprovada em modelo experimental de indução da cinetose em humanos [rotação em 4 fases (60 a 75 segundos por fase) em um total de 8 minutos]. Dose única oral administrada 20 a 30 minutos antes da indução da cinetose foi mais efetiva que o placebo na prevenção dos sintomas.³ Outro estudo utilizando metodologia experimental semelhante⁵ comprovou que a eficácia do dimenidrinato na prevenção da cinetose foi similar à da ciclizina. Estudos comparativos com escopolamina transdérmica mostraram eficácia similar na prevenção da cinetose, mas com um melhor perfil de tolerabilidade.⁶⁻⁸

Seus efeitos centrais permitem que o medicamento seja usado efetivamente no tratamento da vertigem de origem vestibular ou não vestibular. Um estudo comparativo mostrou redução significativa dos sintomas iniciais de vertigem de qualquer origem, com 87% de eficácia (ausência e/ou melhora significativa dos sintomas).⁹ O dimenidrinato foi considerado efetivo em abolir a crise aguda de vertigem na Doença de Menière.^{10,11} A piridoxina reduziu de forma acentuada os sintomas de vertigem e náusea induzidos pela minociclina em testes vestibulares oculares avaliados por registros craniocorpográficos, assim como as reações vegetativas vestibulares durante os testes vestibulares.¹²

O dimenidrinato é eficaz como medicação sintomática nas náuseas e vômitos da gravidez.¹³ Em estudo de revisão, demonstrou-se que dimenidrinato e piridoxina são efetivos no tratamento das náuseas e vômitos do início da gravidez.¹⁴ A eficácia da piridoxina na terapia das náuseas e vômitos principalmente relacionadas à gravidez foi comprovada em estudos duplo-cegos, randomizados, comparativos com placebo e outras drogas, observando-se uma redução nos escores de náusea e no número de episódios de vômitos com o uso desta vitamina.^{15,16} Em um estudo duplo-cego comparativo com placebo, a piridoxina (30 mg/dia) diminuiu os escores de náusea avaliados por uma escala analógica visual ($p=0,0008$), assim como o número de episódios de

vômitos.¹⁷ Em outro estudo, 25 mg de piridoxina reduziram significativamente náuseas e vômitos graves das gestantes, em comparação com um placebo ($p<0,01$).¹⁸

Estudos têm demonstrado que o dimenidrinato é efetivo na redução das náuseas e vômitos pós-operatórios em mais de 85% dos pacientes. Uma metanálise de estudos randomizados controlados envolvendo mais de 3.000 pacientes indicou que o dimenidrinato é um antiemético de baixo custo e efetivo o qual pode ser utilizado na profilaxia das náuseas e vômitos do pós-operatório.¹⁹ Em relação à eficácia, dimenidrinato é mais eficaz que placebo e comparável à metoclopramida.²⁰

O dimenidrinato tem sido usado com sucesso nas náuseas e vômitos pós-tratamentos radioterápicos intensivos, pós-cirurgias do labirinto e nos estados vertiginosos de origem central.²¹ No pós-operatório de crianças, dimenidrinato foi considerado tão eficaz quanto ondansetrona na redução de náuseas e vômitos, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos na incidência de qualquer náusea ($p=0,434$) ou de eventos adversos ($p=0,220$).²²

Referências bibliográficas:

1. Ferreira MBC. Antagonistas H1. In: Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 200. Rio de Janeiro: ENSP, 2002. [http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/index.htm].
2. Gay LN, Carliner PE. The prevention and treatment of motion sickness; seasickness. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1949;84(5):470-90.
3. von Lieven T. Origin of symptoms and therapy of motion sickness. Experimentally induced motion sickness and the effect of dimenhydrinate (Novomina). *Munchen Med Wschr* 1970; 112:1953-9.
4. Seibel K, et al. A randomised, placebo-controlled study comparing two formulations of dimenhydrinate with respect to efficacy in motion sickness and sedation. *Arzneimittelforschung* 2002;52(7):529-36.
5. Weinstein SE, Stern RM. Comparison of marezine and dramamine in preventing symptoms of motion sickness. *Aviat Space Environ Med* 1997;68(10):890-4.
6. Price NM, et al. Transdermal scopolamine in the prevention of motion sickness at sea. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29(3):414-9.
7. Pyykkö I, et al. Transdermally administered scopolamine vs. dimenhydrinate. I. Effect on nausea and vertigo in experimentally induced motion sickness. *Acta Otolaryngol* 1985;99(5-6):588-96.
8. Noy S, et al. Transdermal therapeutic system scopolamine (TTSS), dimenhydrinate, and placebo--a comparative study at sea. *Aviat Space Environ Med* 1984;55(11):1051-4.
9. Wolschner U, et al. Treating vertigo – homeopathic combination remedy therapeutically equivalent to dimenhydrinate. *Biologische Medizin* 2001 ;30(4) :184-90.
10. Clairmont AA, et al. Dizziness: a logical approach to diagnosis and treatment. *Postgrad Med* 1974; 56:139-44.
11. Richards SH. Meniere's Disease. *Practitioner* 1971; 207:759.
12. Claussen CF, Claussen E. Antivertiginous action of vitamin B6 on experimental minocycline-induced vertigo in man. *Arzneimittelforschung* 1988;38(3):396-9.
13. Leathem AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Clin Pharm* 1986;5:660-8.
14. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000145.
15. Sripramote M, Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2003;86(9):846-53.
16. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 68(1):121-8.
17. Vutyavanich T, et al. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(3 Pt 1):881-4.
18. Sahakian V, et al. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1991;78(1):33-6.
19. Kranke P, et al. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:238-44.
20. DRUGDEX® Drug Evaluations (Electronic version). MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 120;2009].
21. Grote J, Brinkoff H. Experiences with dimenhydrinate (Vomex A Retard) in cases of intolerance to cytostatic drugs. *Ther Gegenw* 1977;116:1361-4.
22. Caron E et al. Ondansetron for the prevention and treatment of nausea and vomiting following pediatric strabismus surgery. *Can J Ophthalmol* 2003; 38(3):214-22].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O dimenidrinato é o sal clorotefilinato do anti-histamínico difenidramina. Embora o mecanismo de sua ação como antiemético, anticinetótico e antivertiginoso não seja conhecido com precisão, foi demonstrada inibição da estimulação vestibular, agindo primeiro nos otólitos e, em grandes doses, nos canais semicirculares. O dimenidrinato inibe a acetilcolina nos sistemas vestibular e reticular, responsáveis por náusea e vômito na doença do movimento. Uma ação sobre a zona de gatilho quimiorreceptora parece estar envolvida no efeito antiemético, admitindo-se, ainda, que atue no centro do vômito, núcleo do trato solitário e sistema vestibular. Há tolerância ao efeito depressivo no sistema nervoso central, geralmente ocorrendo após alguns dias de tratamento. A piridoxina faz parte do grupo de compostos hidrossolúveis denominados vitamina B6 e é o mais usado clinicamente. É convertida no fígado, principalmente, em fosfato de piridoxal, uma coenzima envolvida em numerosas transformações metabólicas de proteínas e aminoácidos, na biossíntese dos neurotransmissores GABA, serotonina e dopamina, atuando, também, como um modulador das ações dos hormônios esteróides,

através da interação com receptores esteróides complexos. Sua ação trófica sobre o tecido nervoso lhe confere utilidade terapêutica nos casos em que existe uma degeneração coclear com comprometimento vestibular. O dimenidrinato demonstra sua eficácia como medicação sintomática nas náuseas e vômitos da gravidez, principalmente quando administrado juntamente com o cloridrato de piridoxina (vitamina B6). A zona de gatilho quimiorreceptora e o centro do vômito no bulbo parecem estar também envolvidos na fisiopatologia das náuseas e vômitos da gravidez. No entanto, a base do processo fisiopatológico permanece indefinida; admite-se que existam vários fatores etiológicos (multifatorial), entre eles a deficiência da vitamina B6. Agindo no fígado, a piridoxina opõe-se à formação de substâncias tóxicas provenientes especialmente do metabolismo das proteínas; tais substâncias funcionam como fatores predisponentes aos vômitos.

Propriedades farmacocinéticas

O dimenidrinato é bem absorvido após a administração oral e o início de sua ação ocorrer 15 a 30 minutos após sua administração oral. A duração da ação persiste por 4 a 6 horas. Não há dados sobre a distribuição de dimenidrinato nos tecidos, uma vez que ele é extensivamente metabolizado no fígado; não há dados sobre possíveis metabólitos. A eliminação do dimenidrinato, assim como outros antagonistas H1, é mais rápida em crianças do que em adultos e mais lenta nos casos de insuficiência hepática grave. É excretado no leite materno em concentrações mensuráveis, mas não existem dados sobre seus efeitos em lactentes.

A piridoxina é rapidamente absorvida no jejuno por difusão passiva. O pico de concentração se dá após 1,25 horas da administração oral. É metabolizada no fígado primariamente em fosfato de piridoxal (metabólito principal e forma ativa da vitamina), sendo liberado na corrente sanguínea, onde se liga à albumina. Os músculos são o principal sítio de armazenamento. Outro metabólito ativo é o fosfato de piridoxamina. A taxa de excreção renal é de 35% a 63%. O ácido 4-piridóxico é a forma primária inativa da vitamina excretada na urina. Outra forma de excreção da piridoxina é através da bile (2%). A excreção no leite materno é segura. A meia-vida de eliminação da piridoxina é de 15 a 20 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula.

O dimenidrinato é contra-indicado para pacientes porfíricos.

DIMENIDRIN é contra-indicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como o produto pode causar sonolência, recomenda-se cuidado no manejo de automóveis e máquinas.

Recomenda-se não utilizar o produto quando da ingestão de álcool, sedativos e tranquilizantes, pois o dimenidrinato pode potencializar os efeitos neurológicos dessas substâncias.

Cuidados devem ser observados em pacientes asmáticos, com glaucoma, enfisema, doença pulmonar crônica, dispnéia e retenção urinária (condições que podem ser agravadas pela atividade anticolinérgica).

Em pacientes com insuficiência hepática aguda, deve ser considerada redução da dose, uma vez que o dimenidrinato é intensamente metabolizado pelo fígado.

O dimenidrinato pode mascarar os sintomas de ototoxicidade secundária ao uso de drogas ototóxicas. Pode ainda exacerbar distúrbios convulsivos.

Pertencendo ao grupo dos anti-histamínicos, o dimenidrinato pode ocasionar, tanto em adultos como em crianças, uma diminuição na acuidade mental e, particularmente em crianças pequenas, excitação.

Gravidez e lactação: o dimenidrinato é considerado seguro para uso durante a lactação. Assim como outros antagonistas H1, o dimenidrinato é excretado no leite materno em quantidades mensuráveis. Entretanto, não há dados avaliando os efeitos do fármaco em lactentes em uso da medicação. Em geral, os anti-histamínicos são relativamente seguros para administração no período de lactação, no entanto é o médico quem deve avaliar a necessidade do seu uso, da suspensão do uso da medicação ou da interrupção da amamentação. Categoria B de Risco na Gravidez – **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Pacientes pediátricos: DIMENIDRIN solução oral (Gotas) não deve ser administrado a menores de 2 anos.

Pacientes idosos: não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Portanto, eles devem utilizar dose semelhante à dose dos adultos acima de 12 anos.

Na insuficiência renal: não é necessária redução da dose na disfunção renal, uma vez que pouco ou nenhum fármaco é excretado inalterado pela urina.

Na insuficiência hepática: deve ser considerada redução da dose em pacientes com insuficiência hepática aguda, uma vez que o dimenidrinato é intensamente metabolizado pelo fígado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização dos depressores do sistema nervoso central, como os tranquilizantes, antidepressivos, sedativos. Evitar o uso concomitante com inibidores da monoaminooxidase e levodopa. Evitar o uso com medicamentos ototóxicos, pois pode mascarar os sintomas de ototoxicidade.

O uso concomitante da piridoxina e contraceptivos orais, hidralazina, isoniazida ou penicilamina pode aumentar as necessidades de piridoxina.

O dimenidrinato pode causar uma elevação falso-positiva nos níveis de teofilina, quando a teofilina é medida através de alguns métodos de radioimunoensaio.

Ingestão concomitante com outras substâncias: evitar o uso do produto concomitantemente a bebidas alcoólicas, pois o dimenidrinato pode potencializar os efeitos neurológicos do álcool. Não há restrições quanto ao uso do produto com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

DIMENIDRIN tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

DIMENIDRIN é uma solução límpida, avermelhada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIMENIDRIN pode ser administrado imediatamente antes ou durante as refeições.

Posologia:

A posologia é de 1,25 mg de dimenidrinato/kg de peso corporal. A posologia diária máxima recomendada para é de 75 mg/dia para crianças menores de 6 anos, de 150 mg para crianças de 6 a 12 anos e de 400 mg para adultos acima de 12 anos.

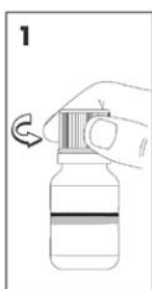
Adultos e crianças a partir de 2 anos de idade: 1 gota/kg de peso corporal (equivalente a 1,25 mg de dimenidrinato/kg) ou a critério médico, não excedendo a dose máxima diária, conforme a tabela abaixo:

Faixa etária	Posologia e Frequência
Crianças de 2 a 6 anos	1 gota/kg a cada 6 a 8 horas, não excedendo 60 gotas (75 mg) em 24 horas
Crianças de 6 a 12 anos	1 gota/kg a cada 6 a 8 horas, não excedendo 120 gotas (150 mg) em 24 horas
Adultos acima de 12 anos	1 gota/kg a cada 4 a 6 horas, não excedendo 320 gotas (400 mg) em 24 horas.

Não administre medicamentos diretamente na boca das crianças, utilize uma colher para pingar as gotinhas.

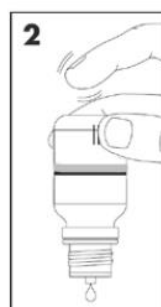


Atenção: o frasco de DIMENIDRIN solução oral (gotas) vem acompanhado de uma tampa e um gotejador de fácil manuseio.



Modo de abertura:

Gire a tampa no sentido anti-horário.



Modo de gotejamento:

Vire o frasco, mantendo-o na posição vertical. Para começar o gotejamento, bata levemente com o dedo no fundo do frasco.

Em caso de viagem, DIMENIDRIN deve ser utilizado de maneira preventiva, com pelo menos meia hora de antecedência.

Na insuficiência hepática: deve ser considerada redução da dose em pacientes com insuficiência hepática aguda, uma vez que o dimenidrinato é intensamente metabolizado pelo fígado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento pode causar as seguintes reações adversas:

Reação muito comum ($> 1/10$): sedação e sonolência.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaléia.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): relatos isolados de erupção cutânea fixa e púrpura anafilática

O dimenidrinato pertence a uma classe de anti-histamínicos que também pode causar efeitos anti-muscarínicos, como por exemplo, visão turva, boca seca e retenção urinária. Outras reações adversas que podem ser causadas por esta classe de medicamentos são: tontura, insônia e irritabilidade. Porém, especificamente para o dimenidrinato, a documentação de tais sintomas na literatura científica é pobre ou inexistente.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Em casos da ingestão de uma dose excessiva da medicação (superdose), podem ocorrer os seguintes sintomas: sonolência intensa, taquicardia ou disritmia, dispnéia e espessamento da secreção brônquica, confusão, alucinações, convulsões, podendo chegar à depressão respiratória e coma.

Não se conhece um antídoto específico. Devem ser adotadas as medidas habituais de controle das funções vitais e tratamento sintomático de suporte: administração de oxigênio e de fluidos intravenosos; lavagem gástrica; redução da absorção (carvão ativado – 30g/240 ml de água); indução do vômito (cautela para evitar aspiração); controlar a pressão arterial (vasopressores - dopamina ou noradrenalina; não usar adrenalina); nas convulsões usar um benzodiazepínico IV. Na depressão respiratória e coma, podem ser necessários procedimentos de ressuscitação (não utilizar estimulantes/analépticos, pois podem causar convulsões).

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0392.0092

Farm. Resp. Dra. Giovana Bettoni - CRF-GO nº 4617

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitapan Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira

XXXXXX- 10/14A



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
14/10/2014	-	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<p>Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário.</p> <p>Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.</p>	VP/VPS	<p>25mg/ml + 5mg/ml sol or ct fr pet amb got x 20ml</p> <p>25mg/ml + 5mg/ml sol or ct 50 fr pet amb got x 20ml</p>