

**PharmaScience**

**APETIVAN<sup>®</sup> BC**

**PharmaScience Indústria Farmacêutica S.A**  
**XAROPE**  
**cloridrato de ciproheptadina 4 mg + associações**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Apetivan® BC

cloridrato de ciproeptadina + associações

### APRESENTAÇÃO

Xarope de cloridrato de ciproeptadina 4 mg + associações em embalagem com frasco contendo 240 mL.

### USO ORAL/USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

| COMPOSIÇÃO   | Concentração | IDR* Adulto | IDR* Crianças               |                                 |           |
|--|--------------|-------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------|
|  |              |             | 2-3 anos<br>(24 a 36 meses) | 4-6 anos<br>(37 meses a 6 anos) | 7-10 anos |
| cloridrato de ciproeptadina                                | 4 mg         | -           | -                           | -                               | -         |
| tiamina (vitamina B1 - na forma de cloridrato) **          | 0,6 mg       | 150 %       | 240 %                       | 200 %                           | 200 %     |
| riboflavina (vitamina B2 - na forma de fosfato sódico) *** | 0,75 mg      | 173,08 %    | 300 %                       | 250 %                           | 250 %     |
| piridoxina (vitamina B6 - na forma de cloridrato) ****     | 0,67 mg      | 154,62 %    | 268 %                       | 268 %                           | 201 %     |
| nicotinamida   | 6,67 mg      | 125,06 %    | 222,3 %                     | 166,75 %                        | 166,75 %  |
| ácido ascórbico (vitamina C)                               | 21,67 mg     | 144,47 %    | 144,5 %                     | 144,5 %                         | 185,7 %   |
| excipientes***** q.s.p.                                    | 5 mL         | -           | -                           | -                               | -         |

\* Ingestão Recomendada Diária.

\*\* Equivalente a 0,673 mg de cloridrato de tiamina.

\*\*\* Equivalente a 1,025 mg de fosfato sódico de riboflavina.

\*\*\*\* Equivalente a 0,814 mg de cloridrato de piridoxina.

\*\*\*\*\*ácido cítrico, sorbitol, sacarose, metilparabeno, propilparabeno, aroma de laranja, propilenoglicol, água purificada.

## II-INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Apetivan® BC é indicado como estimulante do apetite. Suplemento vitamínico e/ou mineral em dietas restritivas e inadequadas. Suplemento vitamínico e/ou mineral em idosos e para crianças em fase de crescimento.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quatro homens e três mulheres voluntários da pesquisa com peso normal, participaram de um estudo de 18 dias, receberam ciproeptadina oral (4 mg) ou placebo em 09:30, 12:45 e 17:30 horas por dia. O consumo alimentar, desempenho e avaliações subjetivas foram medidos ao longo do dia. A interação entre o consumo de carboidratos e ciproeptadina foi examinada e demonstrou níveis variados de ingestão de carboidratos. Três condições de dieta foram testadas para 6 dias cada: uma dieta regular, um baixo-hidrato de carbono (alto teor de gordura) da dieta, e uma dieta rica em carboidratos. Placebo foi administrado nos dias 1, 2, 3 e 6, enquanto ciproeptadina foi dada nos dias 4 e 5 de cada condição de dieta. A ingestão calórica total diminuiu ( $p < 0,007$ ) quando os indivíduos receberam placebo e tinham acesso a uma dieta regular, de 2.500 kcal/dia (59% de carboidratos, 28% de gordura, 13% de proteína), e quando os indivíduos receberam placebo e tinham acesso à dieta de baixo carboidrato (hidrato de carbono de 40%, 43% de gordura, 17% de proteína). A ingestão calórica aumentou ( $p < 0,056$ ) quando os indivíduos receberam placebo e tinham acesso a uma dieta rica em carboidratos (70% de carboidratos, 19% de gordura, 11% de proteína). Ciproeptadina aumentou significativamente a ingestão diária total de calorias em 20%, para 3.000 kcal, apenas sob a condição dieta regular. O aumento da ingestão calórica foi devido a um aumento no número de vezes das ingestões alimentares sem uma mudança nos hábitos.<sup>1</sup>

Um outro estudo esclarece os efeitos do cloridrato de ciproeptadina, que é conhecida clinicamente para estimular o apetite e, conseqüentemente, aumentar o peso corporal, experimentos na forma aguda e crônica foram realizados. Nos experimentos crônicos, a ingestão de alimentos e o peso corporal de ratos jovens aumentaram significativamente pelo uso de ciproeptadina, assim conclui-se que a ciproeptadina pode ter efeito sobre a alimentação das crianças.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>COMER, S.D., HANEY, M., FISCHMAN, M.W., FOLTIN, R.W. Cyproheptadine Produced Modest Increases in Total Caloric Intake by Humans. *Physiol Behav.* 1997 Oct;62(4):831-9.

<sup>2</sup>OOMURA, Y., ONO, T., SUGIMORI, M., NAKAMURA, T. Effects of cyproheptadine on the feeding and satiety centers in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1973 Jul-Aug;1(4):449-59.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ciproeptadina: é um anti-histamínico H<sub>1</sub>, possui também atividade anti-serotoninérgica, tem fraca atividade anticolinérgica e apresenta leves propriedades depressoras centrais. Seus diversos mecanismos de ação estão relacionados com o antagonismo competitivo com os mediadores químicos - histamina, serotonina e acetilcolina - pelos respectivos receptores. Usada na forma de cloridrato. Estimulante do apetite e supressor da cefaleia vascular. É bem absorvida por via oral, tendo início de ação em 15 a 60 minutos e efeito máximo em uma a duas horas. Duração de ação de 8 horas. Sofre biotransformação hepática e parcialmente renal. Excreção renal (40%) e pelas fezes (2 a 20%), principalmente na forma de metabólitos.

Vitamina B1: a tiamina combina-se com o trifosfato de adenosina (ATP), formando assim pirofosfato de tiamina, que atua como coenzima da descarboxilação de  $\alpha$ -cetoácidos e é essencial para o metabolismo de carboidratos. É utilizada na forma de nitrato ou cloridrato. Ela é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, principalmente no duodeno, exceto nas síndromes de má absorção; o álcool inibe sua absorção. A absorção máxima, por via oral, é de 8 a 15 mg por dia. Sofre biotransformação hepática. Não produz efeitos tóxicos quando administrada por via oral e o excesso é excretado rapidamente pela urina. É eliminada pela urina, quase inteiramente (80 a 96%) como metabólitos. O excesso é excretado nas formas íntegras e de metabólitos, também pela urina.

Vitamina B2: Na mucosa intestinal é transformada em flavina mononucleotídeo (FMN) que, no fígado é convertido a flavina adenina dinucleotídeo (FAD). FMN e FAD atuam como coenzimas, que são necessárias para a respiração tecidual normal. A riboflavina participa também da ativação da piridoxina e conversão do triptofano em ácido nicotínico. Pode estar compreendida na manutenção da integridade dos eritrócitos. É também chamada de riboflavina. Ela é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, principalmente no duodeno; o álcool inibe sua absorção intestinal. A Vitamina B2 - riboflavina e seus metabólitos são distribuídos a todos os tecidos orgânicos e ao leite; pequena quantidade é absorvida no fígado, baço, rins e coração. Sua ligação a proteínas é moderada (60%). Sofre biotransformação, dando flavina mononucleotídeo na mucosa intestinal; este, no fígado, se converte

em flavina adenina dinucleotídeo. A meia-vida, após a administração oral, é de 66 a 84 minutos. É eliminada pela urina, quase inteiramente como metabólitos; o excesso é excretado, em grande parte na forma íntegra, pela urina. Pequena porção é excretada pelas fezes.

**Vitamina B6:** Nos eritrócitos a piridoxina é convertida ao fosfato de piridoxal e, em proporção menor, fosfato de piridoxamina, que atuam como coenzimas para diversas funções metabólicas que afetam a utilização de proteínas, lipídeos e carboidratos. No metabolismo de proteínas, participa da conversão de triptofano a ácido nicotínico ou serotonina; e desaminação, descarboxilação, transaminação e transulfuração de aminoácidos. No metabolismo de carboidratos, é responsável pela degradação do glicogênio a glicose-1-fosfato. Participa também da síntese do ácido amibutírico (GABA) dentro do sistema nervoso central e síntese do heme, bem como da conversão do oxalato a glicina. Como antídoto, a piridoxina aumenta a excreção de certos fármacos (isoniazida, por exemplo) que atuam como seus antagonistas. É também chamada de piridoxina. Ela é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, principalmente no jejuno; exceto em síndromes de má absorção. A piridoxina não se liga às proteínas plasmáticas; o fosfato de piridoxal liga-se totalmente às proteínas plasmáticas. Armazena-se no fígado, principalmente, com quantidades menores nos músculos e no cérebro. Sobre biotransformação hepática, degradando-se a ácido 4-piridóxido. A meia-vida é de 15 a 20 dias. É eliminada pela urina, quase que inteiramente como metabólitos; o excesso, que não é aproveitado, é excretado pela urina, grandemente na forma íntegra.

**Nicotinamida:** Não apresenta atividade anti-hiperlipidêmica. Tampouco é vasodilatadora. A nicotinamida é componente de duas coenzimas: nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). Estas coenzimas são necessárias para a respiração tecidual, glicogenólise e metabolismo de lipídeos, aminoácidos, proteínas e purinas. Corresponde à amina do ácido nicotínico. É também chamada de niacinamida. É usada no organismo como fonte de ácido nicotínico

**Ácido ascórbico (Vitamina C):** Corresponde ao ácido L-ascórbico. Usado também como sal sódico ou cálcico. Atua como coenzima e, sob determinadas condições, como agente redutor e antioxidante. Direta ou indiretamente fornece elétrons a enzimas que requerem íons metálicos reduzidos. Age como cofator para prolil e lisil hidroxilases na biossíntese do colágeno. Participa também do metabolismo de ácido fólico, fenilalanina, tirosina, ferro, histamina, norepinefrina e alguns sistemas enzimáticos de fármacos, bem como da utilização de carboidratos; da síntese de lipídios, proteínas e carmitina; da função imune; da hidroxilação da serotonina; e da preservação da integridade dos vasos sanguíneos. É indicado na profilaxia e tratamento da deficiência da vitamina C, que se produz como resultado de uma nutrição inadequada. Ele é rapidamente absorvido do trato gastrointestinal (jejuno); a absorção pode ser reduzida com doses altas. Baixa ligação às proteínas plasmáticas - 25%. Encontra-se presente no plasma e células e as maiores concentrações se apresentam no tecido glandular. Sofre biotransformação hepática, sendo reversivelmente oxidado a ácido desidroascórbico; parte é biotransformada a ascorbato-2-sulfato, que é inativo, e ácido oxálico. Atravessa a barreira placentária e é excretado pelo leite. Sua eliminação é renal, a maior parte na forma de metabólitos. É removível por hemodiálise.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Nos casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Sendo o cloridrato de ciproptadina uma substância anticolinérgica, apesar desse efeito ser mínimo na posologia recomendada, o produto é contraindicado na presença de glaucoma do ângulo fechado ou aberto, predisposição à retenção urinária e nos pacientes portadores de úlcera péptica estenosante ou obstrução piloro-duodenal, hipertrofia prostática ou obstrução do colo vesical, doenças do sistema cardiovascular, hipertensão, hipertireoidismo e constipação crônica idiopática. É também contraindicado o tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase. Não deve ser administrado à pacientes debilitados ou em ataque agudo de asma. Qualquer substância anti-histamínica não deve ser usada por lactentes e recém-nascidos prematuros.

**Este medicamento é contraindicado para recém-nascidos prematuros.**

**Este medicamento é contraindicado para mulheres amamentando.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deverá ser evitado o uso de álcool ou outros depressores do SNC (Sistema Nervoso Central).

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

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

Por seu efeito antimuscarínico, pode inibir a secreção salivar, o que contribui para o desenvolvimento de cáries, doença periodontal, candidíase oral e mal-estar.

Nos casos de grave perda de apetite, devem ser pesquisadas as causas, para excluir a possibilidade de outras doenças graves.

Em tratamentos prolongados, manter sob vigilância a contagem de células sanguíneas.

Gravidez: Na gravidez ou idade prolifera da mulher, a administração de qualquer medicamento requer cuidados especiais para evitar os possíveis riscos para mãe e filho.

Lactação: Pode inibir a lactação, portanto a relação risco-benefício deverá ser avaliada durante a lactação.

Embora não haja evidência de efeitos prejudiciais, não foi estabelecida a segurança no feto com altas doses de vitamina C.

Categoria de Risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

Crianças e Idosos: é mais provável que se produzam efeitos antimuscarínicos e estimulantes do SNC. Em crianças pequenas **Apetivan® BC** pode às vezes provocar excitação. Em Pacientes idosos devem seguir as orientações gerais descritas na bula e a administrar com cuidado, pois estes são mais sujeitos a tontura, sedação e hipertensão. A ciproptadina, em pacientes de idade avançada é mais comum que apareçam confusão, sonolência, enjôos e secura na boca, nariz ou garganta.

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

Por conter vitamina C na formulação de **Apetivan® BC**, deverá ser avaliada a relação risco-benefício em pacientes com hiperoxalúria, cálculos renais, hemocromatose, anemia sideroblástica, talassemia, anemia depreanócita.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento - Medicamento:

**Vitamina B2:** pacientes que tiverem fazendo uso de antidepressivos tricíclicos ou fenotiazínicos podem ter necessidade aumentada de vitamina B2. A probenecida diminui a absorção gastrointestinal da vitamina B2.

**Vitamina B6:** pode reduzir os níveis séricos da fenitoína e fenobarbital. Pode também reverter os efeitos antiparkinsonianos da levodopa; o mesmo não ocorre com a associação carbidopa-levodopa. Se utilizada com cloranfenicol, ciclofosfamida, ciclosporina, clarambucila, corticotrofina, mercaptopurina, isoniazida ou penicilina pode causar anemia ou nefrite periférica, devido a ação antagonista destas drogas à piridoxina. Estrogênios ou anticoncepcionais podem aumentar as necessidades de piridoxina.

**Ciproptadina:** o uso concomitante com antidepressivos tricíclicos, álcool e maprotilina, potencializa os efeitos depressores sobre o SNC devido a interação destas substâncias com ciproptadina. Além disso, haloperidol, ipratrópio, fenotiazinas ou procainamida podem ter seus efeitos antimuscarínicos aumentados devido ao uso simultâneo com ciproptadina. Não se recomenda o uso junto com inibidores da MAO, pois pode prolongar e intensificar os efeitos antimuscarínicos e depressores do SNC dos anti-histamínicos.

**Vitamina C:** o uso simultâneo de barbitúricos ou primidona pode aumentar a excreção de ácido ascórbico na urina. O uso crônico ou em doses elevadas com dissulfiram pode interferir na interação dissulfiram-álcool. A acidificação da urina produzida pelo uso de grandes doses de ácido ascórbico pode acelerar a excreção renal de mexitelina. A prescrição conjunta com salicilatos aumenta a excreção urinária de ácido ascórbico.

**Piridoxina combinada com alretamina, cisplatina e levodopa** diminui o efeito da última droga.

Interações Medicamento - Substância Química:

**Álcool:** o uso concomitante desta substância e o medicamento **Apetivan® BC** pode inibir a absorção das vitaminas B1 e B2.

Interações Medicamento - Exame Não Laboratorial:

O tratamento com cloridrato de ciproheptadina deve ser suspenso 48 horas antes de se efetuar qualquer tipo de prova cutânea, já que os anti-histamínicos podem impedir ou diminuir as reações que, do outro modo, seriam positivas aos indicadores de reatividade dérmica.

Interações Medicamentos - Doenças:

As seguintes patologias podem ser agravadas por **Apetivan® BC**, devido a presença de vitamina C: hiperoxalúria, cálculos renais, hemocromatose, anemia sideroblástica, talassemia, anemia depreanócita.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

**Apetivan® BC** apresenta-se como xarope de cor amarela, sabor laranja e isento de partículas estranhas.

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Apetivan® BC** deve ser administrar em uma só dose à noite ao deitar ou em doses fracionadas, de meia à uma hora antes das refeições, conforme a posologia recomendada.

Crianças 2 a 6 anos: No máximo 10 mL (8 mg de cloridrato de ciproheptadina) em doses fracionadas.

Crianças 7 a 14 anos: No máximo 15 mL (12 mg de cloridrato de ciproheptadina) em doses fracionadas.

Acima de 14 anos e adultos: Geralmente 15 mL (12 mg) são suficientes.

Para crianças menores de 2 anos, não há esquema posológico estabelecido.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, secreções brônquicas.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): dor abdominal com cólicas, disfunções hepáticas, alterações sanguíneas, visão turva, colestase, tonturas, hepatite medicamentosa, nariz e garganta secos, disúria, excitação, hiperhidrose, aumento de apetite, nervosismo, pesadelos, função cognitiva prejudicada, fotossensibilidade cutânea, erupção cutânea, taquicardia, zumbido, alterações visuais, xerostomia.

Reações adversas com frequência desconhecida: distúrbios de coordenação, tremores, insônia, parestesia, neurite, convulsões, alucinações, histeria, desmaio, labirintite aguda, hipotensão, choque anafilático, distúrbios sanguíneos, menstruação precoce, fadiga, calafrios, dor de cabeça, aumento do apetite/ganho de peso, icterícia, insuficiência hepática, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação.

A ciproheptadina, em pacientes de idade avançada, é mais comum que cause confusão, sonolência, enjoos e secura na boca, nariz ou garganta. Em crianças podem ocorrer pesadelos, excitação não habitual, nervosismo e irritabilidade. Podem surgir cansaço ou debilidades não habituais, micção dificultada ou dolorosa, taquicardia, erupção cutânea.

A vitamina B6 pode causar neuropatia sensorial ou síndromes neuropáticas quando tomada em doses de 50 mg a 2 por dia por tempo prolongado, progredindo desde andar vacilante e pés entorpecidos até adormecimento e desajeitamento das mãos; este quadro é reversível.

A vitamina B2 pode causar possíveis sintomas de excessos não relevantes que incluem coceiras, entorpecimentos, sensação de ardência.

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

## 10. SUPERDOSE

A vitamina B1 - tiamina - não produz efeitos tóxicos quando administrada por via oral e o excesso é excretado rapidamente pela urina. Ingestão excessiva de nicotinamida ocasiona rubor facial e do pescoço, urticária, erupções cutâneas e distúrbios gastrintestinais. As reações de superdose de anti-histamínicos (por exemplo, ciproheptadina) pode variar de depressão do sistema nervoso central a excessiva estimulação, especialmente em crianças. Também podem ocorrer sintomas como boca seca, pupilas dilatadas, rubor e sintomas gastrintestinais. Em caso de superdose, deve-se promover a indução do vômito. Se o vômito não ocorrer naturalmente o paciente deve ser induzido com o uso de ipeca. Se o paciente mesmo assim não vomitar, então deve ser feita uma lavagem gástrica seguida de carvão ativado. A lavagem gástrica deve ser realizada utilizando solução salina isotônica. Deve-se tomar os devidos cuidados contra aspiração, especialmente em crianças e lactentes. Quando houver sintomas e sinais do SNC indicando risco de vida, o uso intravenoso de salicilato de fisostigmina pode ser considerado. Estimulantes não devem ser utilizados. Podem ser utilizados vasopressores para o tratamento da hipotensão.

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

## III - DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.1717.0011

Farm. Resp.: Lílian C. O. Meireles - CRF/MG: 14.813

**PharmaScience Indústria Farmacêutica S.A**

Rua Texaco, 640 - Jardim Piemonte

CEP: 32.689-322 - Betim - MG

CNPJ: 25.773.037/0001-83 SAC 0800 037 5000

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 28/02/2014.**



**Histórico de alteração para a 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 do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 13/12/2018                    | 1177513/18-1                 | 10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | NA   | NA               | NA      | NA                | Versão inicial  | VP/VPS           | XPE CT FR PLAS AMB X 240ML |
| 29/06/2023                    | Gerado após o peticionamento | 10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | NA   | NA               | NA      | NA                | Atualização da logomarca<br><br>Correção na descrição da via de administração pediátrica de “Uso Adulto e Pediátrico” para “Uso Adulto e Pediátrico Acima de 2 Anos”.<br><br>Item 7, Item 9<br><br>Dizeres Legais | VPS              | XPE CT FR PLAS AMB X 240ML |