

**APEVITIN<sup>®</sup> BC**

EMS S/A

xarope

cloridrato de ciproptadina 4mg + associações

Apevitin® BC xarope bula profissional

### Apevitin® BC

cloridrato de ciproeptadina + associações

### I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### Apevitin® BC

cloridrato de ciproeptadina + associações

### APRESENTAÇÃO

Xarope

cloridrato de ciproeptadina 4 mg + associações.

Embalagem contendo frasco de 240 mL + dosador

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO	Concentração	IDR* Adulto	IDR* Crianças		
			2-3 anos (24 a 36 meses)	4-6 anos (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 de sódio) ***	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 %
Veículo***** 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

\*\*\*\*\* sorbitol, sacarose, propilenoglicol, sacarina sódica, ciclamato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, essência de cereja, essência de caramelo, citrato de sódio di-hidratado, água purificada.

### II-INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Apevitin® 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

Ciproheptadina: 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 prolif 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 carnitina; 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 ciproheptadina 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 proflera 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 **Apevitin® 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, enjões 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 **Apevitin® 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, clorambucila, 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 procaína 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 altretamina, cisplatina e levodopa diminui o efeito da última droga.

Interações Medicamento – Substância química

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

Interações Medicamento – Exame Não Laboratorial

O tratamento com cloridrato de ciproptadina 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 **Apevitin® BC**, devido a presença de vitamina C: hiperoxalúria, cálculos renais, hemocromatose, anemia sideroblástica, talassemia, anemia depreanócita.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O prazo de validade do produto 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.**

Características físicas e organolépticas: xarope límpido, na cor amarela, com sabor e odor de caramelo-cereja.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Apevitin® BC** deve ser administrado 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 ciproptadina) em doses fracionadas.

Crianças: 7 a 14 anos  
No máximo 15 ml (12 mg de cloridrato de ciproptadina) 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 ciproptadina, em pacientes de idade avançada, é mais comum que cause confusão, sonolência, enjôos 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, ciproptadina) 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 M.S. nº. 1.0235.0328.

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio

CRF - SP nº 19.710

### EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

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.**



[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)



**Histórico de alteração para a bula**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
0157829/14-4	(10461) – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	28/02/2014	28/02/2014	Produto sem bula padrão.  Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA..