

**Modelo de Bula**  
**PROFISSIONAL**

**EPATIVAN**

**citrato de colina + betaína + metionina**

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

SOLUÇÃO ORAL

100 MG/ML + 50 MG/ML +10 MG/ML

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL

### I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### **Epativan**

citrato de colina 100 mg/mL + betaína 50 mg/mL + metionina 10 mg/mL

#### **APRESENTAÇÕES**

Solução oral: caixa contendo 10 ou 48 flaconetes de 10 mL

#### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada mL contém:

citrato de colina .....	100 mg
betaína.....	50 mg
metionina.....	10 mg
Veículos* q.s.p.:.....	1 mL

\*álcool etílico, aroma de abacaxi, corante amarelo n° 10, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, sorbitol e água purificada.

### II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### **1. INDICAÇÕES**

Epativan é um produto composto por 3 aminoácidos: metionina, colina e betaína. Indicado no tratamento dos distúrbios metabólicos hepáticos.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Quarenta pacientes considerados com risco de desenvolvimento de dano hepático, renal, pancreático ou miocárdico após intoxicação com paracetamol, foram estudados, distribuídos aleatoriamente em 3 grupos, controlados pela idade, intervalo entre ingestão e início de tratamento e severidade da intoxicação. O grupo I recebeu terapia endovenosa com cisteamina (3-6 g por 20h, n=14); o grupo II, metionina por via oral (10 g por 16h, n=13) e o grupo III, controle, recebendo apenas terapia de suporte (dextrose 10% por via endovenosa e vitaminas, n=13). Tanto os pacientes do grupo I como os pacientes do grupo II apresentaram melhor evolução clínica, monitorada por avaliação histológica, concentrações séricas de bilirrubina, aspartato aminotransferase e tempo de protrombina. Um paciente do grupo III faleceu, enquanto não foram observados óbitos nos grupos I e II.<sup>1</sup> Em um estudo, foram tratados 17 pacientes com altos níveis plasmáticos de paracetamol com metionina por via oral (2-5 g a cada 4h, tratamento iniciado com intervalo menor que 10h após a ingestão de paracetamol). Dos 17 pacientes estudados, 12 não demonstraram evidências de dano hepático (monitorado através da concentração sérica de AST), 2 apresentaram dano hepático pequeno enquanto que 3 apresentaram dano hepático mais intenso. Não ocorreram mortes neste grupo, entretanto, no grupo controle (n=14), 7 dos pacientes faleceram por insuficiência hepática e os sete restantes apresentaram evidências de dano hepático intenso. Estes pesquisadores também administraram metionina a cinco pacientes, só que com intervalo de ingestão maior que 10h. Neste grupo, um paciente faleceu e os outros quatro apresentaram evidências de dano hepático.<sup>2</sup> Em um estudo envolvendo 10 pacientes adultos com esteatose hepática não alcoólica, os pacientes receberam betaína anidra solução oral dividida em duas doses diárias por 12 meses. Uma melhora significativa nos níveis séricos de aminotransferase aspartato (p=0,02) e de ALAT (p=0,007) ocorreu durante o tratamento. O nível de aminotransferases normalizou em três dos sete pacientes, reduzindo por 50% em três dos sete pacientes, e permanecendo inmutável em um paciente quando comparado com os valores basais. Melhora nos níveis séricos de aminotransferases (ALT - 39%; AST - 38%) também ocorreu durante o tratamento naqueles pacientes que não completaram todo o estudo. Similarmente, uma significativa melhora no grau de esteatose, no grau de necrose inflamatória, e nos estágios de fibroses foi observada neste 1 ano de tratamento com betaína. A betaína demonstrou melhora bioquímica e histológica significativa nas células do fígado de pacientes com esteatose não alcoólica, podendo ser utilizada sem riscos nestes pacientes.<sup>3</sup>

#### **Referências Bibliográficas:**

1. Hamlyn AN, Lesna M, Record CO, et al. Methionine and cysteamine in paracetamol (acetaminophen) overdose, prospective controlled trial of early therapy. *J Int Med Res.* 1981;9(3):226-31.
2. Crome P, Volans GN, Vale JA, et al. The use of methionine for acute paracetamol poisoning. *J Int Med Res.* 1976;4(4 Suppl):105-11.
3. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2711-7.

#### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

As substâncias ativas de Epativan são importantes para normalizar o metabolismo proteico e lipídico nos casos em que há distúrbios metabólicos como a esteatose hepática. A esteatose hepática é definida como uma alteração morfofisiológica dos hepatócitos em consequência de diversos distúrbios metabólicos, sendo habitualmente um processo reversível. A remoção dos fatores causais leva à mobilização da gordura acumulada e restauração do aspecto normal. A associação dos aminoácidos demonstrou maior eficácia do que os aminoácidos em separado mantendo a excelente tolerabilidade. Estes aminoácidos atuam na metabolização das gorduras acumuladas no interior dos hepatócitos, revertendo o quadro da esteatose hepática.

A colina é uma substância que age principalmente sobre o fígado, evitando o acúmulo de gordura nesse órgão e auxiliando na remoção de restos metabólicos e outras toxinas. A colina, combinando se com gorduras e com fósforo para formar a lecitina, é essencial à produção de lipoproteínas. Estas lipoproteínas desempenham importante papel na remoção da gordura hepática e no transporte normal dos lipídios. A colina apresenta três principais funções no organismo. Principalmente, participando na biossíntese da fosfatidilcolina e outro complexo de colina contendo fosfolípidos, colina apresenta uma importante atuação na síntese dos fosfolípidos no plasma e na estrutura das membranas celulares. A segunda e terceira função metabólica são a síntese direta de acetilcolina, um neurotransmissor, e via betaína com fonte de grupos metil instáveis. Estimou-se que os humanos necessitam de aproximadamente 0,3 mmol/kg/d de grupos metil. A colina deve ser oxidada em betaína na mitocôndria do fígado para atuar como doadora de metil. A betaína completa a ação antioxidante hepática de Epativan, pois juntamente com a metionina e a colina, acelera a remoção da

## Modelo de Bula

# PROFISSIONAL

gordura infiltrada no fígado. O principal efeito fisiológico da betaína é como um osmólito e como doador de radicais metil (transmetilação). Como um osmólito, a betaína protege as células, proteínas, e enzimas do estresse ambiental (alta salinidade ou extrema temperatura). Como um doador de radicais metil, a betaína participa do ciclo da metionina, primariamente no fígado e rins humanos. O consumo inadequado de grupos metil leva a hipometilação em vias muito importantes, incluindo: distúrbios no metabolismo de proteínas hepáticas (metionina) determinadas pela alta concentração de homocisteína plasmática e diminuição das concentrações de S-adenosilmetionina, e metabolismo inadequado das gorduras hepáticas, o que leva a esteatose (acumulação de gordura) e conseqüentemente dislipidemias. A metionina é um aminoácido essencial, que tem importante função protetora do fígado por sua ação antioxidante acentuada e por ser precursora da S-adenosil-L-Metionina (SAME) e do glutathion, um reconhecido antioxidante. A falta de metionina e dos demais fatores antioxidantes podem ser responsabilizados pela esteatose hepática. Além disso, na deficiência de metionina, há menor formação de s-adenosilmetionina (transmetilação) com menor ativação de folato, do t-RNA, síntese de creatina, carnitina, lecitina e norepinefrina. A queda da transsulfuração e formação da cisteína reduzem os níveis de glutathion, diminuindo, assim, parte importante da defesa antioxidante intracelular. A literatura bioquímica revela que o metabolismo da betaína está estritamente vinculado ao metabolismo da colina e da metionina.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas hipersensíveis aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para pessoas portadas de doenças hepáticas graves, tais como cirrose hepática proveniente do consumo de álcool.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com insuficiência hepática grave, a metionina deve ser usada com cautela, pois pode desencadear encefalopatia hepática.

Epativan não deve ser ingerido em jejum, pois ocasionalmente podem ocorrer distúrbios gástricos.

**Gravidez - Categoria de risco – C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.**

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

**Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos de interações medicamentosas com o produto.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Epativan solução oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

**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 do produto:

Solução amarela, límpida, com odor característico de abacaxi.

**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: 1 flaconete (10 mL), até 3 vezes por dia, antes das principais refeições, ou a critério médico.

Não ultrapasse as dosagens recomendadas, exceto com orientação médica.

Durante o tratamento, recomenda-se não ingerir bebidas alcoólicas.

Dose máxima diária recomendada: 3 flaconetes/dia que equivalem a 3000 mg/dia de colina, 1500 mg/dia de betaína e 300 mg/dia de metionina.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

**Reação muito comum** (>1/10).

**Reação comum** (>1/100 e <1/10).

**Reação incomum** (>1/1.000 e <1/100).

**Reação rara** (>1/10.000 e <1/1.000).

**Reação muito rara** (<1/10.000).

Epativan é bem tolerado. Não há relatos de reações adversas relacionadas a seu uso nas doses recomendadas.

**Reações raras:** prurido, cefaleia e distúrbios gástricos como náuseas e pirose.

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

#### 10. SUPERDOSE

Ao considerar as características farmacológicas dos componentes desse medicamento, é pouco provável que a superdose acidental de doses muito acima das recomendadas determine efeitos adversos graves. Caso ocorram, recomenda-se procurar socorro médico para adotar medidas de remoção do material não absorvido pelo trato digestivo.

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

## Modelo de Bula PROFISSIONAL

### III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.4381.0022  
Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra  
CRF-MG 10.883

#### **Fabricado por:**

**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**  
Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG  
CEP: 37550-000 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

#### **Registrado por:**

**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**  
Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP  
CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira  
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)  
0800 704 46 47 [www.grupocimed.com.br](http://www.grupocimed.com.br)

**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.**



## Modelo de Bula

### PROFISSIONAL

### 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 do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2014	0906582/14-2	10461- ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	0906582/14-2	10461- ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Para quê este medicamento é indicado?</li> <li>. Como este medicamento funciona?</li> <li>. Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>. O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>. Como devo usar este medicamento?</li> <li>. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?</li> <li>. Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>. o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</li> <li>. Indicações</li> <li>. Resultados de eficácia</li> <li>. Características farmacológicas</li> <li>. Contra – indicações</li> </ul>	VP/VPS	.100 MG/ML + 50 MG/ML + 100 MG/ML SOL OR CT 48 FLAC PLAS INC X 10 ML

## Modelo de Bula

### PROFISSIONAL

							<ul style="list-style-type: none"> <li>. Advertências e precauções</li> <li>. Interações medicamentosas</li> <li>. Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>. Posologia e modo de usar</li> <li>. Reações adversas</li> <li>. Superdose</li> </ul>		
13/06/16	1916721/16-1	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2016	1916721/16-1	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2016	8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	.100 MG/ML + 50 MG/ML + 100 MG/ML SOL OR CT 48 FLAC PLAS INC X 10 ML
23/10/2017	2137636/17-1	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	2137636/17-1	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	Apresentações	VP/VPS	.100 MG/ML + 50 MG/ML + 100 MG/ML SOL OR CT 10 FLAC PLAS INC X 10 ML  .100 MG/ML + 50 MG/ML + 100 MG/ML SOL OR CT 48 FLAC PLAS INC X 10 ML
--	--	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	9. Reações Adversas	VPS	100 MG/ML + 50 MG/ML + 100 MG/ML SOL OR CT 10 FLAC PLAS INC X 10 ML  .100 MG/ML + 50 MG/ML + 100 MG/ML SOL OR CT 48 FLAC PLAS INC X 10 ML