



CHOFRAFIG[®]
(citrato de colina + betaína + metionina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

solução oral

100,0 mg/mL + 50,0 mg/mL + 10,0 mg/mL

CHOFRAFIG[®]

citrato de colina + betaina + metionina



solução oral

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução oral: embalagem contendo frasco de 120 mL + copo medida.

Solução oral: embalagem contendo 60 flaconetes de 10 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

citrato de colina.....100,0 mg

betaina.....50,0 mg

metionina.....10,0 mg

Veículo: sorbitol, sacarina sódica, metilparabeno, propilparabeno, aroma artificial de abacaxi, amarelo de quinolina e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CHOFRAFIG é um produto composto de 3 aminoácidos, metionina, colina e betaina indicado no tratamento dos distúrbios metabólicos hepáticos. É importante para normalizar o metabolismo proteico e lipídico nos casos em que há distúrbios metabólicos como a esteatose hepática.

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.¹

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.²

Em um estudo envolvendo 10 pacientes adultos com esteatose hepática não alcoólica, os pacientes receberam betaina 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 imutável 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 betaina. A betaina demonstrou melhora bioquímica e histológica significativa nas células do fígado de pacientes com esteatose não alcoólica, podendo ser utilizada sem riscos nestes pacientes.³

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

CHOFRAFIG é um produto altamente eficaz e seguro para reverter a esteatose hepática não alcoólica e alcoólica sem nenhum risco, dado às ações puramente fisiológicas dos seus componentes. 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 de 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. Primeiramente, participando na biossíntese da fosfatidilcolina e outro complexo de colina contendo fosfolípidos. A colina apresenta uma importante atuação na síntese dos fosfolípidos no plasma e na

estrutura das membranas celulares. A segunda e terceira função metabólica é a síntese direta de acetilcolina, um neurotransmissor, e via betaina como 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 betaina na mitocôndria do fígado para atuar como doadora de metil.

A betaina completa a ação de antioxidante hepático de CHOFRAFIG, pois juntamente com a metionina e a colina, acelera a remoção da gordura infiltrada no fígado. O principal efeito fisiológico da betaina é como um osmólito e como doador de radicais metil (transmetilação). Como um osmólito, a betaina protege as células, proteínas e enzimas do estresse ambiental (ex: alta salinidade ou extrema temperatura). Como um doador de radicais metil, a betaina participa do ciclo da metionina, primeiramente 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) determinado 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 consequentemente dislipidemias. A literatura bioquímica revela que o metabolismo da betaina está estritamente vinculado ao metabolismo da colina e da metionina.

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 glutathione, um reconhecido antioxidante. A falta da 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, de t-RNA, síntese de creatina, carnitina, lecitina e norepinefrina. A queda da transulfuração e formação de cisteína reduz os níveis de glutathione, diminuindo assim, parte importante da defesa antioxidante intracelular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CHOFRAFIG não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para pessoas portadoras 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

Em pacientes com insuficiência hepática grave, a metionina deve ser usada com cautela, pois pode desencadear encefalopatia hepática. CHOFRAFIG não deve ser ingerido em jejum, pois ocasionalmente podem ocorrer distúrbios gástricos.

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

Pacientes idosos

Não há relatos de intercorrências até o momento sobre o uso do produto por idosos.

Gravidez

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.

Categoria de risco – C

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos de interações medicamentosas com o produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15° a 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: líquido límpido, translúcido, amarelo, com odor e sabor característicos, isento de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: 01 copo-medida ou 01 flaconete (10 mL) três vezes ao dia, de preferência antes das principais refeições.

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 3.000 mg/dia de colina, 1.500 mg/dia de betaina 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).

Nas doses habituais, não foram observadas reações adversas importantes.

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

Não foram relatadas reações adversas diferentes do placebo em estudo realizado com o uso contínuo por 30 dias.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose acidental, procure orientação médica imediatamente.

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

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

Registro MS – 1.0497.1368

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conjunto 11, Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981.0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
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 de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
26/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2015	Versão inicial	VP VPS	Solução oral 100,0 mg/mL + 50,0 mg/mL + 10,0 mg/mL