



Ephynal[®]

Bayer S.A.

Cápsula mole

400 mg de acetato de racealfatocoferol

RESTRICTED



EPHYNAL®
acetato de racealfatocoferol

APRESENTAÇÃO

Cápsula mole contendo 400 mg de acetato de racealfatocoferol (vitamina E).
Embalagem contendo 30 cápsulas moles.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula mole contém:

Vitamina E (acetato de racealfatocoferol) 400 mg

Excipientes: água purificada, glicerol, óleo de soja, metilparabeno, propilparabeno e gelatina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ephynal® é indicado como:

- adjuvante ao tratamento de doenças hepáticas gordurosa não alcoólicas, e
- na prevenção de alterações decorrentes da deficiência de vitamina E em pacientes que apresentem digestão prejudicada de lipídios como fibrose cística, abetalipoproteinemia e síndrome do intestino curto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fibrose cística, abetalipoproteinemia e síndrome do intestino curto

Dois relatos de casos demonstraram que em pacientes com abetalipoproteinemia, a vitamina E quando administrada antes do início das anormalidades, preveniu os sintomas neurológicos (Zamel, 2008) e interrompeu a progressão da miopatia (Hegele, 1985).

Em um estudo realizado em pacientes com fibrose cística, 63% apresentavam deficiência de vitamina E. Os pacientes receberam 2 cápsulas ao dia de 400UI de alfa tocoferol ao longo de 6 meses e ao final do estudo atingiram níveis adequados de vitamina E (Nasr, 1993).

Referências bibliográficas:

1. Hegele, Robert A.; Angel, Aubie. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. Canadian Medical Association Journal, v. 132, n. 1, p. 41, 1985.
2. Nasr, Samya Z.; O'leary, M. Hope; Hillermeier, Craig. Correction of vitamin E deficiency with fat-soluble versus water-miscible preparations of vitamin E in patients with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics, v. 122, n. 5, p. 810-812, 1993.
3. Zamel, Rola et al. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. Orphanet journal of rare diseases, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2008.

Doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemia e doença coronariana

A evidência mais robusta para a utilização da vitamina E na esteatose não alcoólica é proveniente do estudo PIVENS, desenvolvido por Sanyal et al (2010), que demonstrou uma melhora histológica superior na inflamação, mas não na fibrose, em pacientes não diabéticos que tomaram vitamina E em comparação com

RESTRICTED



aqueles que receberam placebo. A terapia com vitamina E em comparação ao placebo produziu melhora significativa na esteatohepatite não alcoólica em 43% versus 19% ($p = 0,001$). As enzimas hepáticas (ALT e AST) também foram reduzidas com vitamina E em comparação ao placebo ($p < 0,001$) e houve reduções na esteatose hepática ($p = 0,005$) e inflamação lobular ($p = 0,02$).

Parikh et al (2016) realizaram um estudo clínico randomizado prospectivo com 250 pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica diagnosticados por ultrassonografia, os pacientes eram não cirróticos, não diabéticos e apresentavam aumento de ALT (>40 UI/L), sendo aleatorizados para receber Vitamina E 400 mg 2x ao dia ou ácido ursodesoxicólico (UDCA) 300 mg 2x ao dia durante 52 semanas. O desfecho primário foi a normalização de ALT, o qual foi alcançado em 21 (14%) e 19 (19%) dos pacientes do grupo vitamina E e do grupo UDCA, respectivamente ($p = 0,2$). Ambos os tratamentos foram eficazes e seguros, sendo a proporção de pacientes com redução na ALT (56% vs 63%, $p = 0,2$), melhora sintomática (78% vs 67%, $p = 0,058$) e redução no escore de fibrose (44% vs 47%, $p = 0,69$).

Anushiravania et al (2019) conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para determinar a eficácia da vitamina E, pioglitazona, metformina e silimarina na melhoria de alguns marcadores bioquímicos e variáveis antropométricas na disfunção metabólica associada a doença hepática gordurosa não alcoólica. Os pesquisadores recrutaram 150 pacientes e o tratamento foi por um período de 3 meses. Este ensaio clínico sugeriu um benefício significativo da vitamina E na melhoria das aminotransferases hepáticas em pacientes com disfunção metabólica associada a doença hepática gordurosa, sem exercer quaisquer efeitos colaterais específicos. Os desfechos primários foram alterações de biomarcadores incluindo aminotransferases, glicemia de jejum, triglicérides, colesterol, LDL e HDL no início do estudo e 3 meses após a intervenção. Foi administrado a dose de 400 mg vitamina E, tendo sido observado uma melhora significativa nas aminotransferases, triglicérides e colesterol total.

Um estudo caso-controle avaliou o efeito do uso de 800mg de vitamina E diárias (2 cápsulas de 400mg dia) em 200 pacientes sobre o manejo da dislipidemia. Ao final de 1 mês de tratamento com vitamina E+ estatina, todos os parâmetros lipídicos se mostraram melhores, isto é, houve redução do colesterol total, do LDL-c e dos triglicérides, maior do que no grupo tratado somente com estatina (BHATTI et al, 2022).

Referências bibliográficas

1. Anushiravani A, Haddadi N, Pourfarmanbar M, Mohammadkarimi V. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2019, 31:613–617.
2. BHATTI, M. I.; BANO, R.; MEMON, F. R.; SHAH, M.; ET AL. Effects of Vitamin E in the Management of Dyslipidemia in Combination with Statin Therapy. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences* Vol. 16 No. 02, 2022.
3. Parikh P, Ingle M, Patel J, Bhate P, Pandey V, Sawant P. An open-label randomized control study to compare the efficacy of vitamin e versus ursodeoxycholic acid in nondiabetic and noncirrhotic indian NAFLD patients. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22:192-7.
4. Sanyal, A. J.; Chalasani, N.; Kowdley, K. V; Mccullough, A. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 18, p. 1675-1685, 2010.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

▪ Propriedades Farmacodinâmicas



O tocoferol age principalmente como um antioxidante fisiológico das estruturas lipídicas e como um estabilizador das membranas celulares, atuando assim como um adjuvante no tratamento de vários sinais clínicos associados à susceptibilidade oxidativa dos tecidos.

▪ Propriedades Farmacocinéticas

Já estão bem caracterizados e resumidos a absorção e o transporte do tocoferol.

A absorção do lúmen intestinal é dependente das secreções biliares e pancreáticas, da formação de micelas, da captação pelos enterócitos e da secreção dos quilomícrons. Após ingestão, estima-se que a absorção da vitamina E seja de 51 - 86%, mensurada pela excreção fecal.

Após a captação dos quilomícrons remanescentes pelo fígado, contendo o tocoferol recém absorvido, o tocoferol é excretado pelo fígado nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL).

O tocoferol está presente na maioria dos tecidos e não se armazena em nenhum local específico, ficando a maior parte no tecido adiposo e no tecido muscular. O tocoferol é pouco metabolizado. Por sua absorção intestinal relativamente baixa, a principal via de eliminação é a fecal. Aproximadamente 1% do tocoferol administrado por via oral é excretado na urina.

Os principais metabólitos urinários são 2, 5, 7, 8 - tetrametil - 2 (2 - carboxietil) - 6 - hidroxicroman (α -CEHC).

▪ Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos específicos com este medicamento, pois o perfil de segurança da vitamina E em animais é bem conhecido. A DL 50 do tocoferol oral em camundongos, ratos e coelhos é maior que 2000 mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao acetato de racealfatocoferol ou a qualquer um dos componentes do medicamento, nos casos de hipoprotrombinemia por deficiência de vitamina K e anemia por deficiência de ferro.

Este medicamento não se destina ao uso durante a gravidez e a amamentação; seu uso nestes períodos deve ser feito estritamente sob supervisão médica para as indicações específicas, ponderando o risco/benefício para a mãe e para a criança e o tratamento deverá ser ajustado de acordo com os níveis séricos de acetato de racealfatocoferol.

Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez sob supervisão médica. (“vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tromboflebitis ocorreram em pacientes tratados com tocoferol.

O uso prolongado de doses acima de 800 UI ao dia tem sido associado com o aumento da tendência a sangramentos em pacientes com deficiência de vitamina K. O uso excessivo de vitamina E pode antagonizar a função e vias da vitamina K; seu uso deve ser rigorosamente monitorado.

O uso terapêutico do tocoferol está associado a um aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico.

Alguns dados clínicos sugerem que o tratamento com tocoferol a longo prazo em recém-nascidos de baixo peso está associado com o risco de enterocolite necrotizante.

Categoria de risco na gravidez: C

Ephynal® não se destina ao uso durante a gravidez e amamentação; seu uso nestes períodos deve ser feito estritamente sob supervisão médica para as indicações específicas, ponderando o risco/benefício para a mãe e para a criança e o tratamento deverá ser ajustado de acordo com os níveis séricos de alfa-tocoferol.



Atenção: este medicamento contém óleo de soja.

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

Nenhum efeito tem sido observado na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante com antiácidos contendo hidróxido de alumínio diminui a absorção das vitaminas lipossolúveis.

A colestiramina, o colestipol e o orlistate podem diminuir a absorção da vitamina E.

Altas doses da vitamina E podem aumentar o efeito dos anticoagulantes orais aumentando o risco de sangramentos. O uso simultâneo com anticoagulantes derivados da cumarina (varfarina ou dicumarol) pode levar à hipoprotrombinemia, principalmente em pacientes que ingerem 300 UI/dia de vitamina E ou mais.

O uso concomitante com anticoagulantes, trombolíticos ou outros inibidores da agregação plaquetária/hemostasia pode aumentar o risco de sangramento.

O uso concomitante durante quimioterapia e radioterapia deve ser evitado, pois pode diminuir a efetividade do tratamento.

Altas doses de alfa-tocoferol podem diminuir a absorção de vitamina A e de vitamina K.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

O prazo de validade do medicamento é 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.

Este medicamento apresenta-se na forma de cápsulas moles, de coloração amarelo-esverdeada a transparente sem cheiro ou com cheiro característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se uma a duas cápsulas ao dia ou a critério médico.

As cápsulas de acetato de racealfatocoferol devem ser ingeridas com água ou um pouco de líquido.

Para uma melhor absorção, o acetato de racealfatocoferol deve ser administrado preferencialmente com alimentos que contenham lipídeos (manteiga, margarina, óleos e gorduras).

A dose e a duração do tratamento devem ser ajustadas com base nos níveis séricos de acetato de racealfatocoferol, como prescrito por seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas estão baseadas em relatos espontâneos, portanto não é possível a organização por categoria de frequência de acordo com CIOMS III.

▪ Distúrbios do sistema imunológico

Reação alérgica e reação anafilática.

Os sintomas podem incluir urticária (via secundária), edema alérgico e angioedema, sibilos, eritema, erupção cutânea e bolhas.

Têm sido relatadas reações graves, incluindo reações anafiláticas.

Se qualquer reação alérgica ocorrer, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente avaliado por um médico.

RESTRICTED



- Distúrbios gastrintestinais
Diarreia, dor abdominal, dor no abdome superior, náusea e flatulência.

- Distúrbio na pele e tecido subcutâneo
Erupção cutânea e prurido.

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

10. SUPERDOSE

Não existem evidências de que este medicamento possa levar à superdose quando utilizado conforme recomendação.

Os sinais e sintomas da superdose de tocoferol são inespecíficos.

Distúrbios gastrintestinais transitórios como náusea, diarreia e flatulência foram relatados com doses diárias acima de 1 g. Podem ocorrer outros sintomas, como fadiga, astenia, cefaleia, visão turva e dermatite.

Se houver suspeita de superdose o tratamento deve ser interrompido.

Quando necessário, medidas gerais de suporte devem ser tomadas.

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

Registro - 1.7056.0013

Produzido por: Catalent Brasil Ltda. Sorocaba – SP

Indústria Brasileira

Registrado por: Bayer S.A

Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro - 04779-900 – São Paulo – SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



VE0224_comprovação de seg e eficácia

RESTRICTED



Anexo B

Histórico de Alteração da bula de Paciente e Profissional da Saúde

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	Apresentações relacionadas
								(VP/VPS)	
A ser incluído após notificação	A ser incluído após notificação	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	400 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30
05/07/2024	0921279/24-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2022	4827076/22-8	Comprovação de segurança e eficácia - RDC 242/2018	12/06/2024	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30
23/04/2021	1554904/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Reações adversas	VPS	400 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30
30/06/2014	0511801/14-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	400 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS INC X 30