

REMOTIV

Hypericum perforatum L.

Extrato ZE 117

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimidos revestidos em blisters de 20

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém 250 mg de extrato seco ZE 117 de *Hypericum perforatum* L. *Excipientes*: celulose microcristalina, lactose, macrogol, estearato de magnésio, propilenoglicol e opadry OY-22963 (composto por hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro).

Correspondência em marcador:

O extrato seco de REMOTIV está padronizado em 0,20% de hipericina total.

QUANTIDADE DE UNIDADES:

Contém 20 comprimidos revestidos

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

- Como este medicamento funciona?

REMOTIV atua no sistema nervoso central de forma a promover uma melhora no perfil de transmissão dos impulsos nervosos. É um medicamento destinado ao tratamento da depressão leve a moderada. Seus efeitos aparecem após 10 a 14 dias de tratamento.

- Por que este medicamento foi indicado?

REMOTIV foi indicado porque provavelmente seu médico fez um diagnóstico de depressão leve a moderada.

- Quando não devo usar este medicamento?

O medicamento é contra-indicado a pessoas com **alergia** ou **hipersensibilidade** conhecida a qualquer componente de REMOTIV. Este medicamento é contra-indicado durante a **gravidez** e a **amamentação**. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término e também se estiver amamentando. Você também não deve utilizar este medicamento se tem histórico de **fotosensibilidade** ao Hypericum. Você deve utilizar com cautela se tem histórico de **fotosensibilidade** a outros medicamentos, evitando expor-se ao sol.

REMOTIV só deve ser utilizado em crianças sob orientação médica.

Categoria de risco na gravidez C: as informações clínicas acerca do uso de REMOTIV durante a gravidez e a lactação são insuficientes.

- Quando a administração de REMOTIV requer cautela?

Se você estiver em uso de qualquer outro medicamento deve informar ao seu médico, especialmente se estiver utilizando contraceptivo oral, anticoagulante, outros antidepressivos ou antiretrovirais. Isso porque pode haver interação medicamentosa, podendo prejudicar seu tratamento ou precipitar o aparecimento de reações adversas. Portanto, sempre informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Não há necessidade de ajuste de doses em pacientes idosos.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GESTAÇÃO OU AMAMENTAÇÃO SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.

- REMOTIV pode ser utilizado por períodos prolongados?

Sim. REMOTIV pode ser usado por períodos prolongados a critério médico (com base na resposta terapêutica), uma vez que o tratamento da depressão requer de semanas a meses de tratamento.

- O que pode ocorrer se utilizar o medicamento por uma via de administração não-recomendada?

REMOTIV deve ser tomado por via oral. Não há garantia de eficácia se o produto for utilizado por outras vias de administração.

- REMOTIV pode ser utilizado com outros medicamentos?

Seu médico deve orientá-lo sobre o uso concomitante com outros medicamentos. Se você estiver em uso de qualquer outro medicamento deve informar ao seu médico, especialmente se estiver utilizando contraceptivo oral, anticoagulante, outros antidepressivos ou antiretrovirais. Isso porque pode haver interação medicamentosa, podendo prejudicar seu tratamento ou precipitar o aparecimento de reações adversas. Portanto, sempre informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

- Durante o tratamento com REMOTIV pode-se tomar bebidas alcoólicas?

O uso concomitante de REMOTIV com bebidas alcoólicas não potencializa ou modifica os efeitos do medicamento.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

- Como devo usar este medicamento?

Os comprimidos revestidos de REMOTIV apresentam-se na cor amarela, de formato redondo.

A dose recomendada é de dois a cinco comprimidos ao dia, divididos em duas tomadas diárias, de preferência uma de manhã e outra à noite, ou conforme orientação médica. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, durante ou após as refeições.

Este medicamento é indicado para adultos e crianças maiores de 12 anos.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

- Quais os males que este medicamento pode causar?

As reações adversas mais comuns são distúrbios gastrointestinais, como diarreia, vômitos, náuseas, constipação intestinal e dor de estômago, além de cansaço e nervosismo. Também podem ocorrer boca seca, alterações da pele (coceira na pele, pele vermelha e inchada, descamação, irritação), inchaço, fotossensibilidade (pele mais sensível ao sol), fadiga, formigamento, ansiedade.

Este medicamento pode elevar os níveis sanguíneos do TSH e precipitar o hipotireoidismo.

O tratamento com doses muito altas, acima das doses recomendadas, pode causar fotossensibilização, isto é, reações de sensibilidade da pele à luz solar. Estas reações incluem erupção da pele, coceira e vermelhidão e aparecem 24 horas após a exposição à luz ultravioleta. Neste caso, o tratamento consiste em evitar a exposição à luz. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

- O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

As reações adversas que podem ocorrer na ingestão de grandes quantidades de REMOTIV não são conhecidas. Neste caso, procure imediatamente seu médico ou dirija-se a um Pronto Socorro, informando a quantidade ingerida, horário da ingestão e os sintomas, e evite exposição ao sol por um período de pelo menos uma semana.

- Onde e como devo guardar este medicamento?

REMOTIV deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15-30°C), ao abrigo da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Ao utilizar o medicamento, confira sempre o prazo de validade. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinâmica

Diversos grupos de produtos naturais bioativos foram identificados a partir do *Hypericum*. Os principais grupos de constituintes bioativos dos extratos

secos de *Hypericum* são: fenilpropanos (incluindo ácidos clorogênico e caféico), glicosídeos flavonóides (incluindo quercetina, hiperosídeo ou hiperina, rutina e isoquercitrina), biflavonas (amentoflavona), proantocianidinas e taninos, xantonas, floglicinóis (hiperforina), aminoácidos (GABA) e naftodiantronas (isto é, hipericina). Estes constituintes estão presentes em quantidades diferentes nos extratos de *Hypericum* e não está totalmente estabelecido quais os constituintes que são responsáveis pelos efeitos terapêuticos dos vários extratos de *Hypericum*. Embora os efeitos farmacológicos desses diversos constituintes tenham sido descritos, é bem provável que alguns deles não contribuam (ou o façam de forma limitada) para o(s) mecanismo(s) responsável(eis) pelo efeito antidepressivo dos extratos de *Hypericum*.

No entanto, parece que alguns constituintes dos extratos de *Hypericum* (cujos candidatos mais prováveis são as naftodiantronas, como a hipericina, os floglicinóis, como a hiperforina, e determinados flavonóides) possuem propriedades bioquímicas bastante similares às propriedades dos compostos dos antidepressivos clássicos, como os tricíclicos, inibidores de MAO e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e/ou noradrenalina. Na verdade, como ocorre com os extratos de *Hypericum*, a inibição das enzimas catabólicas MAO-A e COMT e a inibição da recaptação neuronal de neurotransmissores aminérgicos, como serotonina, noradrenalina e dopamina, foi comprovada com alguns desses constituintes.

Suspeitava-se inicialmente que a inibição de MAO-A fosse o mecanismo responsável pelas propriedades antidepressivas do extrato de *Hypericum*, e numerosos autores investigaram os efeitos inibitórios da MAO-A de vários constituintes do *Hypericum*. Ainda que vários autores tenham afirmado que as naftodiantronas, como a hipericina, os flavonóides, como quercetina e quercitrina, e as xantonas, como a tetraidroxantonina, são capazes de inibir a MAO-A, isso ocorre em concentrações muito elevadas para terem relevância terapêutica (com a possível exceção dos flavonóides). Esses achados questionam mais uma vez se a inibição da MAO-A é responsável pelos efeitos antidepressivos do extrato de *Hypericum*, e em caso positivo, qual componente é responsável por esse efeito.

Comprovou-se que a amentoflavona, porém não a hipericina, liga-se com alta afinidade aos receptores benzodiazepínicos, ampliando o achado inicial de Nielsen *et al.* A afinidade da amentoflavona por esse receptor é cerca de dez vezes maior que a encontrada com o extrato de *Hypericum*. Outros constituintes do extrato, como quercetina, rutina e hiperosídeo, não mostram a mesma afinidade alta pelos receptores benzodiazepínicos, como a que se obtém com a amentoflavona, sugerindo que o constituinte responsável pela ligação do extrato de *Hypericum* aos receptores de benzodiazepina é, provavelmente, a amentoflavona.

Recentemente, relatou-se que um floglicinolol, a hiperforina, era capaz de inibir a recaptação de serotonina *in vitro*. Além disso, Müller (1997) relatou que a hiperforina inibe não só a recaptação de serotonina, mas também a de noradrenalina, dopamina, GABA e levo-glutamato. De acordo com Müller, esse fenômeno ocorre em concentrações que não só não se ligam a carreadores de proteínas mas também são inferiores àquelas em que a hipericina afeta MAO-A/B. Portanto, ele formulou uma hipótese, ainda não totalmente confirmada, de que a hiperforina é um constituinte ativo do extrato de *Hypericum* e, possivelmente, relevante em termos terapêuticos.

Ainda que outros constituintes do extrato, como fenilpropanos, xantonas, proantocianidinas, taninos, óleo essencial e aminoácidos tenham propriedades farmacológicas, não é provável que esses efeitos contribuam de modo significativo para as propriedades antidepressivas do extrato de *Hypericum*, pois esses efeitos farmacológicos ocorrem apenas em concentrações mais altas, que provavelmente não são atingidas com a administração oral do extrato. Resumindo, parece justificável concluir que os efeitos terapêuticos do extrato de *Hypericum* devem-se à combinação de efeitos bioquímicos múltiplos, produzidos, em extensão variável, por diferentes constituintes biologicamente ativos do extrato, como a hipericina, a rutina, a mentoflavona e a hiperforina.

Farmacocinética

Como o extrato de *Hypericum* contém diversos componentes, faz-se necessária a determinação de um marcador para avaliar sua farmacocinética. Esse marcador é a hipericina, uma naftodiantrona que, juntamente com a pseudo-hipericina, é responsável pela maior parte do conteúdo total de hipericina no extrato. A quantidade total de hipericina é padronizada para garantir a fabricação e a qualidade uniformes.

Até recentemente, a hipericina era considerada o princípio ativo do extrato, mas agora, é usada apenas como marcador para caracterizar a qualidade farmacêutica do extrato. Também é útil como meio para avaliar a farmacocinética de preparações como o REMOTIV, pois a hipericina torna-se sistemicamente disponível depois da administração de várias formulações contendo extratos de *Hypericum*.

Assim, as investigações farmacocinéticas utilizam a hipericina como a principal substância para caracterizar a biodisponibilidade do *Hypericum*. A biodisponibilidade após a administração oral é de aproximadamente 14%. As investigações sobre equilíbrio de massa em camundongos, usando a hipericina marcada com ¹⁴C, resultou na detecção de quantidades significantes de radioatividade em todos os órgãos importantes, inclusive o tecido encefálico. A meia-vida de eliminação terminal da hipericina é de aproximadamente 30 a 50 horas, independente da dose ou da via de administração. Os dados sobre doses múltiplas não indicam acúmulo indevido além do estado de equilíbrio. A farmacocinética de absorção e eliminação da hipericina é linear.

Não se verificam alterações na variância populacional de C_{max} e AUC da hipericina após a normalização com o peso corporal. Além disso, as concentrações plasmáticas de hipericina em homens, mulheres e idosos não indicam diferenças relevantes das encontradas nos voluntários jovens do sexo masculino.

Um estudo clínico-farmacológico, adequadamente elaborado, analisou a proporcionalidade de dose após a administração de 1 comprimido revestido de 250 mg e 2 comprimidos revestidos de 250 mg de REMOTIV. Demonstrou-se o comportamento proporcional à dose de hipericina nos parâmetros AUC e C_{max}, depois da administração de um ou dois comprimidos de REMOTIV. O comportamento mostrou-se independente da dose para o intervalo entre as mudanças de variáveis, t_{max} e meia-vida terminal, apoiando ainda mais a linearidade da farmacocinética da hipericina após a administração de REMOTIV.

As propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, assim como a segurança e a tolerabilidade de REMOTIV, foram investigadas em um ensaio clínico de Fase I com 12 voluntários sadios que utilizaram o produto por 43 dias. Apesar da meia-vida longa da hipericina, não houve efeito de acúmulo de dose no estudo de steady-state. Sua farmacocinética é linear, com absorção e eliminação tempo-independente.

RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Estudos clínicos com *Hypericum*

No total, nove estudos da literatura foram considerados como evidência principal de eficácia e segurança do *Hypericum* no tratamento de sintomas de estados depressivos leves a moderados. Todos esses estudos foram randomizados, duplo-cegos e com um grupo de controle com placebo ou antidepressivo tricíclico. A duração do tratamento foi de 4 a 6 semanas e 1.045 pacientes foram arrolados.

Os resultados destes estudos demonstram que o *Hypericum* é superior ao placebo no tratamento da depressão leve a moderada. Usando a Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) como principal instrumento de análise de eficácia, o *Hypericum* mostrou-se superior ao placebo em todos os estudos mencionados. É importante salientar que os índices de resposta ao tratamento foram padronizados no decorrer de todos os estudos principais como contagem final da HAMD < 10, ou como diminuição do score total de pelo menos 50% em relação ao basal. O *Hypericum* também foi superior ao placebo com relação aos índices de resposta em todos os estudos controlados com placebo. Os resultados dos estudos controlados com placebo demonstram que o *Hypericum* é significativamente superior ao placebo, quando se comparam os escores totais HAMD ou os índices de resposta (com base nas mudanças relativas dos escores HAMD).

Com relação aos estudos controlados com antidepressivos tricíclicos, não houve superioridade clara do *Hypericum* sobre estes antidepressivos no decorrer de todos os estudos, como ocorreu com o placebo. Na maioria dos estudos, os dois grupos de tratamento foram comparáveis, mas em alguns estudos houve evidência de eficácia superior dos antidepressivos tricíclicos ou uma tendência para esse efeito. A dedução mais importante destes estudos é que poder-se-ia esperar que os antidepressivos tricíclicos fossem significativamente superiores ao *Hypericum* no tratamento da doença depressiva. Contudo, a evidência mostra que o *Hypericum* é tão eficaz quanto os antidepressivos tricíclicos para a maioria dos pacientes com depressão leve a moderada. Verificou-se ainda que os efeitos do *Hypericum* são relativamente reproduzíveis. Os escores HAMD finais, considerando todos os estudos principais, tendem a ficar na faixa de 8-10. Os índices de resposta no decorrer de todos os estudos principais também são estáveis, na faixa de 50-60%.

Estudos clínicos com REMOTIV

A eficácia e a segurança de REMOTIV foram definitivamente verificadas no

tratamento da depressão leve a moderada a partir dos resultados de 4 ensaios clínicos, mostrando superioridade em relação ao placebo e não-inferioridade em relação ao antidepressivo tricíclico imipramina e ao inibidor seletivo da recaptação da serotonina, a fluoxetina. **REMOTIV** também demonstrou eficácia e segurança no tratamento da depressão leve a moderada em ensaio clínico com duração de um ano.

O primeiro deles foi desenvolvido por Schrader e col e realizado de acordo com metodologia rigorosa e desenho consistente. Este estudo utilizou os mesmos critérios aplicados a todos os estudos principais da literatura e pode ser considerado como metodologicamente bem fundamentado. **REMOTIV** foi significativamente superior ao placebo com relação ao escore HAMD total, nos três itens da escala CGI e na auto-análise do paciente em uma escala de analogia visual validada. Os índices de resposta (mesma definição que nos estudos mencionados com *Hypericum*) foram de 56% para o **REMOTIV** e 15% para o placebo.

Woelk comparou a eficácia e a tolerabilidade do **REMOTIV** 500 mg ao dia com a da imipramina 150 mg ao dia em 324 pacientes com depressão leve a moderada. O estudo foi randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com duração de 6 semanas. O desfecho primário foi a melhora dos pacientes segundo *Hamilton Depression Scale*, e os secundários foram *Clinical Global Impression* e *Patients Global Impression Scale*. Os resultados apontaram para a equivalência terapêutica altamente significante (p<0,001) entre os dois tratamentos, com nenhuma diferença estatística entre os grupos. Os participantes do estudo toleraram melhor o **REMOTIV** do que a imipramina.

Schrader comparou a eficácia e a tolerabilidade do **REMOTIV** 500 mg ao dia com a da fluoxetina 20 mg ao dia em 240 pacientes com depressão leve a moderada. O estudo foi randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com duração de 6 semanas. O desfecho primário foi a melhora dos pacientes segundo *Hamilton Depression Scale*, e os secundários foram *Clinical Global Impression* e *Patients Global Impression Scale*. O tratamento tanto com **REMOTIV** quanto com a fluoxetina por 6 semanas reduziu significativamente os escores na HAMD em ambos os grupos. Os tratamentos demonstraram equivalência terapêutica entre si em todos os efeitos antidepressivos, porém o percentual de resposta para o **REMOTIV** foi significativamente maior (p=0,005) do que para a fluoxetina (60% vs 40%, respectivamente). A tolerabilidade foi bem maior no grupo que recebeu **REMOTIV**, com 72% dos efeitos colaterais verificados no grupo da fluoxetina.

Um estudo de longo termo com **REMOTIV** no tratamento da depressão foi realizado por Woelk e col. O estudo teve a duração de um ano, foi aberto, multicêntrico e não controlado, com a participação de 440 pacientes. A dose utilizada foi de 500 mg ao dia. Os critérios de segurança e tolerabilidade foram os desfechos primários do estudo, sendo o secundário a escala HAMD. Os eventos adversos apresentados pelos pacientes foram essencialmente os mesmos observados nos estudos de curta duração. Não houve eventos adversos maiores ou diferenças em relação à segurança entre pacientes idosos (maiores de 60 anos) e não-idosos. Os principais órgãos-alvo para as reações adversas foram a pele e o sistema gastrointestinal.

Os resultados acima são importantes na medida em que demonstram conclusivamente que a eficácia de fármacos é mais claramente demonstrada em estudos com desenhos adequados e controlados. É importante ressaltar que os resultados obtidos com **REMOTIV** são comparáveis aos obtidos da literatura. O escore HAMD final (10) está dentro da faixa observada nos principais estudos. O índice de respostas (56%) também é coerente com o obtido nestes estudos (variação 50-60%). Assim, este ensaio gerou resultados altamente comparáveis aos da literatura. A adequação do desenho e a consistência da metodologia confirma que o **REMOTIV** (*Hypericum*) é superior ao placebo no alívio dos sintomas da doença depressiva de grau leve a moderado. A eficácia e a tolerabilidade de **REMOTIV** foram também confirmadas em outro estudo de observação clínica.

Em outro ensaio clínico com **REMOTIV**, Méier e col avaliaram uma população com sintomas depressivos atípicos leves a moderados. Embora o tamanho da amostra fosse grande (n = 170), aproximadamente só a metade dos pacientes foi submetida à escala HAMD. O período de tratamento foi um pouco flexível, de modo que a duração do tratamento é descrita como uma média de dias de tratamento. O ponto fraco deste estudo é que ele não foi duplo-cego e não teve grupo de controle, o que pode ter comprometido a objetividade das avaliações. Contudo, os autores realizaram uma análise bastante detalhada dos sintomas de depressão. No total, 837 sintomas de 163 pacientes foram registrados e agrupados em uma lista de 22, que foi, então, utilizada como ferramenta para a análise do progresso dos pacientes. Houve forte indicação de que o tratamento com **REMOTIV** melhorou a média de gravidade dos sintomas depressivos, mas a falta de um grupo de controle torna difícil avaliar a magnitude desse efeito com relação à variabilidade da história natural da depressão.

O estudo mais antigo realizado com **REMOTIV** foi o de König, conduzido em 49 consultórios de clínica geral e coordenado em ambiente acadêmico. A hipótese do estudo era que o grupo ativo atingiria melhora de 40% na principal escala usada (escala de auto-avaliação do bem estar - escore Bf-S), enquanto o grupo do placebo atingiria 20% de melhora. Os resultados mostraram que o grupo ativo atingiu a melhora planejada. No entanto, a resposta do grupo placebo foi incommumente alta, quase o dobro da esperada (38,5% de melhora real contra 20% esperados). O autor tentou explicar, na dissertação, os motivos pelos quais a resposta do placebo foi tão alta. Entretanto, da perspectiva metodológica, a resposta atingida pelo grupo de controle é inaceitável no contexto de uma experiência bem controlada e o estudo é mencionado aqui apenas a título de apresentação da totalidade dos estudos realizados. Portanto, os resultados deste estudo não permitem uma interpretação significativa.

Tendo em vista a importância das interações medicamentosas com *Hypericum*, muito discutidas atualmente, dois estudos clínicos com **REMOTIV** foram realizados para investigar a potencial interação com a digoxina e com um contraceptivo oral. O racional para a realização destes estudos é que **REMOTIV** é composto por um extrato com baixíssimas concentrações de hiperforina (menos de 2 mg/dia), o alcalóide responsável pela maioria das interações, atuando através da indução da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450.

O efeito de **REMOTIV** na farmacocinética de um contraceptivo oral, composto por etinilestradiol e 3-cetodesogestrel, foi investigado. Dezesseis mulheres saudáveis, usuárias do contraceptivo de baixa dose por pelo menos 3 meses, participaram do estudo. Os dados farmacocinéticos (AUC, Cmax, t_{1/2}) do contraceptivo, assim como as atividades das enzimas CYP2D6, CYP2C19 e CYP3A4, foram medidos no dia anterior e após um período de uso do **REMOTIV** de 14 dias (500 mg/dia). Nenhum dos parâmetros estudados sofreu qualquer alteração significativa ao final do período de uso do produto.

Em outro estudo clínico com 22 voluntários sadios, foi demonstrado que **REMOTIV**, na dose de 500 mg/dia, não influencia os níveis plasmáticos de digoxina durante um período de 14 dias de co-medicação. Neste estudo, foi utilizado um medicamento-controle positivo, o extrato padronizado de *Hypericum* LI 160, rico em hiperforina, na dose de 900 mg/dia. Neste grupo, houve redução de 19% nos níveis séricos de digoxina e de 27% na área sob a curva (AUC).

Outros resultados

Sabe-se que o extrato de *Hypericum* apresenta excelente tolerabilidade. Contudo, a possibilidade de ocorrência de fotossensibilidade com doses bastante elevadas está bem documentada. Esse efeito foi intensamente investigado e comprovou-se que é relacionado com a dose administrada. Um estudo com doses simples e múltiplas, em mais de 60 voluntários sadios, demonstrou que não há expressão desse efeito com doses de até 1800 mg de extrato de *Hypericum* por dia, o que está bem acima da dose recomendada para a depressão leve a moderada (500 mg). No entanto, existe a possibilidade de fotossensibilização com doses muito altas e isso deve ser refletido quando da prescrição.

Não há efeito sedativo nos testes de tempo de reação, de modo que não há diminuição da capacidade de dirigir veículos nem de operar máquinas. Além disso, não há diminuição da capacidade cognitiva quando o **REMOTIV** é administrado concomitantemente ao álcool.

Os efeitos sobre os potenciais evocados visuais e auditivos, sobre o tempo de aparecimento ou a quantidade da fase REM do sono, e os efeitos sobre as atividades teta (θ) e alfa (α) no EEG sugerem que alguns efeitos sobre o SNC são similares aos documentados para os antidepressivos sintéticos, ainda que a sedação não ocorra.

INDICAÇÕES:

REMOTIV está indicado para o tratamento da depressão leve a moderada.

CONTRA-INDICAÇÕES:

Este medicamento é contra-indicado em casos de hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua formulação. Está também contra-indicado em casos de conhecida fotossensibilização ao *Hypericum*.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:

Os comprimidos revestidos de **REMOTIV** devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, durante ou após as refeições. **REMOTIV** deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

POSOLOGIA:

Adultos - A dose recomendada é de dois a cinco comprimidos ao dia, divididos

em duas tomadas diárias, de preferência uma de manhã e outra à noite, ou conforme orientação médica. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, durante ou após as refeições.

Os efeitos antidepressivos de **REMOTIV** evidenciam-se, em geral, após 10 a 14 dias de tratamento. Recomenda-se o tratamento durante 4 a 6 semanas. A continuidade do tratamento além desse período deverá ser julgada a critério médico, com base na resposta terapêutica.

Este medicamento é indicado para adultos e crianças maiores de 12 anos.

ADVERTÊNCIAS:

Embora o extrato seco de *Hypericum perforatum* já venha sendo utilizado em pacientes por muitos anos, não há dados específicos de segurança sobre sua utilização em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Portanto, **REMOTIV** deve ser utilizado com cautela nesses pacientes. Doses muito altas do extrato seco de *Hypericum perforatum* podem causar fotossensibilização. Contudo, não há relatos de fotossensibilização com o uso das doses recomendadas. Pacientes com história prévia de fotossensibilização a outros fármacos devem evitar se expor ao sol na vigência do tratamento com **REMOTIV**.

O uso concomitante do *Hypericum* com medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 3A4, 1A2 e 2E1 pode resultar em redução dos níveis séricos destas drogas e subsequente perda da efetividade do tratamento (vide item "Interações medicamentosas"). No entanto, o extrato de **REMOTIV** é pobre em hiperforina (menos de 2 mg/dia), o alcalóide responsável pela maioria das interações, atuando através da indução da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Desta maneira, a chance de interação medicamentosas de **REMOTIV** com as drogas metabolizadas por estas vias enzimáticas hepáticas é bem menor, quando comparada a outros extratos de *Hypericum* ricos em hiperforina.

Gravidez: *Hypericum* pertence à categoria de risco C, segundo Briggs e col. As informações clínicas acerca do uso de **REMOTIV** durante a gravidez e a lactação são insuficientes. O *Hypericum* demonstrou leve ação ocitócica *in vitro*. Tem sido listada em algumas referências como estimulante uterino e como abortivo.

Há sugestão na literatura, ainda não comprovada, de que o *Hypericum* teria um potencial genotóxico e mutagênico para o esperma humano. **REMOTIV** só deve ser utilizado em crianças sob orientação médica. **REMOTIV** não afeta a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Não há necessidade de ajuste de dose para idosos ou de outras recomendações especiais para este grupo. Embora o extrato seco de *Hypericum perforatum* já venha sendo utilizado em pacientes por muitos anos, não há dados específicos de segurança sobre sua utilização em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Portanto, **REMOTIV** deve ser utilizado com cautela nesses pacientes. **REMOTIV** só deve ser utilizado em crianças sob orientação médica.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

O uso concomitante do *Hypericum* com medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 3 A4, 1 A2 e 2E1 pode resultar em redução dos níveis séricos destas drogas e subsequente perda da efetividade do tratamento.

No entanto, o extrato de **REMOTIV** é pobre em hiperforina (menos de 2 mg/dia), o alcalóide responsável pela maioria das interações, atuando através da indução da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Desta maneira, a chance de interação medicamentosas de **REMOTIV** com as drogas metabolizadas por estas vias enzimáticas hepáticas é bem menor, quando comparada a outros extratos de *Hypericum* ricos em hiperforina. As possibilidades de interação são as seguintes:

- Redução da eficácia do medicamento concomitante: ansacrina, anticoagulantes orais, barbituratos, benzodiazepínicos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, clorzoaxona, clozapina, contraceptivos orais combinados, ciclofosfamida, ciclosporina, debrisoquina, digoxina, estrógenos, etoposídeo, inibidores da HMG CoA redutase, imatinib, irinotecana, pacitaxel, fenitoína, reserpina, tamoxifeno, teofilina. **REMOTIV** não alterou os níveis plasmáticos da digoxina e de um contraceptivo oral constituído por etinilestradiol e 3-cetodesogestrel em ensaios de biodisponibilidade (vide item "Resultados de Eficácia").
- Redução dos níveis séricos do medicamento concomitante: amiodarona, carbamazepina, metadona, inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídica, antiretrovirais inibidores da protease, sirolimus, tacrolimus, verapamil.
- Aumento do risco de síndrome serotoninérgica: buspirona, fenfluramina, inibidores da MAO, nefazodona, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, agonistas serotoninérgicos, trazodona, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina.
- Aumento do risco de fotossensibilidade: outras drogas sabidamente fotossensibilizantes, ácido aminolevulínico.
- Alteração da consciência: *Ginkgo biloba*, loperamina, analgésicos opióides.
- Aumento do risco de colapso cardiovascular: anestésicos.
- Hipoglicemia: antidiabéticos.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

- Cardiovascular: estudos clínicos demonstram que o *Hypericum* não altera os intervalos de condução cardíaca, mesmo em tratamentos prolongados, sendo uma droga aparentemente segura em pacientes deprimidos com anormalidades de condução. Há relatos de alguns casos de edema e de crise hipertensiva na vigência do tratamento com *Hypericum*.
- Sistema Nervoso Central: *Hypericum* parece não provocar distúrbios de coordenação, concentração ou atenção. Em estudos de revisão, 7% dos pacientes apresentaram cefaléia, 5% cansaço e fadiga e 6% agitação. Como os estudos foram realizados em pacientes deprimidos, é difícil atribuir os efeitos apenas ao medicamento. Há descrição na literatura de um caso de neuropatia relacionada ao uso de *Hypericum* e exposição concomitante ao sol.
- Efeitos Psiquiátricos: Há relatos de recidiva de sintomas psicóticos após uso de *Hypericum* em pacientes com esquizofrenia controlada, assim como relatos de mania e hipomania em pacientes com transtorno bipolar controlado. Há ainda na literatura, um relato de paciente que desenvolveu sintomas de ansiedade generalizada após 3 doses de *Hypericum*.
- Endócrino-metabólico: Foi descrito um caso de hipertenmia com o uso concomitante de *Hypericum* e exposição à luz solar. Em um estudo retrospectivo de caso-controle, 2 pacientes de um grupo de 37 com níveis elevados de TSH, estavam em tratamento com *Hypericum*.
- Gastrointestinal: Estudos de revisão demonstram baixa incidência de anorexia, diarreia, epigastralgia e náusea (0,55% de 3250 pacientes analisados). Em outro estudo, 5% dos pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais, 3% boca seca e constipação. Há relatos de elevação das enzimas hepáticas durante o tratamento com *Hypericum*, que voltaram aos níveis normais após interrupção do tratamento.
- Geniturinário: Em um ensaio clínico envolvendo 229 pacientes, 30 relataram polaciúria e 28 anorgasmia.
- Pele: Vários estudos relatam casos de fotossensibilidade com o uso de *Hypericum*, sendo a hipericria considerada o constituinte fototóxico, uma vez que é um pigmento fotodinâmico. Os sintomas descritos são erupção cutânea, prurido e eritema. Há casos de reações de pele, sem relação com a exposição ao sol, que incluem prurido, exantema, inchaço e eritrodermia.

SUPERDOSE:

Pacientes que ingeriram grandes doses de *Hypericum* devem ser protegidos da exposição solar e da radiação ultravioleta por pelo menos uma semana. Devem ser submetidos à observação clínica e a exames laboratoriais de rotina. Não há relatos na literatura de casos de sobredose ou de intoxicação humana pelo *Hypericum*.

ARMAZENAGEM:

REMOTIV deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0353

Farmacêutico Responsável: Dr. Wilson R. Farias CRF-SP nº 9555

Produzido por Max Zeller Söhne AG - Romanshorn - Suíça

Importado e embalado por Aché Laboratórios

Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade:

vide embalagem externa

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

