**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

Citar o nome comercial do medicamento.

**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**

**Nomenclatura botânica oficial:** *Allium sativum*

**Nomenclatura popular:** Alho

**Família:** Alliaceae

**Parte da planta utilizada:** Bulbo

**APRESENTAÇÕES**

Citar apresentações comercializadas, informando:- a forma farmacêutica;- a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso; - a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso;- a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.

**USO ORAL**

Incluir a frase, em caixa alta e em negrito, “**USO** **ADULTO**, **USO** **ADULTO E** **PEDIÁTRICO ACIMA DE\_\_\_”** ou **“USO** **PEDIÁTRICO ACIMA DE \_\_\_\_”**, indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento. No caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro, incluir a frase “**USO ADULTO e PEDIÁTRICO”**.

**COMPOSIÇÃO**

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) de *Allium sativum* ........... XXX mg (padronizado em XXX mg/unidade de medida ou XXX% de alicina)

Equivalente a XXX mg de alicina /unidade de medida ou unidade farmacotécnica do produto terminado

Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB.

Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final.

Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gotas).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve a moderada, além de auxiliar na prevenção da aterosclerose (RIED, FRANK, STOCKS, 2010; LAKHAN, SAPKO, 2009; LAW, MORRIS, WALD, 2009; SIMONS, WOLLERSHEIM, THIEN, 2009; SOBENIN *et al.,* 2009; REINHART *et al.,* 2008; RIED *et al.,* 2008; OMS, 1998).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Uma metanálise sobre o efeito de *Allium sativum* na pressão sanguínea revisou um total de 11 estudos randomizados e controlados, utilizando entre 600-900mg/dia de tabletes de pó seco, com duração média de 12 semanas. Oito deles utilizaram 415 sujeitos de pesquisa e três estudos utilizaram sujeitos de pesquisa portadores de hipertensão. De sete estudos que compararam *A. sativum* com placebo, três demonstraram um decréscimo na pressão sistólica, e quatro estudos, uma redução na pressão diastólica. Os resultados dessa metanálise mostraram que o *A. sativum* pode ser útil na hipertensão, entretanto ainda não há dados suficientes que recomendem o *A. sativum* como uma

terapia isolada de rotina (NEIL & SILAGY, 1994a).

Sobre os efeitos de *A. sativum* nos lipídios séricos e lipoproteínas, uma metanálise foi feita revisando 25 estudos randomizados e controlados. Essa metanálise selecionou 16 estudos com dados de 956 sujeitos. Dentre esses, 14 ensaios utilizaram desenho paralelo e os dois remanescentes foram cruzados. A dose diária variou entre 600-900 mg em tabletes de pó seco. A duração média dos estudos foi de 12 semanas. No geral, os sujeitos de pesquisa que receberam *A.sativum* tiveram, em média, uma redução de 12% no colesterol total e uma diminuição de 13% nos triglicerídeos séricos, confirmando a ação hipolipemiante de *A. sativum* (NEIL & SILAGY, 1994b).

Outra metanálise de estudos controlados chegou a conclusões similares quanto aos efeitos de *A.sativum* no colesterol (NEIL & SILAGY, 1994c), assim como uma revisão sistemática de oito estudos com 500 sujeitos de pesquisa. Dentre esses estudos, sete tiveram como dose diária entre 600-900 mg, reduzindo o colesterol sérico e os níveis de triglicerídeos em 5-20% (WARSHAFSKY *et al.,* 1993*).*

Tratamentos com o pó de *A. sativum*, 300 mg, 3 vezes ao dia, e benzofibrato 200 mg, 3 vezes ao dia, por 12 semanas, foram igualmente efetivos no tratamento de 98 pacientes com hiperlipidemia primária num estudo multicêntrico e randomizado. Ambas as medicações causaram uma redução estatisticamente significativa no colesterol total, na lipoproteína de baixa densidade (LDL) e nos triglicerídeos, além de um aumento na lipoproteína de alta densidade (HDL). O colesterol total foi reduzido de 282 para 210 mg/dL no grupo de *A. sativum* comparado com uma diminuição de 287 para 208 mg/dL no grupo do benzofibrato. Os níveis de LDL diminuíram de 195 para 130 mg/dL na terapia com *A. sativum*, e de 200 para 130 mg/dL na terapia com benzofibrato. Os triglicerídeos foram reduzidos de 306 para 207 mg/dL no grupo de *A. sativum*, comparados com uma redução de 307 para 168 mg/dL na terapia com benzofibrato. Os níveis de HDL aumentaram de 34 para 48 mg/dL no grupo tratado com *A.sativum*, e na terapia com benzofibrato, houve um aumento de 35 para 51 mg/dL (HOLZGARTNER *et al.,* 1992).

Foi observado aumento da atividade fibrinolítica em pacientes portadores de aterosclerose depois da administração de extrato aquoso, pó e óleos essenciais de *A. sativum* (HARENBERG *et al,*1998). Estudos clínicos demonstraram que o *A.sativum* ativa a fibrinólise endógena e que esse efeito é detectável nas primeiras administrações e se intensifica quando administrado regularmente (KOCH H P, LAWSON L D.). Doses de 600-1200 mg de pó de *A. sativum* diminuíram a viscosidade plasmática e os níveis de hematócrito (WARSHAFSKY *et al.,* 1993).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** O extrato de *A. sativum* é formado por compostos sulfurados hidrossolúveis, como derivados da cisteína (S-alil-cisteína; S-alil-mercaptocisteína; S-metil-cisteína e gama-glutamil-cisteína), bem como lipossolúveis, sulfeto de dialila, dissulfeto de dialila, aliina, alicina, ditiinas, viniloditiinas e alhoeno; além de ser formado por compostos não sulfurados: alixina (fenólico), saponinas, polissacarídeos (fructosanas), mucilagem, sais de potássio, óxido de ferro, cálcio, ácido salicílico, níquel, selênio, traços de vitamina E, niacina, vitamina C, tiamina e germânio (ALONSO, 1998).

A absorção e excreção, após administração oral da 35S-aliina marcada radioativamente, foi estudada em ratos. Depois da administração de 8mg de 35S-aliina/Kg de peso corpóreo, a concentração máxima sanguínea foi alcançada em 10 minutos. A sua excreção foi majoritariamente renal. A S-alil-cisteína administrada oralmente em ratos, camundongos e cachorros foi rapidamente absorvida e distribuída principalmente para o plasma, fígado e rins. A biodisponibilidade foi de 98,2% em ratos, 103% em camundongos e 87,2% em cachorros. Essa substância foi excretada principalmente pela urina na forma de seu metabólito N-acetil em ratos, e excretada inalterada e na forma de metabólito N-acetil em camundongos (ESCOP, 1998).

O mecanismo da hipocolesterolemia e da hipolipidemia parece estar envolvido com a inibição da enzima hepática hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) e com o remodelamento das lipoproteínas plasmáticas e das membranas celulares (BROSCHE & PLATT, 1991). Em concentrações menores que 0,5mg/ml, o extrato inibe a atividade da HMG-CoA redutase.

Entretanto, em maiores concentrações, ocorre a inibição de outras enzimas em estágios mais tardios da biossíntese do colesterol. Esse mecanismo foi constatado *in vitro* devido principalmente à alicina e ao alhoeno.

A atividade anti-hipertensiva de *A. sativum* foi demonstrada *in vivo*. O mecanismo proposto sugere que haja diminuição da resistência vascular por relaxamento direto da musculatura lisa (OZTURK *et al*. 1994). Ocorre hiperpolarização causada pela abertura dos canais de K+, que resulta em vasodilatação também decorrente do fechamento dos canais de cálcio (SIEGEL *et al*., 1992).

Informar o tempo médio estimado para início da ação terapêutica do medicamento, quando aplicável

**4. CONTRAINDICAÇÕES**Não deve ser utilizado em pacientes com hipertireoidismo, distúrbios da coagulação ou em tratamento com anticoagulantes. Não deve ser usado em pré ou pós-operatórios, devendo ser suspenso pelo menos 10 dias antes de procedimentos cirúrgicos. Pacientes com gastrite e/ou úlcera gastroduodenal não devem fazer uso do medicamento (GARCIA, 1998; ALONSO, 1998).

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto.

No caso de contraindicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este

medicamento apresenta 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.

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

No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Esse medicamento não pode ser utilizado em associação com anticoagulantes orais, heparina, agentes trombolíticos, antiagregantes plaquetários e antiinflamatórios não-esteroidais, por aumentarem o risco de hemorragias (MICROMEDEX, 2007).

Este medicamento, quando associado a inibidores da protease, pode reduzir as concentrações séricas dessa classe, aumentando o risco de resistência ao antiretroviral e falhas no tratamento (GALLICANO *et al*. 2003; PISCITELLI *et al.,* 2002). Além disso, pode diminuir a efetividade da clorzoxazona por induzir o seu metabolismo (GURLEY *et al.,* 2002).

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Descrever os cuidados específicos para o armazenamento do medicamento e informar o prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação, aprovado no registro, citando o número de meses.

**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.**

Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito**:**

**Após aberto, válido por \_\_\_\_\_** (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

**Após preparo, manter \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_** (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.

**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/ USO INTERNO

Ingerir XXX (inserir a unidade de medida ou unidade farmacotécnica), de XXX em XXX horas, ou a critério médico. (A dose diária deve estar entre 3 e 5 mg de alicina e a empresa deve informar o valor rotulado da dose diária de seu medicamento, dentro dessa faixa, conforme aprovado no dossiê de registro.)

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário.

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:

- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;

- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;

- duração de tratamento;

- vias de administração;

- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas;

- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro;

- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.

Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** (para comprimidos revestidos, cápsulas e compridos de liberação modificada e outras que couber) ou **Este**

**medicamento não deve ser cortado.** (para adesivos e outras que couber)

**9. REAÇÕES ADVERSAS**Esse medicamento pode causar cefaléia, mialgia, fadiga, vertigem (HOLZGARTNER *et al.,* 1992), sudorese, bem como reações alérgicas e asma (ASERO *et al.* 1998). O uso deste medicamento pode causar decréscimo do hematócrito e da viscosidade sanguínea, aumentando o risco de sangramentos pós-operatórios (JUNG *et al.* 1991), bem como hematoma epidural espontâneo (ROSE *et al.* 1990).

Efeitos gastrintestinais, tais como desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarréia também são possíveis (BERTHOLD *et al.,* 1998). Odores corporais característicos de alho podem ocorrer com o uso deste medicamento (BERTHOLD *et al.* 1998).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

**10. SUPERDOSE**Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato.

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

**DIZERES LEGAIS**Informar a sigla “MS” mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.

Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil. Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro.

Inserir a expressão “Indústria Brasileira”, quando aplicável.

Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Fabricado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase “Fabricado por” e inserindo a frase “Importado por:” antes dos dados da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase “Embalado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” ou “Importado por:”, conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;

Informar, se descrito na embalagem do medicamento, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do medicamento, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Comercializado por” e incluindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

É facultativo incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias e estas empresas estejam devidamente identificadas nos dizeres legais.

Incluir as seguintes frases, quando for o caso:

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica. (para os medicamentos vendidos sem exigência de prescrição médica);

Uso sob prescrição médica. (para embalagens com destinação institucional);

Venda proibida ao comércio. (para os medicamentos com destinação institucional).

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)** (informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada)

Incluir símbolo da reciclagem de papel.

**REFERÊNCIAS**

ALONSO, JR. *Tratado de Fitomedicina*, 1998.

ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D *et al*. A case of garlic allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; Mar 101 (3):427-8.

BECK H, WAGNER KG. Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and Hep62 cells. *Biochimica biophysica acta*, 1994, 1213; 57-62.

BERTHOLD HK, SUDHOP T, VON BERGMANN K, Effect of garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial. JAMA 1998 Jun 17; 279(23):1900-2.

BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, et al. (eds.). *The Complete German*

*Commission E Monographs* – Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin, TX: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communication; 1987.

BLUMENTHAL M, GOLDBERG A, BRINCKMANN. *Herbal Medicine* – Expanded Comission E Monographs, 2000.

BROSCHE T, PLATT D. Garlic. *British Medical Journal*, 1991, 303, 785.

EBADI, M. *Pharmacodynamic basis of Herbal Medicine*. CRC Press. 760p. 2001.

ESCOP Monographs. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. 1997.

GALLICANO K, FOSTER B, CHOUDHRI S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(2):199-202.

GARCIA AA. *et al. Fitoterapia.* Vademecum de Prescripción. Plantas Medicinales. 3ª ed. Barcelona; 1998

GURLEY BJ, GARDNER SF, HUBBARD MA *et al*. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(3):276-287.

HARENBERG J, GIESE C, ZIMMERMANN R. Effects of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation, and serum cholesterol levels in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1988, 74: 247-249.

HOLZGARTNER H, SCHIMIDT U, KUHN U. Comparison of the efficacy and tolerance of a garlic preparation vs bezafibrate. *Arzneimittelforschung*. 1992; 42(12):1473-1477.

JUNG EM, JUNG F, MROWIETZ C *et al.* Influence of garlic powder on cutaneos

microcirculation. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over study in apparently healthy subjects. *Arzneimittelforschung*. 1991 Jun; 41(6):626-30.

KOCH H P, LAWSON LD. *Garlic, the science and therapeutic application of Allium sativum* L. and related species. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.

LAKHAN, S. E.; SAPKO, M. T. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. International archives of medicine, v. 2, n. 1, p. 30, 2009.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. Bmj, v. 338, p. b1665, 2009.

MICROMEDEX. Disponível em: http://www.library.ucsf.edu/db/ucaccessonly.html. Acesso em: 30/10/2007.

NEIL H A, SILAGY C A. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *Journal of hypertension*, 1994a, 12: 463-8.

NEIL H A, SILAGY C A. Garlic as a lipid lowering agent: a meta-analysis. Journal of The Royal College of Physicians of London, 1994b, 28: 39-45.

NEIL H A, SILAGY C A. Garlic: its cardioprotectant properties. *Current opinions in lipidology*, 1994c, 5: 6-10.

OMS. WHO monographs on selected medicinal plants – vol. 1, 1998.

OZTURK Y *et al*. Endothelium-dependent and independent effects of garlic on rat aorta. *Journal of ethnopharmacology*, 1994, 44: 109-16.

PDR for HERBAL MEDICINES, 2a ed. 2000.

PISCITELLI SC, BURSTEIN AH, WELDEN N *et al.* The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34(2): 234-8.

REINHART, K. M.; COLEMAN, C. I.; TEEVAN, C.; VACHHANI, P.  et al. Effects of garlic on blood pressure in patients with and without systolic hypertension: a meta-analysis. The Annals of pharmacotherapy, v. 42, n. 12, p. 1766-71, 2008.

RIED, K.; FRANK, O. R.; STOCKS, N. P.; FAKLER, P.  et al. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. BMC cardiovascular disorders, v. 8, p. 13, 2008.

RIED, K.; FRANK, O. R.; STOCKS, N. P. Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomised controlled trial. Maturitas, v. 67, n. 2, p. 144-50, 2010.

ROSE KD, CROISSANT PD, PARLIAMENT CF, LEVIN MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic consumption: a case report.

*Neurosurgery* 1990; 26: 880-2.

SIEGEL G *et al*. Potassium channel activation in vascular smooth muscle. In: Frank GB, ed. Excitation-contraction coupling skeletal, cardiac, and smooth muscle. New York, *Plenum Press*, 1992: 53-72.

SIMONS, S.; WOLLERSHEIM, H.; THIEN, T. A systematic review on the influence of trial quality on the effect of garlic on blood pressure. The Netherlands journal of medicine, v. 67, n. 6, p. 212-9, 2009.

SOBENIN, I. A.; ANDRIANOVA, I. V.; FOMCHENKOV, I. V.; GORCHAKOVA, T. V.  et al. Time-released garlic powder tablets lower systolic and diastolic blood pressure in men with mild and moderate arterial hypertension. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension, v. 32, n. 6, p. 433-7, 2009.

WARSHAFSKY S, KARNER RS, SIVAK SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A metaanalysis. *Annals of internal medicine*, 1993, 119: 599-605.