**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

Citar o nome comercial do medicamento.

**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**

**Nomenclatura botânica oficial:** *Piper methysticum* G. Forst.

**Família:** Piperaceae

**Parte da planta utilizada:** Rizoma

**Nomenclatura popular:** Kava-kava

**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**

**USO** **ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) dos rizomas de *Piper methysticum G. Forst.* ……………… XXX mg (padronizado em XXX mg/unidade de medida ou XXX% de kavalactonas).

Equivalente a XXX mg de kavalactonas / 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**

Indicado para o tratamento sintomático de estágios leves a moderados de ansiedade e insônia, em curto prazo (1-8 semanas de tratamento) (AMORIM et al, 2007; OMS, 2007; PITTLER, ERNST, 2000; PITTLER, ERNST, 2002).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Já foram desenvolvidos inúmeros ensaios clínicos, empregando-se as mais variadas metodologias para avaliação da eficácia de fitoterápicos à base de *Piper methysticum* e a sua possível aplicação na terapêutica. Por este motivo, Pittler e Ernst, 2000, desenvolveram e publicaram uma meta-análise dos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Três ensaios clínicos utilizaram doses de 100 mg, administrados três vezes ao dia, do extrato padronizado de *P. methysticum* WS 1490, correspondendo a 210 mg/dia de kavalactonas, durante quatro, oito e 24 semanas e foram selecionados para a meta-análise. Esses ensaios envolveram 198 pacientes, arrolados de clínicas generalistas e ginecológicas, e que utilizaram a escala de Hamilton como forma de diagnóstico. Adicionalmente, 51% dos pacientes foram diagnosticados pelo critério padrão da *American Psychiatric Association’s Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (DSM III-R).  Todos os três ensaios mostraram resultados favoráveis ao extrato de *P. methysticum* (sugeriram uma redução de 10 pontos na escala de ansiedade de Hamilton) em relação ao placebo, e a meta-análise desses resultados mostrou uma redução significante no escore total na escala de Hamilton em favor da *P. methysticum* (PITTLER, ERNST, 2000).

Em 2002, Pittler e Ernst publicaram outra meta-análise para demonstrar a eficácia terapêutica e a segurança de extratos padronizados de Kava no tratamento da ansiedade. Foram avaliados 21 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, publicados até 2001 e disponíveis em bancos de dados eletrônicos. Apenas 11 ensaios clínicos foram revisados, pois respeitavam os critérios de inclusão. Desses 11 ensaios, apenas seis foram incluídos na meta-análise, pois utilizaram o mesmo sistema para medir a eficácia do tratamento (escala de ansiedade de Hamilton) e o mesmo extrato padronizado de *P. methysticum* (WS 1490). Foram utilizadas as seguintes doses e duração do tratamento: 150 mg/dia/4 semanas; 200 mg/dia/4 semanas; 300 mg/dia/4 semanas; 300 mg/dia/8 semanas e 300 mg/dia/24 semanas. A análise dos dois maiores ensaios, envolvendo 158 pacientes com ansiedade não-psicótica, escore 19 na escala de ansiedade de Hamilton, e que receberam 300 mg/dia do extrato de *P. methysticum* (correspondendo a 210 mg/dia de kavalactonas), mostrou um efeito terapêutico significativo (diferença média de 7,1 pontos de redução na escala de ansiedade de Hamilton entre o grupo tratado e o placebo). A meta-análise de estudos clínicos sugeriu uma redução significativa no escore total da escala de ansiedade de Hamilton nos pacientes tratados com o extrato padronizado de *P. methysticum* em relação àqueles tratados com o placebo. Os resultados desta revisão sistemática também indicaram um efeito benéfico e significativo no tratamento dos pacientes com o medicamento fitoterápico, em relação aos tratados com placebo (PITTLER, ERNST, 2002).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Esse medicamento é constituído por um extrato padronizado do rizoma de *P. methysticum* rico em substâncias lipossolúveis denominadas kavalactonas (kavaína, diidrokavaína, yangonina, desmetoxiangonina), também conhecidas como kavapironas, as quais apresentam uma variedade de efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) com ação nos estágios leves a moderados de ansiedade e insônia.

O extrato de *P. methysticum* possui ação sobre o núcleo amigdaliano levando a uma diminuição da atividade do sistema límbico, o que determina uma ação ansiolítica. Adicionalmente, exerce efeitos presumíveis sobre a formação reticular. A diminuição da ansiedade, da tensão e da agitação aumenta a tolerância ao estresse mental e leva a uma maior estabilidade emocional.

Estudos clínicos mostraram aumento da atividade beta e, simultânea diminuição da atividade alfa no EEG quantitativo. O aumento do índice beta/alfa é típico do perfil eletroencefalográfico farmacológico dos ansiolíticos. Por outro lado, a ausência de um acréscimo das atividades delta e teta demonstraram que o extrato de *P. methysticum* é desprovido de propriedades hipnóticas.

Nos estudos clínicos sobre a influência na qualidade do sono, observou-se que a quantidade de fusos de sono e a porcentagem de sono profundo aumentaram, o sono REM não apresentou alterações, o estágio 1 do sono e a latência do sono tenderam a diminuir e o tempo de sono subjetivo aumentou. Conforme comprovado clinicamente, a influência de medicamentos a base de *P. methysticum* na qualidade do sono não é acompanhada de uma restrição na capacidade de reação.

Toxicologia: A DL50 do extrato acetônico padronizado em 70% de kavalactonas, em camundongos e ratos, foi maior que 1500 mg/kg após a administração oral e maior que 360 mg/Kg após administração intraperitoneal. Esse extrato em camundongos, nas doses de 770-2800 mg/kg de peso, por via oral, e nas doses de 280 a 600 mg/kg de peso por via intraperitoneal; bem como em ratos, nas doses de 770-2100 mg/kg de peso por via oral e 280-460mg/kg de peso por via intraperitoneal, mostrou efeitos dose-dependente de redução da motilidade espontânea, ataxia, sedação, decúbito lateral com redução dos reflexos por estímulo, inconsciência e morte por parada respiratória. Resultados similares foram observados após a administração intraperitoneal ou intragástrica de diidrometisticina e diidrokavaína. O extrato acetônico foi testado quanto à sua toxicidade crônica, em ratos e cães, por um período de 26 semanas; a dose máxima em ratos foi de 320 mg/kg e em cães foi de 60 mg/kg. Nessas dosagens, foram observadas alterações histopatológicas em tecidos do fígado e dos rins. Os cães toleraram dose de 24 mg/kg/dia e os ratos de 20 mg/kg/dia, sem apresentar reações adversas.

Existem alguns relatos de toxicidade em humanos, após o consumo excessivo de bebidas à base de *P. methysticum*; os sintomas apresentados variaram de ataxia, erupção cutânea, queda de cabelo, amarelamento da pele, da esclerótica e das unhas, vermelhidão nos olhos, dificuldade de acomodação visual, problemas de audição, dificuldade de deglutição, até problemas respiratórios, perda de apetite e de peso. Deve-se observar que esses sintomas foram apresentados por pessoas que ingeriram doses, no mínimo, 100 vezes maiores do que aquelas testadas clinicamente e recomendadas na terapêutica.

Farmacocinética: Após a administração de 100 mg/kg de peso em camundongos de um extrato acetônico padronizado em 70% de kavalactonas, foram encontrados, por HPLC, níveis plasmáticos máximos de 1,7-2,5 µg/mL para as kavalactonas (diidrokavaína, kavaína, metisticina e diidrometisticina) e níveis plasmáticos máximos de 0,3 µg/mL para a iangonina, depois de cinco horas. Concentrações cerebrais (1,1-2,0 µg/mg peso úmido) mostraram um perfil paralelo quando comparadas com os níveis plasmáticos. A meia-vida das kavalactonas no plasma e no cérebro foi de aproximadamente 1 hora. Em cães, foram encontrados níveis plasmáticos máximos de 0,1 a 0,5 µg/mL para diidrometisticina e metisticina, após a administração oral do mesmo extrato na dose de 10 mg/Kg de peso. A diidrokavaína e a iangonina foram detectadas abaixo do limite de quantificação.

Uma investigação comparativa mostrou que a biodisponibilidade das kavalactonas após a administração do extrato acetônico padronizado em 70% de kavalactonas foi maior do que após a administração das substâncias isoladas (ALEXANDRE, 2004; OMS, 2007).

**4. CONTRA-INDICAÇÕES**Este medicamento é contra-indicado para uso porpacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula. Também não deve ser utilizado por pacientes com problemas hepáticos, que façam a ingestão contínua de álcool, portadores de doença de Parkinson e psicose/ou com história de efeitos extrapiramidais induzidos por fármacos.

Medicamentos à base de Kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst.) são contraindicados para pacientes com doenças no fígado (hepatite, cirrose, icterícia e outros) e/ou que utilizam medicamentos hepatotóxicos, tais como acetaminofeno, inibidores da HMGCoA redutase, isoniazida, metotrexato, entre outros. O uso concomitante de medicamentos obtidos de Kava-kava com medicamentos potencialmente danosos ao fígado pode aumentar os níveis hepáticos das enzimas transaminases com possíveis danos hepáticos. Naqueles pacientes que fizeram uso dessa associação, as funções hepáticas devem ser cuidadosamente monitoradas.

Pacientes com depressão não devem utilizar este medicamento, pois seu uso pode agravar esse quadro, sem trazer benefícios significativos.

**Este medicamento é contra indicado para menores de 12 anos.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes (mulheres amamentando).**

No caso de contraindicação para o uso de excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso.

Não ingerir doses maiores do que as recomendadas.

Há alguns relatos de casos de dano hepático associado ao uso de produtos *P. methysticum,* assim, esse risco deve ser acompanhado, principalmente em pacientes com problema hepático pré-existente ou que façam uso de medicamentos possivelmente hepatotóxicos. Assim, deve ser feito o acompanhamento da função hepática do paciente, por meio do doseamento das enzimas AST e ALT (OMS, 2007).

Este medicamento não deve ser utilizado por mais de dois meses sem acompanhamento médico.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Pessoas que exercem atividades como manipular equipamentos pesados ou dirigir veículos devem ter cautela ao usarem este medicamento, pois o mesmo pode causar sonolência e tremores.

Pacientes com asma, psoríase e doença de Parkinson só devem usar este medicamento sob estrito acompanhamento médico.

Uma coloração levemente amarelada da pele, dos cabelos e unhas, que é reversível, tem sido associada ao uso prolongado de *P. methysticum*. Neste caso, a administração deve ser descontinuada.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C, ou seja, 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.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Extratos de *P. methysticum* não devem ser ingeridos juntamente a bebidas alcoólicas.

Deve-se evitar o uso concomitante de medicamentos a base de Kava com medicamentos para o SNC, ansiolíticos e hipnóticos, como benzodiazepínicos e barbitúricos. No caso da administração concomitante, deve-se monitorar efeitos adversos, tais como sonolência, diminuição dos reflexos e outros efeitos característicos de depressão do SNC. É recomendado o uso de medicamentos à base de *P. methysticum* somente após dois a três dias da última dose de alprazolam.

O uso concomitante dos antipsicóticos fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina e tioridazina) com *P. methysticum* pode potencializar seus efeitos, podendo causar reações adversas importantes, tais como distúrbios motores extrapiramidais e endócrinos (ginecomastia, lactação e mastalgia) e hipotensão.

Deve-se evitar o uso concomitante deste medicamento com antidepressivos inibidores da monoamina-oxidase (MAO), pois podem ocorrer efeitos adversos pela inibição excessiva dessa enzima, tais como irritabilidade, hiperatividade, ansiedade, hipotensão, colapso vascular, insônia, agitação, tontura, fadiga, sonolência, alucinação, tremor, transpiração, taquicardia, desordens motoras e cefaléia grave.

Medicamentos a base de *P. methysticum* podem interferir na ação de fármacos que atuam no sistema dopaminérgico, como bromocriptina; pergolida; pramipexol; levodopa e amantadina, e não devem ser administrados concomitantemente por poder reduzir a eficácia dos mesmos. A velocidade e o grau de severidade dessa interação medicamentosa dependem da posologia e do tempo de duração do tratamento.

Medicamentos à base de *P. methysticum* são contra-indicados para pacientes com patologias no fígado e/ou que utilizam medicamentos hepatotóxicos, tais como acetaminofeno, inibidores da HMGCoA redutase, isoniazida, metotrexato, entre outros. O uso concomitante de medicamentos obtidos de *P. methysticum* com fármacos potencialmente hepatotóxicos pode aumentar os níveis hepáticos das transaminases com possíveis danos hepáticos. Naqueles pacientes que fizeram uso dessa associação, as funções hepáticas devem ser cuidadosamente monitoradas.

Não deve usado junto a antitrombóticos por haver risco de danos hepáticos (OMS, 2007).

Há relato de interação potencial com agentes redutores do colesterol e triglicerídeos; anestésicos gerais; opióides; outros analgésicos e antipiréticos como os analgésicos anilida e ácidos alicíclicos e derivados; agentes anticolinérgicos, agentes orais redutores da glicose; esteróides anabolizantes; relaxantes musculares de ação central como oxazol e thiazina; e relaxantes musculares de ação direta como dantrolene (PITTLER, ERNST, 2002).

O uso desse medicamento também pode interagir com outros obtidos de plantas medicinais como Hipérico (*Hypericum perforatum*) e Valeriana (*Valeriana officinalis*).

Interações com exames laboratoriais: a administração da *P. methysticum* pode causar redução dos níveis das proteínas plasmáticas, uréia, bilirrubina e plaquetopenia. Pode também ocorrer elevação das enzimas hepáticas aspartato e aminotransferase, γ-glutamiltransferase, desidrogenase lática com aumento concomitante da bilirrubina conjugada.

Interações com alimentos: não são encontradas na literatura informações sobre interação da *P. methysticum* com alimentos. Como os constituintes ativos da plantas são lipossolúveis, a ingestão do medicamento junto a alimentos gordurosos pode auxiliar na

sua absorção.

**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.

Incluir as seguintes frases, em negrito:

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na 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.

Incluir as seguintes frases, em negrito:

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Incluir a seguinte expressão em negrito:

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

USO ORAL/ USO INTERNO

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.

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 60 a 210 mg de kavalactonas e a empresa deve informar o valor rotulado da dose diária de seu medicamento, dentro dessa faixa, conforme aprovado no dossiê de registro).

Utilizar por, no máximo, dois meses.

As (inserir o nome da forma farmacêutica sólida) devem ser ingeridas inteiras e sem mastigar com quantidade suficiente de água para que sejam deglutidas, preferencialmente após as refeições, devido à solubilidade lipídica dos componentes ativos da *P. methysticum*. (No caso de outra forma, o uso deverá ser adequado pela empresa solicitante).

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;

- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);

- o volume final do medicamento preparado; e

- concentração do medicamento preparado.

Para os medicamentos com apresentação líquida para uso sistêmico, expressar a dose do medicamento em unidade de medida, em massa ou Unidade Internacional (UI) do princípio ativo, por quilograma (kg) corpóreo ou superfície corporal.

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.

Conforme característica da forma farmacêutica, incluir a seguinte frase, em negrito:

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

**9. REAÇÕES ADVERSAS**Em raros casos, foram relatados mal estar gastrintestinal e reações alérgicas cutâneas, agitação, vertigem, sonolência, tremor, câimbras, problemas respiratórios, cefaléia e cansaço nos ensaios clínicos realizados. Em todos os casos, os sintomas desapareceram com a interrupção do tratamento.

Eventualmente, pode ocorrer emagrecimento, hipertensão arterial, manchas, lesões e ressecamento da pele, exacerbação do reflexo patelar, movimentos irregulares, espasmódicos e involuntários dos membros, pescoço e musculatura facial. Podem ocorrer alterações nos reflexos motores.

No início do tratamento pode aparecer um leve cansaço matinal.

Outros efeitos adversos, tais como coloração amarelada reversível da pele, unhas e cabelos, distúrbios visuais, tontura, efeitos extrapiramidais, congestão pulmonar e hepatite são raros, mas também podem estar relacionados com o uso de fitoterápicos elaborados com a *P. methysticum*. Caso algum destes sintomas ocorra, o tratamento deve ser interrompido. A administração da *P. methysticum* pode causar redução dos níveis das proteínas plasmáticas, uréia, bilirrubina e plaquetopenia.

Pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas aspartato e aminotransferase, γ-glutamiltransferase e desidrogenase lática com aumento concomitante da bilirrubina conjugada.

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**Os sintomas de intoxicação após uso de altas doses de *P. methysticum* descritos são: ataxia, desequilíbrio, distúrbios da fala, fadiga e sonolência, dificuldade de acomodação visual, dilatação das pupilas, distúrbios do balanço oculomotor, problemas articulares, perda de apetite e de peso e ressecamento da pele acompanhado de coloração amarelada (ALEXANDRE, 2004).

Adicionalmente, foram descritas reações paradoxais com potencialização da ansiedade e ocorrência de lesões hepáticas irreversíveis após superdosagem.

A utilização de altas doses de *P. methysticum* foi relacionada ao aumento dos níveis de γ-glutamil transferase (GGT).

Em caso de superdosagem, suspender a medicação imediatamente. Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais. Na superdosagem aguda, o tratamento deve ser instituído com passagem de sonda nasogástrica seguida de esvaziamento e lavagem gástrica. Os sintomas de superdosagem melhoram com a interrupção da administração da *P. methysticum*. Se ocorrer eritema ou edema em extensas áreas, pode ser necessário o uso de corticóides.

**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 “Importando 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:

Venda sob prescrição médica (para os medicamentos de venda sob 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 BIBLIOGRÁFICAS**

ALEXANDRE, RF. Fitoterapia baseada em evidências: exemplos dos medicamentos fitoterápicos mais vendidos em Santa Catarina. Dissertação apresentada à UFSC. 2004.

ALEXANDRE, RF, GARCIA, FN, SIMOES, CMO. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1.Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. *Acta Farm. Bonaerense* 24(2): 300-9 (2005).

AMORIM, MFD et al. The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis. Rev. Bras. Farmacogn. v.17 n.3 João Pessoa jul./set. 2007.

OMS. Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products. Genebra. 2007. 82p.

PITTLER, M. H.; ERNST, E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *Journal Clinical Psychopharmacology*, v.20, p. 84-89, 2000.

PITTLER, M. H.; ERNST, E. Kava for treating anxiety - a meta-analysis of randomized trials . *Perfusion*, v. 15, p. 474-481, 2002.