**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

Citar o nome comercial do medicamento.

**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**

**Nomenclatura botânica oficial*:*** *Hypericum perforatum* L.

**Família:** Hipericaceae

**Parte da planta utilizada**: partes aéreas

**Nomenclatura popular:** Hipérico

**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 6 ANOS”** ou“**USO** **PEDIÁTRICO ACIMA DE ANOS**”, conforme aprovado no dossiê de registro.

**COMPOSIÇÃO**

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) de *Hypericum perforatum L.* ..........….………. XXX mg (padronizado em XXX mg/unidade de medida ou XXX% de hipericinas totais expressas em hipericina).

Equivalente a XXX mg de hipericinas totais expressas em hipericina/ 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 dos estados depressivos leves a moderados.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Uma metanálise de 23 estudos randomizados, duplo cegos, constituído de 1757 pacientes com depressão de leve a moderada foi conduzido para determinar a efetividade do *Hypericum perforatum.*

Concluiu-se que o *H. perforatum* foi significativamente superior ao placebo com poucos efeitos adversos (19,9%) em relação aos antidepressivos padrões (52,8%) (LINDE, 1996).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**O extrato de *Hypericum perforatum* é obtido a partir das partes aéreas no período da floração e padronizado em XXX% de hipericinas totais expressas em hipericina. Contém também amentoflavona, xantonas, hiperforina, óleos essenciais e flavonoides como a rutina e hiperosídeo.

Farmacocinética:

A meia vida de eliminação da hipericina oscilou entre 24,8 e 26,5 horas, segundo estudo em 12 voluntários sadios que se submeteram a uma dose de 300 mg de extrato seco de *H. perforatum* (STAFFELDT et al., 1994).

O complexo de substâncias ativas do produto é liberado e atinge um nível eficaz no organismo com a administração de 600 a 900 mg do extrato padronizado em 0,3% de hipericinas ao dia, sendo que o equilíbrio hemo-tecidual ocorrerá após quatro dias da administração (STOCK S. Y HOLZTL J., 1991).

Mecanismo de ação:

Embora inibição da MAO e COMT tenha sido identificada em ensaios *in vitro* com frações de extratos, hipericina e flavonas, os estudos concluem que o efeito antidepressivo do *H. perforatum* não pode ser explicado por inibição da MAO. Outros possíveis mecanismos de ação incluem a habilidade do extrato de modular a produção de citocinas, a expressão de receptores serotoninérgicos e o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (COTT, 1997; CHATTERJEE *et al*., 1998; BUTTERWECK *et al*., 1997; PEROVIC & MULLER, 1995; MULLER & ROSSOL, 1994; HOLZL, 1989).

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

Não usar em episódios de depressão grave.

Não tomar o medicamento durante o tratamento com anticoagulantes (ex. varfarina).

Pode diminuir os efeitos de contraceptivos orais e de medicamentos para o tratamento da asma (a base de teofilina) ou de medicamentos a base de digoxina.

Este medicamento não deve ser usado em associação com outros antidepressivos e até duas semanas após o término do tratamento com Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO).

Existe interação de medicamentos a base de Hipérico (*Hypericum perforatum L.*)com ciclosporina, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir e possivelmente outros inibidores da protease e transcriptase reversa, prejudicando os efeitos destes. Isto ocorre devido à capacidade do Hipérico de aumentar a eliminação de outras drogas.

Não é recomendado utilizar este medicamento com clorpromazina ou tetraciclina.

O extrato de Hipérico não demonstrou interação com o álcool em estudos farmacológicos, porém, sabe-se que o álcool pode piorar o quadro depressivo.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de *H. perforatum* na gravidez e na lactação, porém sabe-se que o extrato pode inibir a secreção de prolactina, portanto, não se recomenda seu uso em mulheres grávidas e amamentando.

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 é contraindicado para crianças abaixo de seis anos.**

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

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Deve-se evitar a exposição ao sol ou aos raios ultravioletas quando do uso deste medicamento, principalmente sem proteção, devido ao efeito fotossensibilizante de *H. perforatum*.

Não há restrições para o uso de *H. perforatum* por pessoas que operam veículos e máquinas.

A administração do produto deve ser cuidadosa em pacientes utilizando medicações de uso contínuo.

Em casos de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar um médico.

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.**

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Existe interação de *H. perforatum* com ciclosporina, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir e possivelmente outros inibidores da protease e transcriptase reversa, prejudicando os efeitos destes. Isto ocorre devido à indução pelo *H. perforatum* da via metabólica envolvendo o citocromo P450.

A utilização de *H. perforatum* concomitante a antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e inibidores da MAO poderá causar síndrome serotoninérgica. Não é recomendado utilizar *H. perforatum* com drogas fotossensibilizantes como clorpromazina ou tetraciclina.

O extrato de *H. perforatum* não demonstrou interação com o álcool em estudos farmacológicos, porém sabe-se que o álcool pode piorar o quadro depressivo.

**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

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

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 0,9 e 2,7 mg de hipericinas totais expressas em hipericina e a empresa deve informar o valor rotulado da dose diária de seu medicamento, dentro dessa faixa, conforme aprovado no dossiê de registro.)

A dose para crianças de 6 a 12 anos é de (inserir a unidade de medida ou unidade farmacotécnica), de XXX em XXX horas, ou a critério médico. (Para crianças entre 6 a 12 anos, a dose deve ser metade da dose adulta, então a empresa deve calcular e inserir essa informação na bula).

A duração de tratamento deve ser definida pelo médico.

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; e

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

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;- concentração do medicamento preparado.

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**O uso de medicamentos a base de extratos de *H. perforatum* pode causar reações fotossensibilizantes. Em casos raros, podem aparecer irritações gastrintestinais, reações alérgicas, fadiga e agitação.

Os extratos de *H. perforatum* são geralmente bem tolerados com uma incidência de reações adversas em torno de 0,2% dos casos avaliados em estudos clínicos.

As reações adversas gastrintestinais podem ser minimizadas ao administrar o medicamento após as refeições.

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**Até o presente momento, não foram discutidos os efeitos do *H. perforatum* quando administrado em altas doses. Em animais, foi observado aumento da fotossensibilidade. Se ocorrer superdosagem em seres humanos, deve-se proteger a pele dos raios solares ou ultravioleta por duas semanas. Porém, caso ocorra ingestão de doses excessivas, deve-se provocar o esvaziamento gástrico logo após o acidente.

Em doses maciças, foram relatadas desordens do ritmo cardíaco, da visão, depressão, estados de confusão, alucinação e psicose.

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:

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**

BUTTERWECK V, WALL A, LIEFLANDER-WULF U, *et al*. *In vitro* receptor screening of pure constituents of St. Jonn´s wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. Psychopharmacol (Berl) 2002b Jul; 162 (2): 193-202.

CHATTERJEE, S, NOLDNER M, KOCH E, *et al.* Antidepressant activity of *Hipericum perforatum* extract and hiperforin: the neglected possibility. P*harmacopsychiatry* 1998. 31 suppl.1: 7-15.

COTT J. *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hipericum perforatum* extract. *Pharmacopschiatry* 1997. 30. suppl. 2: 108-12.

HOLZTL J. Investigations about antidepressant and mood changing effects of *Hipericum perforatum*. *Planta Med* 1989. 55: 601-2.

LINDE K. *et al.* St. John’s Wort for depression - An overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ,* 1996. Aug 3; 313. 7052: 253-8.

MULLER W, ROSSOL R. Effects of Hypericum extract on the expression of serotonin receptors. *J Geriat Psychiat Neurol* 1994; 7. Suppl.1. S63-4.

PETROVIC S, MULLER W. Pharmacological profile of hypericum extract; effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittelforschung* 1995. 45 (11): 1145-8.

STOCK S. Y TAMAOKIJ.: Pharmacokinetic test of (14 C) labeled hypericin and pseudohypericin from *H. perforatum* and serum kinetics of hypericin in man. *Planta medica*. 57 Suppl.2. A61. 1991.

STAFFELDT P, KERB R, BROCAMOLLER J, PLOCH M. Farmacokinetic of *Hipericum perforatum*. Journal of Geriatric Psychiatry Neurolog. nº7, Suppl. 1, pp.247 (1994).