

**herbarium**

**KAVA KAVA  
HERBARIUM**

*(Piper methysticum G. Forst.)*

**Herbarium Laboratório Botânico LTDA.**

**Cápsula dura**

**75 mg**

**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO****PARTE UTILIZADA**

Rizoma.

**NOMENCLATURA POPULAR**

Kava-Kava.

**APRESENTAÇÕES**Cápsula dura – Extrato seco do rizoma de *Piper methysticum* G. Forst. 75 mg - Embalagem com 45 cápsulas.**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém:

extrato seco dos rizomas de *Piper methysticum* G. Forst., padronizado em 30% de kavalactonas..... 75 mg\*;  
excipiente q.s.p..... 1 cápsula.  
(amido)

\*equivalente à 22,5 mg de kavalactonas por cápsula.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****INDICAÇÕES**

Kava Kava Herbarium é indicado para o tratamento sintomático de estágios leves a moderados de ansiedade e insônia, em curto prazo (1-8 semanas de tratamento).<sup>3,4,5 e 6</sup>

**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* G. Forst. 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* G. Forst. 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* G. Forst. (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 significativa no escore total na escala de Hamilton em favor da *P. methysticum* G. Forst.<sup>5</sup>

Em 2002, Pittler e Ernst publicaram outra meta-análise para demonstrar a eficácia terapêutica e a segurança de extratos padronizados de Kava-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* G. Forst. (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* G. Forst. (correspondendo a 210 mg/dia de kavalactonas), mostrou um efeito terapêutico significativo (diferença mé-

dia 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* G. Forst. 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.<sup>6</sup>

**REFERÊNCIAS**

- 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 I. 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.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Esse medicamento é constituído por um extrato padronizado do rizoma de *P. methysticum* G. Forst. rico em substâncias lipossolúveis denominadas kavalactonas (kavaína, diidro-kavaína, 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* G. Forst. 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* G. Forst. 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 à base de *P. methysticum* G. Forst. 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 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 280-460 mg/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 diidrometistina 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* G. Forst.; 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, metistina e diidrometistina) 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 diidrometistina e metistina, 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.<sup>1,4</sup>

## CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula.
- 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 do fígado (hepatite, cirrose, icterícia e outros) e/ou que utilizam medicamentos hepatotóxicos, tais como acetaminofeno, inibidores da HMGC<sub>o</sub>A 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. 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 contraindicado para menores de 12 anos.**

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

## 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* G. Forst., 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.<sup>4</sup>
- 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.
- 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 riscos, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
- Uma coloração levemente amarelada da pele, dos cabelos e unhas, que é reversível, tem sido associada ao uso prolongado de *P. methysticum* G. Forst.. Neste caso, a administração deve ser descontinuada.

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Extratos de *P. methysticum* G. Forst. não devem ser ingeridos juntamente a bebidas alcoólicas.
- Deve-se evitar o uso concomitante de medicamentos à base de Kava-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* G. Forst. somente após dois a três dias da última dose de alprazolam.
- O uso concomitante dos antipsicóticos fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina e tioridazina) com *P. methysticum* G. Forst. 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 monoaminoxidase (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 cefaleia grave.
- Medicamentos à base de *P. methysticum* G. Forst. 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* G. Forst. são contra-indicados para pacientes com patologias no fígado e/ou que utilizam medicamentos hepatotóxicos, tais como acetaminofeno, inibidores da HMGC<sub>o</sub>A redutase, isoniazida, metotrexato, entre outros. O uso concomitante de medicamentos obtidos de *P. methysticum* G. Forst. 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 ser usado junto a antitrombóticos por haver risco de danos hepáticos.<sup>4</sup>
- Há relato de interação potencial com agentes redutores do colesterol e triglicérides; anestésicos gerais; opióides; outros analgésicos e antipiréticos como os analgésicos anilídicos 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.<sup>6</sup>
- O uso desse medicamento também pode interagir com outros obtidos de plantas medicinais como Hipérico (*Hypericum perforatum* L.) e Valeriana (*Valeriana officinalis*).
- Interações com exames laboratoriais: a administração da *P. methysticum* G. Forst. pode causar redução dos níveis das proteínas plasmáticas, uréia, bilirrubina e plaquetopenia. Pode também ocorrer elevação das enzimas hepáticas aspartato e aminotransferase,  $\gamma$ -glutamiltransferase, desidrogenase láctica com aumento concomitante da bilirrubina conjugada.
- Interações com alimentos: não são encontradas na literatura informações sobre interação da *P. methysticum* G. Forst. com alimentos. Como os constituintes ativos da plantas são lipossolúveis, a ingestão do medicamento junto a alimentos gordurosos pode auxiliar na sua absorção.

## CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de conservação

Kava Kava Herbarium deve ser conservada em temperatura ambiente (ente 15 e 30°C) em sua embalagem original.

Proteger da luz e da umidade.

### Prazo de validade

24 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

**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.**

### Características físicas

Cápsulas gelatinosas duras de cor creme.

### Características organolépticas

Odor característico e praticamente não apresenta sabor.

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

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

## POSOLOGIA E MODO DE USAR

### USO ORAL / USO INTERNO

#### Modo de usar

As cápsulas 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* G. Forst.

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.

#### Posologia

Ingerir uma cápsula, quatro vezes ao dia, obedecendo ao intervalo de seis horas entre as doses, ou a critério médico. Utilizar por, no máximo, dois meses.

Não ultrapassar o limite máximo de nove cápsulas ao dia.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## REAÇÕES ADVERSAS

Em raros casos, foram relatados mal estar gastrointestinal e reações alérgicas cutâneas, agitação, vertigem, sonolência, tremor, câimbras, problemas respiratórios, cefaleia 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, movi-

mentos 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* G. Forst. Caso algum destes sintomas ocorra, o tratamento deve ser interrompido. A administração da *P. methysticum* G. Forst. pode causar redução dos níveis das proteínas plasmáticas, ureia, bilirrubina e plaquetopenia.

Pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas aspartato e aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase e desidrogenase láctica com aumento concomitante da bilirrubina conjugada.

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

## SUPERDOSE

Os sintomas de intoxicação após uso de altas doses de *P. methysticum* G. Forst. 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.<sup>1</sup>

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* G. Forst. foi relacionada ao aumento dos níveis de  $\gamma$ -glutamyltransferase (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* G. Forst. 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.**

**Venda sob prescrição médica.**

**MS: 1.1860.0033**

Farmacêutica resp.:  
Gislaine B. Gutierrez  
CRF-PR no 12423

**herbarium**

Fabricado e Distribuído por:

**HERBARIUM LABORATÓRIO BOTÂNICO LTDA.**

Av. Santos Dumont, 1100 • CEP 83403-500 • Colombo - PR • CNPJ 78.950.011/0001-20 • Indústria Brasileira.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/09/2014.

**herbarium**  
CENTRAL DE RELACIONAMENTO

0800 723 8383  
www.herbarium.com.br

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10460 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Inclusão inicial de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012			10460 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Inclusão inicial de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012		Inclusão inicial no bulário eletrônico	VP/VPS	75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 45