

REMILEV

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
250 mg + 60 mg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Remilev

Valeriana officinalis L. / *Humulus lupulus* L.

(extrato Ze 91019)

raízes / estróbilos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos em embalagens com 10 e 20 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Remilev contém 250 mg de extrato seco de *Valeriana officinalis* L. (equivalente a no mínimo 0,375 mg de ácidos valerênicos totais) e 60 mg de extrato seco de *Humulus lupulus* L. (equivalente a no mínimo 0,06 mg de flavonoides totais expressos em rutina)

Excipientes: celulose microcristalina, macrogol, estearato de magnésio, óleo de rícino, dióxido de silício, polissacarídeo de soja, filme de revestimento azul (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, corante FD&C azul n.º 2), propilenoglicol e aroma de baunilha.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Remilev é um medicamento fitoterápico indicado para o tratamento de distúrbios do sono, tanto nas situações de dificuldade para iniciar o período de sono, bem como nas situações de sono interrompido, podendo ser utilizado também em casos de agitação, nervosismo e irritabilidade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários ensaios clínicos avaliaram a utilização da combinação *Valeriana officinalis* L. e *Humulus lupulus* L.

Em dois estudos placebo-controlados realizados com 12 voluntários saudáveis, a administração do extrato Ze 91019 de **Remilev** produziu alterações tempo e dose dependentes sobre os padrões eletroencefalográficos em comparação ao placebo, observando-se áreas com padrão de redução de atividade elétrica.

Em estudo multicêntrico com grande casuística, 3447 pacientes receberam a combinação valeriana-lúpulo. Os resultados evidenciaram uma melhora significativa da manutenção do sono e um aumento da sensação de estar descansado ao acordar. Os resultados também foram avaliados positivamente pela maioria dos médicos que participaram do estudo. Outro ponto bastante positivo foi a tolerabilidade, foram registrados somente 19 eventos adversos durante o estudo.

Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, comparando a utilização do extrato de valeriana-lúpulo com um benzodiazepínico, foi conduzido em 46 pacientes com transtornos de sono. Neste estudo, com duração de duas semanas de tratamento e uma semana de descontinuação, demonstrou-se a equivalência dos tratamentos em termos de melhora da qualidade de sono, capacidade psicomotora e qualidade de vida. Na avaliação subjetiva foi

observada uma deterioração do estado geral dos pacientes após a cessação de uso das medicações.

Outro estudo avaliou pacientes que faziam uso de benzodiazepínicos e os efeitos da suspensão de seu uso e posterior substituição pela preparação de valeriana e lúpulo associados. Verificou-se melhora nos registros do hipnograma após um período de 4 semanas e a tolerabilidade da associação foi considerada muito boa, não sendo observados problemas graves decorrentes da substituição do benzodiazepínico.

Trinta pacientes com insônia de leve a moderada foram submetidos a uma polissonografia basal e, após 2 semanas de tratamento com o extrato Ze 91019 de **Remilev**, foi demonstrada uma redução da latência do sono e do período desperto e um aumento da eficiência do sono. Também foi observado um alto grau de satisfação matinal na autoavaliação realizada.

Em estudo com 18 voluntários para avaliação da variação da capacidade psíquica e do estado geral após a ingestão única ou repetida da associação valeriana-lúpulo, não foram observadas alterações na capacidade psicométrica e no estado geral subjetivo em comparação ao placebo. Esta combinação não foi associada a eventos adversos significativos, também não foi evidenciada a intensificação dos efeitos da ingestão de álcool pela combinação valeriana-lúpulo. Por fim, um estudo mais recente realizado com 30 pacientes insones, demonstrou a superioridade do extrato Ze 91019 de **Remilev** em relação ao placebo na redução da latência do sono. No mesmo estudo não foi observada superioridade da valeriana isolada em relação ao placebo, reforçando a plausibilidade da adição de lúpulo ao extrato de valeriana.

Vonderheid-guth, B; Todorova, A.; Brattström, A; Dimpfel, W: Pharmacodynamic effects of valerian and hops extract combination (ZE 91019) on the quantitative-topographical EEG in healthy volunteers. Eur J Med Res 15: 139-144, 2000.

Lataster, MI; Brattström, A: Die behandlung von patienten mit schlafstörungen. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baldrian-Hopfendragées. Notabene Medici 4: 182-185, 1996.

Schmitz M; Jäckel, M: Vergleichsstudie zur untersuchung der lebensqualität von patienten mit exogenen schlafstörungen (vorübergehenden ein und durchschlafstörungen) unter therapie mit einem hopfenbaldrian-präparat und einem benzodiazepin-präparat. Wiener Medizinische Wochenschrift. 148 (13): 291-298, 1998.

Flesch, P: Hopfen-Baldrian-kombination is benzodiazepinersatz? Geriatrie Praxis 1 (supl): 21-23, 1997.

Füssel, A; Wolf, A; Brattström: Effect of a fixed valerian-hop extract combination (ZE 91019) * on sleep polygraphy in patients with non-organic insomnia: A pilot study. Eur J Med Rese 5: 385-390, 2000.

Kamerer, E; Brattström, A; Herberg, KW: Einflub einer Hopfen-Baldrian-Kombination auf leistungsfähigkeit und verkehrssicherheit. Der Bav.Int 16 (3)32-36, 1996.

Koetter U; Abourashed, E; Brattström, A; Schellenberg, R: Effects of a fixed valerian-hops extract combination (ZE 91019) on quantitative EEG data in health subjects with caffeine induced hyperarousal. Sleep 25 (abstract supl): A46, 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Remilev é um medicamento composto pela combinação fixa do extrato seco das raízes de *Valeriana officinalis* L. e dos estróbilos de *Humulus lupulus* L., resultando num princípio ativo complexo, com efeitos resultantes do sinergismo entre seus componentes, e diferenciando-se, portanto, dos efeitos atribuídos apenas aos seus constituintes isoladamente.

A ação sedativa da valeriana resulta de sua interferência sobre os neurotransmissores cerebrais. Estudos experimentais demonstraram que a valeriana pode alterar a ligação aos receptores benzodiazepínicos e receptores GABA-A.

Além disso, uma possível ação de inibição do catabolismo central do GABA, aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica, bem como a estimulação direta para a liberação deste neurotransmissor, foi demonstrada em estudos que avaliaram a ação farmacológica da valeriana. Também foi demonstrada a capacidade de interação da valeriana com o receptor central de adenosina A₁, que age como agonista parcial deste receptor, envolvido na promoção e regulação

do sono. A valeriana também apresenta afinidade por receptores de melatonina (ML₁ e ML₂), responsáveis pela manutenção do ritmo circadiano diurno.

O lúpulo, por sua vez, está envolvido na modulação e potencialização da resposta do receptor GABA-A. Além disso, estudos demonstram sua interação com receptores de serotonina (5-HT₆) e melatonina (ML₁), envolvidos com o desempenho cognitivo e a manutenção do ritmo circadiano. Da mesma forma, os flavonoides presentes na composição do lúpulo podem apresentar interações com esses receptores, provocando um efeito inibitório similar ao observado com os benzodiazepínicos.

Em estudos *in vitro*, observou-se que a combinação de valeriana e lúpulo utilizada no extrato Ze 91019 também apresenta ação agonista parcial sobre os receptores de adenosina A₁, o que pode determinar um importante efeito na indução do sono obtida pela medicação.

De forma similar às observações realizadas com seus componentes isolados, o extrato Ze 91019 apresentou afinidade de ligação com os receptores de melatonina e serotonina.

Assim, a ação do complexo, resultante da associação de valeriana e lúpulo, provavelmente ocorre através de múltiplas interações com diversos receptores cerebrais, incluindo o GABA, adenosina, serotonina e melatonina, atuando diretamente nos mecanismos envolvidos com o controle do sono e cognição.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Remilev é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade aos componentes de sua formulação.

Dado a ausência de estudos clínicos avaliando sua utilização em pacientes portadores de insuficiência renal e disfunção hepática, a medicação não deve ser utilizada nessas situações.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência renal e para pacientes com disfunção hepática.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Remilev mostrou-se bem tolerado nos estudos clínicos, não causando alterações no padrão natural do sono dos pacientes. Contudo, em decorrência de variações de sensibilidade individual, podem ocorrer sonolência e redução da habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Caso ocorra sonolência com o uso da medicação, recomenda-se que o paciente evite dirigir veículos ou operar máquinas até reavaliação médica.

Em caso de ocorrência de reações de hipersensibilidade, a medicação deverá ser descontinuada imediatamente até que possa ser feita uma avaliação médica.

Remilev não deve ser administrado por qualquer outra via que não a via oral.

Devido ao risco de efeitos aditivos, recomenda-se cuidadosa observação médica durante a utilização de **Remilev** com outros medicamentos sedativos de ação sobre o Sistema Nervoso Central.

As doses de tratamento recomendadas não devem ser excedidas.

Bebidas alcoólicas não devem ser utilizadas durante o tratamento com **Remilev**.

Remilev, por conter valeriana, deve ser utilizado com cautela durante o período peri operatório.

Remilev deve ser utilizado com cautela por pacientes que apresentem condições hormônio-dependentes como câncer de próstata, mama, câncer de colo uterino e endométrio ou endometriose, devido à presença de fitoestrógenos no lúpulo. Estes compostos podem exercer propriedades agonistas ou antagonistas em receptores estrogênicos e seus possíveis efeitos nestas condições ainda são desconhecidos.

Remilev deve ser usado com cautela por pacientes diabéticos devido ao potencial do lúpulo de aumentar os níveis séricos de glicose, demonstrado em estudos com animais diabéticos.

Categoria de risco na gravidez: C.

O uso da valeriana não é recomendado durante a gravidez e a lactação devido a possíveis efeitos teratogênicos dos valepotriatos, que mostraram ser citotóxicos e mutagênicos em estudos *in vitro*. Estudos em animais não demonstraram alterações na fertilidade ou desenvolvimento fetal. Também não foi relatada teratogenicidade nos poucos casos conhecidos de intoxicação por valeriana durante a gestação em humanos. Em relação ao lúpulo, seu uso durante a gestação e lactação requer cuidados devido a seus possíveis efeitos sedativos e hormonais (estrogênico).

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

Não há dados disponíveis suficientes para avaliar os efeitos da medicação em grávidas e lactantes, devendo-se evitar o uso dessa medicação nesse período, salvo sob orientação e supervisão médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A utilização de **Remilev** concomitantemente com outros medicamentos depressores do sistema nervoso central pode provocar efeitos aditivos, recomendando-se cuidadosa monitorização dos pacientes em tal situação.

Fitoestrógenos presentes no lúpulo podem apresentar propriedades agonistas e antagonistas em receptores estrogênicos, com efeitos desconhecidos em terapias hormonais (contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, tamoxifeno e raloxifeno).

Estudos *in vitro* e com animais indicam que o lúpulo pode levar a uma diminuição dos níveis séricos de agentes metabolizados pelo citocromo P450 3A e 2B, devido à indução enzimática.

Em estudos com animais, foi demonstrado que o lúpulo pode elevar os níveis séricos de glicose em diabéticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Protegido da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas: comprimido biconvexo, redondo, azul pálido, com odor de valeriana.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

Nos casos de distúrbios de sono, recomenda-se tomar 2 comprimidos uma hora antes de deitar. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 3 comprimidos. Em pacientes idosos, a mesma orientação posológica pode ser seguida.

Nos casos de nervosismo, agitação e irritabilidade, tomar 1 comprimido até 3 vezes ao dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Remilev mostra-se bem tolerado na grande maioria dos casos. Em estudo multicêntrico com 3447 pacientes, a tolerabilidade foi considerada boa ou muito boa em 98,2% dos casos, sendo registrados eventos adversos em apenas 0,5% dos casos.

Reações de Frequência Desconhecida

Náuseas e desconforto epigástrico foram relatados com o uso da valeriana isolada. Tontura e cefaleia também foram relatadas em estudos com a valeriana.

Embora os estudos com **Remilev** não tenham demonstrado a ocorrência de sonolência ou diminuição da atenção, tais sintomas eventualmente podem ocorrer em função da variação de sensibilidade individual.

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

10. SUPERDOSE

Em casos de superdosagem acidental, recomenda-se procurar auxílio médico, seguindo-se os procedimentos usuais, ou seja, lavagem gástrica (quando indicada), tratamento de apoio e observação cuidadosa.

A utilização de doses muito altas de valeriana pode causar sintomas como visão turva, alterações cardíacas, excitabilidade, cefaleia, reações de hipersensibilidade, insônia e náuseas. Um relato de ingestão de aproximadamente 20 gramas de valeriana resultou em desconforto gastrointestinal, aperto no peito, tremores e sensação de cabeça leve, e estes sintomas foram resolvidos dentro de 24 horas.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0357

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Max Zeller Söhne AG
Romanshorn - Suíça

Importado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---------|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 18/06/2007 | 3512255/07-8 | 1769 – MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula | N/A | N/A | N/A | N/A | Dizeres legais Logo CAC | VP/VPS | Comprimidos revestidos 250 mg + 60 mg |
| 30/03/2009 | 213516/09-7 | 1769 – MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula | N/A | N/A | N/A | N/A | Composição (descrição DCB) | VP/VPS | Comprimidos revestidos 250 mg + 60 mg |
| 27/07/2010 | 604338/10-1 | 1769 – MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula | N/A | N/A | N/A | N/A | Adequação à RDC47/09 | VP/VPS | Comprimidos revestidos 250 mg + 60 mg |
| 24/03/2015 | - | 1769 – MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula | N/A | N/A | N/A | N/A | Alteração do Farmacêutico Responsável | VP/VPS | Comprimidos revestidos 250 mg + 60 mg |
| 21/10/2016 | 2413397/16-3 | 10453- MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Dizeres legais Logo CAC | VP/VPS | Comprimidos revestidos 250 mg + 60 mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|---|----|---|--------|---|
| 17/03/2021 | 1041336/21-7 | 10453- MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário -RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | 9. VPS ADVERSAS REAÇÕES | VP/VPS | Comprimidos revestidos 250 mg + 60 mg |
| 20/07/2021 | - | 10453- MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário -RDC 60/12 | 25/06/2021 | 2461595/21-1 | 10620 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Alteração ou inclusão de local de embalagem primária | - | VP DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Comprimidos revestidos 250 mg + 60 mg |