

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремотив 250 mg филмирани таблетки

Remotiv[®] 250 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа:

250 mg количествено дефиниран сух екстракт (Ze 117) от Жълт кантарион (*Hypericum perforatum L*) DER нативен 4-7: 1, съответстващ на 0,25-0,75 mg тотални хиперицини, минимум 6,0% флавоноиди (като рутозид); екстрагент етанол 57,9% (об/об).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Растителен лекарствен продукт, използван за краткосрочно лечение на симптомите при леки до умерени депресии. Депресивно настроение, лабилно настроение, вътрешно безпокойство, тревожност, състояния на напрегнатост, включително трудно заспиване и неспокоен сън.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни хора и хора в старческа възраст

Една филмирана таблетка сутрин и вечер, за предпочитане по време на или след хранене, несдъвкана и с малко течност.

Педиатрична популация

Употребата при деца и юноши под 18-годишна възраст не се препоръчва, тъй като няма налични данни.

Продължителност на употреба

Началото на ефекта може да се очаква в рамките на 4 седмици от лечението. Лечението с 250 mg филмирани таблетки от жълт кантарион е симптоматично и трябва да продължи за адекватен период от време, но не по-дълго от 6 седмици без съвет от лекар. Ако симптомите се запазят по време на употребата на лекарствения продукт, трябва да се потърси лекарска помощ.

Начин на приложение:

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към активното вещество или към някоя от съставките (ексципиентите) на лекарствения продукт. Известна свръхчувствителност към светлина.

Тежка депресия.

Едновременната употреба с определени имunosупресори (циклоспорин, такролимус или сиролимус за системна употреба), някои антиретровирусни ХИВ-лекарства от групата на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (например невирапин), протеазни инхибитори (например индинавир, ампренавир), някои цитостатици, като иматиниб, иринотекан), перорални антикоагуланти от кумаринов тип (напр. варфарин) и инхибитори на фактор Ха (напр. аписабан, ривароксабан). Вижте също точка 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Освен описаните по-горе абсолютни противопоказани лекарствени продукти, продуктите от жълт кантарион трябва да се приемат с някои други лекарства (по-специално медикаменти, отпускани по лекарско предписание и лекарства с тесен терапевтичен прозорец) само след критична оценка, поради известните взаимодействия с няколко групи вещества.

Ако трябва да се приемат едновременно други лекарства, е необходимо да се подхожда с повишено внимание в началото и в края на терапията, както и при промяна на дозата на продуктите от жълт кантарион.

Както е случаят по време на лечението с всички лекарства за терапия на депресивни епизоди, може да се появят повишени суицидни идеи или опити за самоубийство.

Много рядко и особено при лица със светъл тен на кожата, могат да възникнат нежелани реакции на кожата (зачервяване, подобно на слънчево изгаряне) или очите след приемането на препарати от жълт кантарион и последващо излагане на слънчева светлина. Ако възникнат такива симптоми, лечението трябва да бъде преустановено. По време на лечението трябва да се избягва интензивно излагане на UV-лъчение.

Лечението с Ремотив 250 mg филмирани таблетки от жълт кантарион трябва да се преустанови най-малко 5 дни преди хирургична намеса и да започне отново само след консултация с лекар. Повишената ензимна активност се връща до нормалното ниво в рамките на 1 седмица след спирането.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ дефицит на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Въпреки че екстрактите от жълт кантарион са били използвани в продължение на много години без данни за неблагоприятен ефект върху черния дроб или бъбреците, няма налични

контролирани клинични проучвания при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция. Поради това, при такива пациенти жълт кантарион трябва да се използва с повишено внимание и под медицинско наблюдение.

Жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва да бъдат информирани за възможно междинно кървене в резултат на взаимодействия, и трябва да бъдат съветвани за вземане на допълнителни контрацептивни мерки, тъй като безопасността на контрацепцията може да бъде намалена.

Педиатрична популация

Тъй като няма достатъчно данни, употребата при деца и юноши под 18 годишна възраст, не се препоръчва.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Сухият екстракт от жълт кантарион индуцира активността на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и P-гликопротеин. Това може да доведе до намаляване на плазмените концентрации и до отслабване на терапевтичния ефект на няколко медикамента, както и до потенциално тежки последици. Поради това трябва да се внимава при едновременна употреба на всички лекарствени вещества, чийто метаболизъм е повлиян от CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или P-гликопротеин (например амитриптилин, бензодиазепини, метадон, симвастатин, дигоксин). Плазмените нива и / или ефектът на интерактивните лекарства - особено тези с тесен терапевтичен обхват - трябва да бъдат внимателно проследявани в началото и в края на лечението, както и в случаите на промяна на дозата на продуктите от жълт кантарион. Обратно, внезапното прекъсване на приема на продукти от жълт кантарион може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на съпътстващите лекарства, с евентуални токсични ефекти. В случай на случайно приемане на продукти от жълт кантарион заедно с вещества с интерактивно действие, приемът на продукти от жълт кантарион трябва по принцип да бъде преустановен стъпка по стъпка. Такива взаимодействия се отнасят по-специално до следните фармацевтични или наркотични класове:

Едновременната употреба на имunosупресори (например циклоспорин, такролимус и сиролимус за системно приложение), антиретровирусни вещества от групата на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори (например ампренавир, индинавир), цитостатици (например иматиниб, иринотекан), анти-коагуланти от типа на кумарин (например аценокумарол, фенпрокумон, варфарин) и фактор Ха-инхибитори (например апиксабан, ривароксабан), е противопоказана.

Със следните фармацевтични продукти могат да възникнат взаимодействия: дигоксин, метадон, антиконвулсанти (няма наблюдения карбамазепин да си взаимодейства с жълт кантарион, но и за други антиконвулсанти няма налични данни за взаимодействия; поради техния метаболизъм, някои антиконвулсанти трябва да се приемат с повишено внимание едновременно с жълт кантарион: например фенбарбитал, фенитоин, мефенитоин), теофилин, определени понижаващи липидите вещества на HMG CoA редуктаза тип инхибитор (например симвастатин, но не правастатин), бензодиазепини (мидазолам, алпразолам), стероидни хормони и верапамил. Намаляването на плазмените концентрации на контрацептивите може да доведе до повишено междуменструално кървене и понижена безопасност на контролиране на

раждаемостта. Жените, които използват орални контрацептиви, трябва да предприемат допълнителни контрацептивни мерки.

Фармакодинамични взаимодействия

Сухият екстракт от жълт кантарион може да допринесе за серотонергични ефекти, когато се комбинира с антидепресанти, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (напр. Сертралин, пароксетин, нефазодон, флуоксетин), трициклични антидепресанти (напр. Амитриптилин, нортриптилин, циталопрам, есциталопрам) и други серотонергични вещества (буспирон, триптани). Много рядко могат да възникнат нежелани ефекти (серотонинов синдром) с автономни дисфункции (като потене, тахикардия, диария, повишена температура), психични промени (като възбуда, дезориентация) и моторни промени (като тремор или миоклонии) в комбинация с инхибитори на обратното захващане на серотонин и други серотонергични активни вещества.

Горните описани проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

Пациентите, приемащи други лекарства по лекарско предписание, трябва да се консултират с лекар или фармацевт, преди да приемат жълт кантарион.

Количеството на активните съставки може значително да варира в различните лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион. Преминаването от Ремотив на други лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион може да промени степента на ензимна индукция при едновременен прием с други лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Изследванията върху животни са показали двусмислени резултати. Потенциалният риск за хората не е известен. Поради липса на достатъчно клинични данни, употребата по време на бременност и кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Проучване, проведено с 19 доброволци, не показва никакво влияние. Способността да се реагира обаче може да бъде нарушена поради първичното заболяване. Решението за лечението се взема индивидуално от лекаря. .

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите събития се основава на следните доклади за честотата

Много чести	($\geq 1/10$)
Чести	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Нечести	($\geq 1/1'000$ to $< 1/100$)
Редки	($\geq 1/10'000$ to $< 1/1'000$)
Много редки	($< 1/10'000$)
Не е известно	не може да бъде преценено от наличните данни

Общи нарушения и условия на мястото на приложение

Чести: астения

Нечести: умора

Нарушения на нервната система: Чести: главоболие

Нечести: замаяност

С неизвестна честота: сънливост

Психични нарушения:

Нечести: възбуда

С неизвестна честота: безпокойство

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Стомашно-чревни нарушения (напр. гадене, повръщане, диспепсия и диария)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан и очите:

Чести: хиперхидроза

С неизвестна честота: алергични кожни реакции

Редки: реакции на фоточувствителност на кожата

При пациенти със светъл тен на кожата, чувствителността на кожата към слънчевата светлина може да доведе до реакции, подобни на слънчево изгаряне при облъчване със слънчева светлина. В случай на нежелани реакции на кожата или очите, лечението трябва да бъде преустановено и симптомите трябва да бъдат изследвани от лекар.

Ако се появят други нежелани реакции, които не са споменати по-горе, трябва да се потърси лекарска помощ или консултация с фармацевт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

След прием на до 4,5 г сух екстракт на ден в продължение на 2 седмици и допълнително 15 г сух екстракт непосредствено преди хоспитализация, са докладвани припадъци и объркване.

Предполага се, че описаните по-горе нежелани реакции биха се засилили в случаи на значително предозиране. Освен това трябва да се има предвид повишена чувствителност към светлината. В този случай пациентът трябва да бъде защитен от слънчева светлина и други UV-светлинни източници за 1-2 седмици.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Билков лекарствен продукт - антидепресант

АТС код: N06AX25

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Клиничният механизъм на действие все още е неясен. Съгласно експерименталните открития при животни се счита, че клиничният ефект се основава на инхибирането на повторното поемане на норадреналин и серотонин в пресинаптичните неврони. Също така, съществуват данни *in-vitro* за регулиране на нивото на централните бета-адренорецептори. Ефектът се дължи на повишаването на концентрацията на невротрансмитери в синаптичната цепка, както и на модулиращия ефект на невротрансмитерите в постсинаптичната мембрана.

Сухият екстракт от жълт кантарион променя поведението на животните в няколко антидепресантни модела (например принудително плуване), подобно на синтетичните антидепресанти.

Нафтодиантроните (например хиперицин, псевдохиперицин), производни на флорглуцин (например хиперфорин) и флавоноидите, допринасят за тази дейност

Клинична ефикасност и безопасност

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано многоцентрово клинично проучване, ефикасността и безопасността на активната съставка Ze 117 като лечение на леки и умерени депресивни епизоди (F32.0 и F32.1 съгласно ICD- 10) беше тествана с дневна доза от 2 x 250 mg, срещу плацебо, при 162 пациенти. Резултатът от HAMD-21 (скала на Хамилтън за депресия) трябваше да бъде между 16 и 24 точки в началото на проучването, средната стойност беше 20,13 пункта. Във *verum* групата (Ze 117, n = 81 пациенти) резултатът намалява от 20.13 (95% доверителен интервал (CI): 19.5 - 20.76) до 10.53 (95% CI: 9.28-11.78). В групата на плацебо (n = 81 пациенти) резултатът леко се понижи от 18,76 (95% CI: 17,88 - 19,45) до 17,89 (95% CI:

16.51 - 19.28) ($p < 0.0001$). Процентът на отговорилите е 56% в групата *verum* и 15% в плацебо групата. Следователно, Ze 117 показва статистически значимо и клинично значимо превъзходство спрямо плацебо, както по отношение на намалените резултати от HAMD, така и по отношение на степента на отговор. По отношение на безопасността, група *Verum*, лекувана със Ze 117, показва честота на нежелани реакции, сравними с групата на плацебо (Ze 117: n = 6 (7,4%), плацебо: n = 5 (6,2%)).

При двойно-сляпо, рандомизирано и контролирано многоцентрово клинично проучване, ефикасността и безопасността на Ze 117 (2 x 250 mg / дневно) при 240 пациенти, страдащи от леки до умерени депресивни епизоди (F32.0 и F32.1 според ICD-10) беше сравнена спрямо SSRI флуоксетин (20 mg / ден) за период от 6 седмици. Първоначалният резултат от HAMD-21 трябваше да лежи между 16 и 24 точки и да се понижи, започвайки с почти идентични начални стойности, от 19,6 до 11,5 в групата на Ze 117 (n = 126 пациенти) и от 19,5 до 12,2 във флуоксетиновата група n = 114 пациенти). Следователно, в това проучване Ze 117 показва статистически сравнима ефикасност с флуоксетин (не-малоценност, $p = 0,09$). Процентът на отговорилите в групата Ze 117 е значително по-висок, 60% спрямо 40% флуоксетиновата група ($p = 0.005$). Също така, профилът на поносимост на Ze 117 се оказва значително по-благоприятен от този на флуоксетин: В групата Ze 117 14% от пациентите са показали нежелани реакции (28% от които вероятно са свързани с лекарството, използвано в проучването), докато във флуоксетиновата група, 25% от пациентите показват нежелани реакции (от които 72% вероятно са свързани с медикамента, използван в проучването) ($p < 0,01$).

При друго двойно, рандомизирано, двойно-сляпо многоцентрово проучване с 324 пациенти, ефикасността и безопасността на Ze 117 (2 x 250 mg / ден, n = 157) по време на лечение на леки до умерени депресивни епизоди (F32.0 / 1 и F33.0 / 1 съгласно ICD-10) е изследвана в сравнение с трицикличния антидепресант имипрамин (150 mg / ден, n = 167). Започвайки от почти идентични първоначални стойности на HAMD-17 за 22.4 (Ze 117) и 22.1 (имипрамин), резултатът намалява съответно до 12.0 (Ze 117) и 12.75 (imipramine). По този начин екстрактът Ze 117 показва статистически сравнима ефикасност с имипрамин (p = 0,20), както и сравними нива на отговор (43% в групата на Ze 117 и 40% в групата на имипрамин). По отношение на безопасността, 39% от пациентите в групата на Ze 117 проявяват нежелани реакции, в сравнение с пациентите в групата на имипрамин, където резултатът е 63%.

При открито дългосрочно проучване (52 седмици) с 440 пациенти, лечението на лека до умерена депресия (ICD-10 / F32.0 / 1 und F33.0 / 1) със сух екстракт Ze 117 от жълт кантарион, показва добра поносимост на лекарството и значително подобрене на симптомите без степен на рецидив. Средните стойности на HAMD-стойностите намаляват в хода на лечението от 20.6 до 12.1 след 26 седмици и до 11.2 след 52 седмици. Анализът на отговорите показва, че 60% от пациентите, завършили проучването правилно, се считат за респондери (при което отговор е посочен като минимум 50% намаление на първоначалната стойност на HAMD-резултата). Наблюдавано е намаление с 20% на стойностите на HAMD-резултата при 87% от пациентите. 217 (49,3%) от 440 пациента, включени в проучването, съобщиха за 504 нежелани събития. 423 (84,3%) от нежеланите събития се считат за несвързани с проучваното лекарство. Съобщено е, че 13 (2,6%) нежелани реакции вероятно са свързани с проучваното лекарство. Ze 117 е следователно безопасна и ефективна възможност за лечение за дългосрочно приложение при пациенти с лека до умерена депресия.

Проучвания на клинични взаимодействия с перорални хормонални контрацептиви и цитохром P450

Неконтролирано клинично проучване на взаимодействието между Ze 117 и перорален хормонален контрацептив (0,02 mg етинилестрадиол и 0,15 mg дезогестрел) при 16 здрави женски субекти не показва отрицателно влияние върху фармакокинетиката на активните съставки. Трите P450 изоензима CYP2D6, CYP2C19 и CYP3A4, които са участващи в метаболизма на двете активни съставки, са били повлияни от съпътстващ прием на Ze 117 в незначителна степен. Не се наблюдава пробивно кървене.

Въпреки това, друго клинично изпитване с екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин, показва влияние върху фармакокинетиката на 3-кетозогестрел и експлицитно увеличение на пробивния кръвоизлив, но без овулация.

Проучване на клиничните взаимодействия с дигоксин и PGP транспортер

В рандомизирано, двойно-сляпо проучване, беше изследвано индуктивното въздействие на Ze 117 върху PGP транспортера при здрави доброволци. Фармакокинетичните параметри на дигоксин са изследвани при 7 пациента, лекувани с Ze 117 и при 10 пациента, лекувани с плацебо: съответната AUC на дигоксин в групите на плацебо и *verum* не показва значителни разлики (p = 0,1460).

5.2 Фармакокинетични свойства

Според настоящото ниво на познания, целият екстракт, който по своето съдържание представлява комплексна система, се приема като активно вещество. Тъй като екстрактът на жълтия кантарион съдържа множество различни фитохимични компоненти, като маркер за определянето на фармакокинетичните му свойства може да се използва хиперицин.

При изпитания върху мъже при доза от 250 mg (1 филмирана таблетка Ремотив), пикови плазмени нива на хиперицин от 0.67 µg/l и 1.3 µg/l са измерени съответно при стойности на t_{max} от 7,1 часа. При доза от 250 mg (1 филмирана таблетка Ремотив), измерените стойности на полу-живот на хиперицин са 21,4 часа

Като цяло, максималните нива на хиперфорин се достигат около 3-4 часа след приложението; не може да бъде открито натрупване. Хиперфоринът и флавоноидът микеланин могат да преминат през кръвно-мозъчната бариера. Хиперфорин индуцира активността на метаболитните ензими CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и PGP, в зависимост от дозата, чрез активиране на PXR системата. Следователно, елиминирането на други лекарствени вещества може да се ускори, което води до понижаване на плазмените концентрации.

Досега не са провеждани допълнителни тестове по отношение на разпределението, метаболизма и елиминирането, тъй като терапевтично значимите активни вещества от екстракта от жълт кантарион все още не са ясно идентифицирани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Слабо положителните резултати от различен етанолов екстракт в теста AMES (*Salmonella typhimurium* TA 98 и TA 100, с и без метаболитно активиране), могат да бъдат приписани на кверцетин и са без значение за безопасността на хората. При други *in vitro* и *in vivo* тестови системи не могат да бъдат открити признаци на мутагенност. При микронуклеарния тест със Ze 117 не е наблюдавано значително изменение на съотношението между полихроматични и нормохроматични еритроцити и не се наблюдава значима индикация за кластогенни ефекти след лечение с дози до 5000 mg / kg.

Проучванията за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане на различни екстракти от жълт кантарион, не показват признаци на токсични ефекти.

Не са публикувани тестове за канцерогенния потенциал.

Тестовите за репродуктивна токсичност разкриха двусмислени резултати.

След перорално приложение на дози над 1800 mg екстракт на ден, за 15 дни се повишава чувствителността на кожата към UVA и минималната доза за пигментация е значително намалена. При препоръчваната дневна доза от 500 mg Ze 117 не се съобщава за признаци на фототоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Екстракт: Колоиден безводен силициев диоксид

Ядро: Микрокристална целулоза, лактозен монохидрат, макрогол 6 000, магнезиев стеарат

Филмово покритие: Хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, пропиленгликол, макрогол 20 000, железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригинална опаковка
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки, съдържащи 30, 60 и 120 филм таблетки в PVC/PE/PVdC – Al -блистери.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ewopharma International s.r.o.
Prokopa Veľkého 52,
811 04 Bratislava,
Словакия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №20030262

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14.04.2003

Дата на последно подновяване: 05.08.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2018