

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - При	
Код Раз. №	2003.01.62
Разрешение №	36/ММ/МР-59495
Одобрение №	06-07-2022

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 (St. John's wort) DER нативен 4-7: 1, съответстващ на общо 0,10-0,30% хиперицини, минимум 6,0% флавоноиди и максимум 0,2% хиперфорин, екстракционен разтворител: етанол 57,9% (об/об).

Помощни вещества с известно действие: лактоза, пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

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 (помощните вещества) на лекарствения продукт изброени в точка 6.1. Известна свръхчувствителност към светлина.

Тежка депресия.

Едновременната употреба с антидепресанти и други серотонинергични средства. Вижте също точка 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство, тъй като продукта съдържа лактоза.

Препаратите от жълт кантарион трябва да се приемат с повишено внимание заедно с инхибитори на серотониновото усвояване или други серотонинергични лекарства, тъй като в много редки случаи могат да възникнат нежелани реакции (серотонинов синдром). За подробности вижте „Взаимодействия“.

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.

Педиатрична популация

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



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Наличните данни за взаимодействията на екстракти от жълт кантарион с високо съдържание на хиперфорин показват индукция на цитохром Р 450 система от екстракти от жълт кантарион (особено CYP3A4), от една страна, и от друга страна индукция на транспортни протеини (Р-гликопротеин напр. с дигоксин). Това може да доведе до намаляване на плазмените концентрации и до отслабване на терапевтичния ефект на някои лекарства, както и до потенциално тежки последици – особено при такива с тесен терапевтичен обхват. За екстракта от жълт кантарион Ze 117, съдържащ се във филмирани таблетки от жълт кантарион 250 mg, който е с ниско съдържание на хиперфорин, в 3 клинични проучвания за взаимодействие, се показва, че фармакокинетиката на 10 лекарства, които се метаболизират от цитохром Р 450 система или които се транспортират от Р-гликопротеин не са променя по клинично значим начин (вж. «Противопоказания» и «Характеристики/ефекти»). Не могат да бъдат изключени потенциални взаимодействия с вещества, които не се метаболизират или транспортират по начините, изследвани в 3-те проучвания за взаимодействие.

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), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин нореpineфрин (напр. венлафаксин), трициклически антидепресанти (напр. амитриптилин, нортриптилин, циталопрам, есциталопрам) и други серотонергични вещества (буспирон, триптани, L-триптофан, литий, трамадол, линезолд). 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. Преминването 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 шофира обаче може да бъде нарушена поради първичното заболяване. Решението за приемане 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	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести	($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Редки	($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
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

Психични нарушения

Нечести: Възбуда, безпокойство

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Стомашно-чревни смущения

Нарушения на кожата и подкожната тъкан и очите:

Чести: Хиперхидроза

Нечести: Алергични кожни реакции

Редки: Реакции на фоточувствителност

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 случай 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 предсинаптичните 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) и флавоноидите, допринасят за активността на Ze 117.

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 HAM-D-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 33% в групата. Следователно, Ze 117 показва статистически значимо и клинично значимо превъзходство спрямо плацебо, както по отношение на намалените резултати от HAM-D, 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.



Друга информация

Клинично проучване за взаимодействие с коктейл от 7 лекарства и цитохром Р 450, както и Р-гликопротеинов транспортер:

В клинично проучване за взаимодействие, използващо екстракт от жълт кантарион Ze 117, който е с ниско съдържание на хиперфорин и се съдържа в Ремотив 250 филмирани таблетки, влиянието на 7 лекарства е изследвано при 20 субекта. Приемът на екстракт от жълт кантарион Ze 117 заедно с коктейл от кофеин 50 mg (CYP1A2), бупропион·HCl 75 mg (CYP2B6), флурбипрофен 10 mg (CYP2C9), омепразол 10 mg (CYP2C19), декстрометорфан 10 mg (CYP2D6), мидазалам 1 mg (CYP3A4) и фексофенадин 25 mg (Р-гликопротеин) не показват клинично значими взаимодействия във фармакокинетиката на тези лекарства.

Проучвания на клинични взаимодействия с перорални хормонални контрацептиви и цитохром Р450

Неконтролирано клинично проучване на взаимодействието между с бедния на хиперфорин екстракт от жълт кантарион Ze 117 (250 mg два пъти дневно), който се съдържа в филмирани таблетки от жълт кантарион 250 mg 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. След 14 дни прием на Ze 117, средните относителни нива на бионаличност на Cmax и AUC са били повишени с около 10% ; интервалите на Cmax и AUC уверено остават в границите на еквивалентност от 20%. Серумните концентрации на етинил естрадиол и 3-кетодезогестрел са еквивалентни преди и след 14 дневен прием на Ze 117 и хормонален орален контрацептив едновременно.

Проучване на клиничните взаимодействия с дигоксин и PGP транспортер

В рандомизирано, двойно-сляпо проучване, беше изследвано индуктивното въздействие на беден на хиперфорин екстракт от жълт кантарион Ze 117 върху Р-гликопротеиновия транспортер при 17 здрави доброволци. Фармакокинетичните параметри на дигоксин са изследвани при 7 пациента, лекувани с Ze 117 и при 10 пациента, лекувани с плацебо. Доброволците са приемали най- ниски нива на дигоксин в стационарни условия от 1,0 ng/ mg $\pm$ 20% , след което в продължение на 14 дни са приемали едновременно дигоксин и Ze 117 или съответно дигоксин и плацебо. Въпреки това, съответната AUC на дигоксин в групите на плацебо и vegum не показва значителни разлики ($p = 0,1460$). Промяната в проценти при прием на най-ниски нива на дигоксин след 14 дни съпътстващо лечение в сравнение с изходното ниво на Ze 117 е тествана за еквивалентност спрямо промяната с плацебо. Едностранныят t-тест води до р-стойност от 0,05, с което Ze 117 и плацебо са еквивалентни по своето влияние върху най-ниското ниво на дигоксин в дадения диапазон от $\pm$ 20%. Сравнението на Ze 117 с плацебо не показва значителни разлики между групите по отношение на промените в AUC.

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, лактоза монохидрат, макрогол 6 000, магнезиев стеарат

Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E 171), макрогол 400, пропиленгликол, макрогол 20 000, железен оксид (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки, съдържащи 30, 60 и 120 филмирани таблетки в PVC/PE/PVDC–Al-блистери.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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 Velkého 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

05/2022

