

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Remotiv® 500

2. Качествен и количествен състав:

1 таблетка съдържа: Hyperici herba extractum siccum 500 mg
(standardized to 0.75-1.25 mg total hypericin, drug extract ratio 4-7:1);
extraction solvent ethanol 45-65 % (m/m)

3. Лекарствена форма

Таблетка филмирана

4. Клинични данни

4.1 Показания

Потиснатост, лабилно настроение, вътрешно безпокойство, страх, състояние на напрегнатост, трудно заспиване и неспокоен сън.

4.2 Дозировка и начин на употреба.

Обичайна дозировка

Възрастни и деца над 12 години:

Една филм-таблетка (сутрин или вечер) с малко течност, без да се съдвква и за предпочитане по време на или след хранене.

За деца между 6 и 12 години препоръчителната дозировка е 250mg и трябва да се прилага само по лекарско предписание.

Да не се използва при деца под 6 години.

Продължителност на лечение:

Remotiv® 500 трябва да се приема най-малко 14 дни.

Препоръчва се лечение от 4 до 6 седмици.

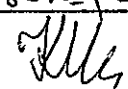
Лечение повече от 6 седмици, трябва да се провежда под лекарски контрол.

Специални указания за дозировка

За лица в напреднала възраст дозировката е същата както при възрастни.

За деца между 6 и 12 години препоръчаната дозировка е 250mg и в тази възраст продукта трябва да се прилага само по лекарско предписание.

Въпреки, че екстракти от жълт кантарион се използват от много години, няма клинични проучвания при болни с нарушена чернодробна или бъбречна функция. Следователно

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8521/04.02.04г.	
N=1/26-01-2004г.	



при такива заболявания Remotiv® 500 трябва да бъде даван предпазливо и само под лекарско наблюдение.

4.3 Противопоказания

Пациенти със свръхчувствителност към жълт кантарион или някои от помощните вещества, съдържащи се в Remotiv® 500.

Remotiv® 500 не трябва да се прилага при свръхчувствителни към светлина пациенти. Да не се използва при деца под 6 години.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Много рядко и главно при лица със светла кожа, след приемане на продукти съдържащи жълт кантарион и последващо излагане на слънчева светлина може да се наблюдават кожни реакции като зачервяване, напомнящо слънчево изгаряне. Ако такива симптоми се появят лечението трябва да бъде преустановено.

Поради известни взаимодействия с химическите групи на различни субстанции, когато се приемат други лекарства (специално лекарства предписвани с рецепти), екстрактите от жълт кантарион трябва да се предписват само след критична преценка на обстоятелствата.

Когато едновременно се приемат други лекарства, се изисква внимание дори след спиране на продукта, съдържащ жълт кантарион /виж “взаимодействия”/

Remotiv® 500 е подходящ за диабетици.

Remotiv® 500 не съдържа лактоза (млечна захар).

Remotiv® 500 е освободен от глутен-съдържащи вещества и е подходящ за употреба при болни с цьолиаксия, които имат непоносимост към глутен.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Съвременните данни относно взаимодействията на екстрактът от жълт кантарион показват от една страна ензимна индукция на системата цитохром Р 450 и особено СYP 3A4, а от друга индукция на транспортни протеини (например при взаимодействие с дигоксин).

По време на лечение с екстракт от жълт кантарион се съобщава за намаляване ефектите от кумаринови антикоагуланти и циклоспорин, което е следствие на намаляването на плазмените им концентрации

При болни, които приемат орални антикоагуланти, стойностите на протромбиновото време на Quick или на INR (international normalized ratio) трябва да се проконтролират в началото и след завършване на лечението с продукти, съдържащи жълт кантарион.

При болните лекувани с циклоспорин трябва да се контролира по-често нивото на същия в плазмата и интензивно да се мониторира имunosупресията.

При едновременно приложение с дигоксин е наблюдавано сигнификантно понижаване на плазменото ниво на същия.

По време на лечение с екстракти от жълт кантарион е възможно намаляване на ефекта на оралните контрацептиви; така напр. в Швейцария са наблюдавани няколко случая с кървене/извън цикъла/ при болни приемащи т.н. нискодозови таблетки



с етинилестрадиол $\leq 30 \mu\text{g}$. Проучвания с 16 доброволци, които приемат екстракт от жълт кантарион показват, че сле 14 дни не настъпва промяна на нивата на *ethinyloestradiol* и *desogestrel* в кръвта. Не настъпват метаболитни промени в CYP2D6 (*dextromethorphan*) респективно CYP2C19 и CYP2C19 (*omeprazole*) системи. Едно проучване при лица, приемащи стандартизиран продукт с жълт кантарион повече от две седмици е показало сигнификантно намаление на концентрацията на протеазния инхибитор индинавир. Възможно е екстрактите от жълт кантарион да водят до понижаване на плазменото ниво и понижаване на ефектите и на други протеазни инхибитори (чийто метаболизъм зависи главно от ензима CYP 3A4). Следователно приемането на екстракти от жълт кантарион по време на лечение с протеазни инхибитори не се препоръчва.

Не може да се изключи възможността жълтият кантарион да засяга метаболизма на други субстанции (напр. други антиретровирусни вещества, някои антиепилептици, стероидни хормони, теофилин, трициклични антидепресанти).

Съществуват фармакодинамични взаимодействия с триптани, *nefazodone*, *trazodone* и поради повишения риск от нежелани реакции трябва да се избягва едновременното приложение на продукти, съдържащи жълт кантарион, с тези лекарства.

Едновременното приемане на екстракти от жълт кантарион с инхибитори на обратното захващане на серотонина, като *Sertraline* не се препоръчва, тъй като при лица в напреднала възраст са описани изолирани случаи на серотонинов синдром.

4.6 Бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за употребата на Remotiv[®]500 при бременни жени и кърмачки. Проучвания върху репродукцията при животни не са установили директна и индиректна токсичност върху бременността, както и ембрио-/фетотоксични ефекти. Решението за употреба на Remotiv[®]500 по време на бременност и лактация трябва да се вземе от лекаря.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В проучване с 19 здрави доброволци не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини. По принцип способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена вследствие на съществуващото основно заболяване както и във връзка със познатите нежелани реакции на продукта. Решението за употреба на Remotiv[®]500 в тези случаи трябва да се вземе от лекаря.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нервна система

Често срещани нежелани реакции (8%): Сухота в устата; също така (с 1-2%) главоболие, изпотяване, отпадналост.

Рядко срещани нежелани реакции (<1%): замайване.

Храносмилателна система

Често срещани нежелани реакции (4-6%): гастроинтестинални оплаквания.



Кожа

Ако се появи зачервяване на кожата, лечението трябва да се преустанови и кожните симптоми трябва да се изследват.

4.9 Предозиране

До сега не са описани прояви на остра или хронична интоксикация при хора. При приемането на големи количества Remotiv® 500 гореспоменатите нежелани реакции могат да се засилят. Може да се наблюдава увеличена фоточувствителност. В тези случаи излагането на слънчеви лъчи или други UV лъчения (напр. солариум) трябва да бъде преустановено за 1-2 седмици.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие:

Клиничният ефект, според експерименталните данни върху животни се основава на подтискане на обратното поемане на норадреналин и серотонин в пресинаптичните неврони. Има също експериментални данни на клетъчно ниво за редуциране броя на централните бета-адренорецептори.

5.2 Фармакокинетични свойства

В съответствие със съвременните познания цялостният екстракт, който по състав представлява комплексна система, се разглежда като активна субстанция. Тъй като екстрактът от жълт кантарион съдържа голям брой различни фитохимични съставки, за определяне на фармакокинетиката може да се използва като маркер хиперицина. При мъжете участници в проучването на Remotiv® с дози 250 mg и 500 mg (1 таблетка Remotiv® 500) са били регистрирани пикови плазмени нива на хиперицин 0.67 µg/l и съответно 1.3 µg/l при t_{max} 7.1, респективно 7.0 часа.

При прилагане на Remotiv® в доза 250 mg и 500 mg (1 таблетка Remotiv® 500) е измерен полуживот на хиперицина 21.4 и съответно 24.6 часа. До сега не са извършвани проучвания върху разпределението, метаболизма и елиминирането на хиперицина, тъй като терапевтично определящите активни субстанции, съдържащи се в екстракта от жълт кантарион все още не са ясно идентифицирани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни относно токсичността на продукта при еднократна му употреба. При животните със светла кожа симптомите на фототоксичност, които се проявяват след значителна консумация на пресен St John's wort са дозозависими.

При въздействие с радиовълни с дължина на вълната 320 nm (светло-катализираща реакция), което води до формирането на преоксидни радикали с молекулен кислород се наблюдава сензибилизация към хиперицина, съдържащ се в St John's wort..



Симптомите на сензибилизация включват зачервяване на кожата, сърбеж и отток. Фототоксичният ефект на хиперицина при биологичните системи не се проявява без участието на йонизационна радиация (х-лъчи).

При изследване на токсичността на продукта чрез количествен тест се доказва, че 1g/kg телесна маса St John's wort при телета не води до фототоксичен ефект. Този ефект може да се прояви при доза 3g/kg т.м. Терапевтичната дневна доза при хора е по-малка от 0,1 g /kg т.м. Следователно фототоксичната доза при телета е приблизително 30 пъти по-висока.

Фототоксичния ефект на St John's wort е изследван при клетъчни култури на човешки кератиноцити, инкубирани с познати фототоксични субстанции (псорален, хлорпромазин, хиперицин) или с екстракти от хиперикум. След 24 часа UV_A радиация е измерена виталността на клетката като функция на концентрациите на субстанциите. LC₅₀ е най-ниско при прибавянето на хиперицин и 5-methoxypsoralen, докато прибавянето на екстракти от хиперикум показва умерен ефект. Терапевтичните дози на екстракти от хиперикум са 30-50 пъти по-ниски от прага на фототоксичност. В проучване, проведено при 8 мъжки зайци с първоначално тегло 90 g, в чиято храна е прибавян сух St John's wort в първоначални количества, равняващи се на 10% от храната в продължение на 12 седмици е установено, че след поглъщането на цялото количество от 133 g терапевтичен агент, не са наблюдавани промени в органите на животните. Фототоксичност не е наблюдавана при животни, които не са подложени на радиация с UV светлина.

Плацебо контролирани двойно-слепи проучвания с 40 обекта показват, че дневната доза от 1 mg хиперицин за 8 дни не предизвиква фототоксичност. В проучване с HIV позитивни пациенти при използването на висока доза от 35 mg синтетичен хиперицин са наблюдавани симптоми на фототоксичност, но трябва да се има предвид, че тази доза е около 35 пъти по-висока от препоръчителната орална доза на тотален хиперицин при лечение на депресивни състояния.

Съществуват само хипотези за обяснение на механизма на фототоксичност на хиперицина. Факт е, че на хиперицина предизвиква фототоксичност при наличието на кислород и светлина. При употребата на хиперицин се образуват активни форми на кислород, включително единичен кислород, супероксид, хидроксилни радикали и пероксиди, които окисляват клетъчните субстанции.

In vitro проучвания провеждани с HGPRT (hypoxanthine-guanine-phosphoribozil-transferase) тест, UDS (Unscheduled DNA Synthesis) тест, трансформационен клетъчен тест, използвайки ембрионални клетки от сирийски златни хамстери и in vivo тестове доказваха, че *Hupericum perforatum extract* не притежава репродуктивна токсичност и канцерогенен потенциал.

Досега не са наблюдавани мутагенен, ембриотоксичен и тератогенен ефект при употребата на терапевтичната доза на *Hupericum perforatum* в проучвания с хора.



6. Фармацевтични данни:

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

1. Microcrystalline cellulose	191.5-181.5 mg	Ph.Eur.
2. Croscarmellose sodium	30.0 mg	Ph.Eur.
3. Macrogol/Polyethylene glycol 6000	15.0 mg	Ph.Eur.
4. Magnesium stearate	6.0-16.0 mg	Ph.Eur.
5. Colloidal anhydrous silica	7.5 mg	Ph.Eur.
Филмово покритие	44.75 mg	
1. Stearic acid	8-12 %	Ph.Eur./USP/NF
2. Hypromellose	60-70 %	Ph.Eur./USP/NF
3. Microcrystalline cellulose	5-15 %	Ph.Eur./USP/NF
4. Titanium dioxide (E171)	10-20 %	Ph.Eur./USP/NF
5. Iron oxide red (E172)	0.05 mg	USP/NF
6. Macrogol/Polyethylene glycol 20 000	0.20 mg	Ph.Eur.

Ph.Eur.=Европейска фармакопея

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност:

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение:

Да се пази от светлина, влага и топлина.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Обвити с филм таблетки в опаковки по 30, 60.

Блистер: алуминиево фолио запечатано с PVC/PVDC термообразуващо фолио.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Ewopharma AG
Vordergasse 43
CH-8200 Schaffhausen
Switzerland



8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението):

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Юли 2002 г.

