

070403

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Remotiv®

Стандартизиран билков лекарствен продукт .

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-7155 / 17.04.03г.	
№: 3 / 27.03.03	Т. Калитанов

2. Качествен и количествен състав

а) Активна субстанция:

сух екстракт от „билката на Св. Йоан“ (St. John's wort) или жълт кантарион.

б) Галенова форма и количество на активната субстанция:

1 филм-таблета съдържа 250 mg стандартизиран сух екстракт Ze 117, получен от надземната част на жълтия кантарион, набран през периода на цъфтеж (Hyperici herba extractum siccum; стандартизиран към 0.5 mg тотален хиперицин; екстрахиращ разтвор: 50% алкохол w/w ; съотношение дрога-екстракт: 4-7: 1).

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:

Една филм-таблета сутрин и вечер с малко течност, без да се сдъвква и за предпочитане по време на или след хранене.

Продължителност на лечение

Remotiv® 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 половината от дозата за възрастни 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 при такива заболявания Remotiv® 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® .
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, наподобяващо 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® е подходящ за диабетици.

Remotiv® съдържа лактоза (млечна захар) и не трябва да се използва в случаи на непоносимост към лактоза.

Remotiv® е освободен от глутен-съдържащи вещества и е подходящ за употреба при болни с цьолиакия, 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 приемачи т.н. нискодозови таблетки с етинилестрадиол $\leq 30 \mu\text{g}$.

Едно проучване при лица, приемачи 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

Не са извършвани системни научни проучвания при бременни жени и кърмачки. Проучванията върху репродукцията при животни показват, че няма никакъв риск за фетуса.

Решението за употреба на Remotiv® по време на бременност и лактация трябва да се вземе от лекаря.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Remotiv® не засяга способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Сухота в устата, гастроинтестинални симптоми, главоболие, замайване, отпадналост и изпотяване в по-малко от 5%. 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.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Клиничният ефект, според експерименталните данни 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 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 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 прекисни 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 (x-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 часова 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-phosphoribosyl-transferase) тест, UDS (Unscheduled DNA Synthesis) тест, трансформационен клетъчен тест, използвайки ембрионални клетки от сирийски златни хамстери и in vivo тестове доказаха, че *Hypericum perforatum extract* не притежава репродуктивна токсичност и канцерогенен потенциал.

Въпреки че липсва съответна документация досега не са наблюдавани ембриотоксичен и фетотоксичен ефект при употребата на терапевтичната доза на *Hypericum perforatum* при хора.



6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Microcrystalline cellulose	154.0 mg	Ph.Eur.
Lactose	118-122 mg	Ph.Eur.
Macrogol 6000	10.0 mg	Ph.Eur.
Magnesium stearate	4-8 mg	Ph.Eur.
Propylene glycol	1.046 mg	Ph.Eur.
Macrogol 400	1.987 mg	Ph.Eur.
Macrogol 20000	0.959 mg	Ph.Eur.
Iron oxide red (E 172)	0.047 mg	PF
Hypromellose	62.50%	Ph.Eur.
Macrogol 400	6.25%	Ph.Eur.
Titanium dioxide (E 171)	31.25%	Ph.Eur.

Ph.Eur.=Европейска фармакопея

PF – Френска фармакопея

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 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 и 120.

Блистер: алуминиево фолио (вътрешен слой: термостабилен) запечатано с PVC/PE/PVdC термообразуващо фолио(вътрешна покривка: PVdC).

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

Февруари 2000 г.

