

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REMOTIV 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține extract uscat de *Hyperici herba* (iarbă de sunătoare) Ze 117, 250 mg, corespunzător la 0,5 mg hipericină totală. Solventul de extracție este etanol 50% (m/m); raportul produs vegetal/extract: 4-7/1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare roz, rotunde, biconvexe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de scurtă durată a simptomelor tulburărilor depresive ușoare la adulți cu vârsta peste 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți și vârstnici:

Remotiv este un medicament destinat adulților. Doza recomandată este de 1 comprimat filmat de 2 ori pe zi, dimineața și seara, cu o cantitate suficientă de lichid (un pahar mare cu apă), de preferat în timpul mesei sau după aceasta.

Copii și adolescenți:

Nu se recomandă utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct.4.4).

Durata tratamentului

Medicamentul trebuie administrat cel puțin 4 săptămâni pentru a se instala efectul terapeutic. Se recomandă un tratament pe o durată de 4-6 săptămâni. Utilizarea în cazul tulburărilor depresive, necesită avizul medicului de specialitate. Dacă simptomele persistă mai mult de șase săptămâni se recomandă ca pacientul să se adreseze unui medic.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele nu trebuie sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

La pacienții cu fotosensibilitate.

Tratament în asociere cu:

- medicamente anticoagulante orale de tip cumarinic (acenocumarol, fenprocumonă, warfarină)
- anumite medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus)
- medicamente antiretrovirale din clasa inhibitorilor de protează (de exemplu amprenavir, indinavir)
- inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (de exemplu nevirapină)
- anumite medicamente citostatice (de exemplu imatinib, irinotecan).

Pentru detalii suplimentare vezi pct.4.5.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului cu Remotiv trebuie evitată expunerea excesivă la radiații UV (expunere la soare, bronzare artificială).

Deoarece există interacțiuni cu alte grupe de substanțe, nu se recomandă administrarea Remotiv în asociere cu alte medicamente decât la recomandarea medicului (vezi pct.4.5). Foarte rar și în special la persoane cu tegumente deschise la culoare au fost semnalate reacții de tip eritematos, acestea apărând după administrarea Remotiv urmată de o expunere la soare. În astfel de cazuri tratamentul trebuie întrerupt.

Nu sunt disponibile date suficiente privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, de aceea nu se recomandă administrarea la acest grup de vârstă.

Deoarece nu există studii clinice privind administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică, se recomandă prudență în cazul administrării Remotiv la acești pacienți.

Medicamentul conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Datele existente până în prezent despre interacțiunile apărute în mod frecvent indică faptul că extractul uscat de sunătoare determină o inducție enzimatică la nivelul sistemului citocromului P450 (în special CYP 3A4) și suplimentar la nivelul proteinelor transportoare (P-glicoproteina, de exemplu la asocierea cu digoxina). Această interacțiune poate să conducă la o diminuare a concentrației plasmatice și a efectelor terapeutice a medicamentelor administrate concomitent, precum și la apariția unor consecințe severe, mai ales în cazul medicamentelor cu indice terapeutic îngust.

De asemenea, întreruperea bruscă a administrării medicamentului conținând extract de sunătoare poate determina o creștere a concentrației plasmatice și a efectului terapeutic al acestor medicamente datorită întreruperii efectului inductor enzimatic al extractului de sunătoare.

Asocieri contraindicate:

- Medicamente imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, sirolimus)

Pacienții cu sistemul imunitar deprimat datorită tratamentului cu ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus nu vor fi tratați în asociere cu extract de sunătoare. Extractul de sunătoare induce o scădere rapidă și marcată a concentrației plasmatice și a efectului imunodepresiv al acestora, cu posibile consecințe severe (rejetul de grefă).

- Medicamente antiretrovirale din clasa inhibitorilor de protează (de exemplu amprenavir, indinavir) și inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (de exemplu nevirapină)

Un studiu experimental a arătat că administrarea de produse conținând extract standardizat de sunătoare pe o perioadă mai mare de 2 săptămâni micșorează semnificativ concentrația plasmatică a indinavir. Se poate dezvolta rezistența virală la pacienții infectați cu HIV.

Este posibil ca extractele de sunătoare să conducă de asemenea la o scădere a concentrației plasmatice și o scădere a efectelor altor inhibitori de protează (al căror metabolism este în mare parte dependent de CYP3A4). De aceea nu se administrează produse pe bază de extracte de sunătoare în timpul tratamentului cu inhibitori de protează.

- Medicamente citostatice (imatinib, irinotecan)

Imatinib: În timpul tratamentului cu imatinib este contraindicată administrarea produselor pe bază de extracte de sunătoare. Un studiu privind interacțiunile medicamentoase efectuat pe un grup de voluntari a arătat că administrarea concomitentă de extract de sunătoare pe o perioadă de 2 săptămâni conduce la scăderea AUC a imatinib cu 32%, a timpului de înjumătățire de la 12,8 la 9 ore, scăderea C_{max} cu 18% și o creștere a clearance-ului imatinib cu 43%. Aceste modificări au fost semnificative statistic, fiind confirmate și de un alt studiu.

Irinotecan: În timpul tratamentului cu irinotecan este contraindicată administrarea produselor pe bază de extracte de sunătoare. A fost efectuat un studiu deschis, încrucișat, randomizat în care au fost incluși 5 pacienți cu cancer, tratați cu irinotecan în monoterapie sau cu irinotecan asociat cu extract de sunătoare pe o perioadă de 18 zile.

La pacienții tratați cu irinotecan asociat cu extract de sunătoare s-a observat că AUC a metabolitului activ al irinotecan (SN-38) a scăzut cu 42% în comparație cu grupul de pacienți care au primit numai irinotecan. Sunt posibile și alte interacțiuni cu citostatice al căror metabolism depinde de sistemul enzimatic CYP și al glicoproteinei P.

- Medicamente anticoagulantele orale de tip cumarinic (acenocumarol, fenprocumonă, warfarină)

Pacienții care urmează un tratament cu anticoagulante cumarinice orale nu trebuie tratați cu extract de sunătoare deoarece acesta influențează efectul anticoagulant (risc de tromboembolism).

Asocieri nerecomandate:

- Digoxină: în cazul administrării în asociere cu digoxină s-a observat scăderea semnificativă a concentrației plasmatice a acesteia.

- Contraceptive orale

Este posibilă o reducere a efectului contraceptivelor orale administrate în asociere cu Remotiv, care poate determina scăderea eficacității în prevenirea sarcinii. La nivel internațional au fost raportate câteva cazuri de sângerări intermediare la pacientele care utilizau anticoncepționale orale cu un conținut redus de etinilestradiol, 30 μg sau mai puțin).

- Metadonă

- Teofilină

- Anumite medicamente anticonvulsivante: carbamazepina se pare că nu interacționează cu extractul de sunătoare, dar nu sunt disponibile date referitoare la interacțiuni cu alte anticonvulsivante; datorită căilor specifice de metabolizare anumite anticonvulsivante vor fi administrate cu precauție în asociere cu extractul de sunătoare, de exemplu: fenobarbital, fenitoină, mefenitoină.

- Fenitoină

- Fexofenadină

- Benzodiazepine (de exemplu midazolam)

- Simvastatină

- Finasteridă

- Nu se pot exclude efectele asupra metabolizării și a altor substanțe (de exemplu, alte substanțe antiretrovirale, hormoni steroidici și verapamil).

Înainte de efectuarea unei intervenții chirurgicale elective trebuie identificate posibilele interacțiuni cu medicamentele utilizate în timpul anesteziei generale sau locale. Dacă este necesar, medicamentul trebuie întrerupt. Activitatea enzimatică crescută revine la valorile normale după o săptămână de la întrerupere. De aceea, tratamentul cu Remotiv trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înainte de efectuarea unei intervenții chirurgicale și va putea fi reluat numai după consultarea unui medic.

Interacțiuni farmacodinamice:

Asocieri nerecomandate:

- antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei (sertralină, paroxetină, citalopram, escitalopram, nefazodonă, fluoxetină), antidepresive triciclice (amitriptilină, nortriptilină) sau alte substanțe serotoninergice (buspironă).

Medicamentele pe bază de extract de sunătoare vor putea fi administrate în asociere cu antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei sau cu alte substanțe serotoninergice numai sub supraveghere medicală periodică și cu foarte mare atenție.

- Medicamente antimigrenoase din grupul triptanilor.

Foarte rar, interacțiunea farmacodinamică între aceste medicamente și medicamentele conținând extract de sunătoare poate determina reacții adverse de tipul sindromului serotoninergic, cu tulburări vegetative (diaforeză, tahicardie, diaree, febră), mentale (agitație, dezorientare) și tulburări motorii (tremor, mioclonii).

Pacienții care utilizează alte medicamente pe bază de prescripție medicală trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului înainte de a iniția tratamentul cu Remotiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile la animale au condus la rezultate echivoce. Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Nu există date suficiente în legătură cu administrarea Remotiv la gravide sau la femeile care alăptează. De aceea, administrarea Remotiv în timpul sarcinii sau alăptării nu se recomandă decât după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial asupra fătului respectiv sugarului.

Decizia de a administra Remotiv în timpul sarcinii sau a alăptării aparține medicului specialist.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Remotiv nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar pacienții trebuie avertizați despre posibilitatea apariției amețelilor.

4.8 Reacții adverse

Convenția MedDRA privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile)

Tulburari generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: astenie

Mai puțin frecvente: fatigabilitate.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: amețelă ($< 1\%$)

Cu frecvență necunoscută: somnolență.

Tulburari psihice:

Mai puțin frecvente: agitație.

Cu frecvență necunoscută: neliniște.

Tulburari gastro-intestinale:

Frecvente: tulburări gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, dispepsie și diaree).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: hiperhidroză.

Rare: reacții de fotosensibilitate la nivel cutanat.

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice cutanate.

În cazul apariției reacțiilor adverse la nivelul pielii și al ochilor, tratamentul cu Remotiv trebuie întrerupt și simptomele apărute vor fi investigate de către medicul specialist.

După expunerea la soare au fost raportate foarte rar reacții adverse cutanate similare eritemului solar și reacții la nivelul ochilor, în special la pacienții cu ten deschis la culoare. Prin urmare, în timpul tratamentului cu Remotiv trebuie evitată expunerea la soare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. În cazul administrării unei doze mult mai mari față de cea recomandată, reacțiile adverse menționate mai sus se pot intensifica. Suplimentar, se poate anticipa apariția fotosensibilității. În această situație trebuie evitată expunerea excesivă a pielii și a ochilor la razele solare sau la radiația UV artificială (bronzare estetică) pentru aproximativ 1-2 săptămâni.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. În cazul administrării unei doze mult mai mari față de cea recomandată, reacțiile adverse menționate mai sus se pot intensifica. Suplimentar, se poate anticipa apariția fotosensibilității. În această situație trebuie evitată expunerea excesivă a pielii și a ochilor la razele solare sau la radiația UV artificială (bronzare estetică) pentru aproximativ 1-2 săptămâni.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice, alte antidepresive, codul ATC: N06AXN1.

Efectul terapeutic este în concordanță cu experimentele efectuate la animale și se bazează pe inhibarea recaptării neurotransmițătorilor noradrenalină, serotonină și dopamină în neuronii presinaptici. De asemenea datele experimentale au demonstrat efectul de scădere a numărului de receptori beta-adrenergici (down-regulation) la nivel central.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În concordanță cu cunoștințele actuale, extractul de sunătoare, din punct de vedere al compoziției este un sistem complex și este considerat ca fiind substanța activă. Extractul de sunătoare conține un mare număr de componente fitochimice, fiind luată ca etalon hipericina pentru a determina proprietățile farmacocinetice.

Concentrația plasmatică maximă de hipericină măsurată în cadrul studiilor făcute pe subiecți bărbați cărora li s-au administrat doze de 250 mg și 500 mg Remotiv este de 0,67 mg/l și respectiv 1,3 mg/l, iar valorile t_{max} au fost de 7,1 ore și respectiv 7,0 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică la doze de 250 mg și 500 mg Remotiv a fost de 21,4 ore și respectiv 24,6 ore.

Până în prezent nu au fost efectuate studii privind distribuția, metabolizarea și eliminarea hipericinei, astfel încât substanțele active terapeutice conținute în extractul uscat de sunătoare nu au fost identificate complet.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezultatele pozitive slabe la testul AMES (*Salmonella typhimurium* TA 98 și TA 100, cu și fără activare metabolică) pentru un extract etanolic diferit ar putea fi atribuite quercetinei și sunt irelevante pentru siguranța administrării la om. Nu a fost detectat potențial mutagen în sistemele de testare *in vivo* și *in vitro* adiționale. La testul micronucleilor nu au fost observate modificări relevante în raportul dintre eritrocitele policromatice și cele normocromatice și nici indicii relevante de efect clastogen după tratamentul cu doze de până la 5000 mg/kg Ze 117.

Studiile privind toxicitatea acută și toxicitatea după doze repetate, cu diferite extracte de sunătoare nu au evidențiat efecte toxice. Testele privind carcinogenitatea nu au fost publicate. Testele efectuate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au prezentat rezultate echivoce.

După administrarea orală de doze mai mari de 1800 mg pe zi din fiecare tip de extract de sunătoare, timp de 15 zile, sensibilitatea pielii la radiații UVA a fost crescută, iar doza minimă pentru pigmentare a fost redusă semnificativ. Pentru doza zilnică recomandată de 500 mg Ze 117 nu au fost raportate efecte de fototoxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Macrogol 6000
Stearat de magneziu

Film

Film roz nr. 01: hipromeloză, dioxid de titan (E 171), macrogol 400, oxid de fer roșu (E 172)
Macrogol 20000
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din folie Al/PVC/PE/PVDC a câte 15 comprimate filmate.
Cutie cu 3 blistere din folie Al/PVC/PE/PVDC a câte 20 comprimate filmate.
Cutie cu 6 blistere din folie Al/PVC/PE/PVDC a câte 20 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EWOPHARMA INTERNATIONAL, s.r.o.
Hlavná 13, 831 01 Bratislava
Slovakia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8271/2015/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2015