

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ремотів

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить сухий екстракт трави звіробою звичайного (*Hypericum perforatum* L.) (4-7 : 1) [відповідає 0,10-0,30 % гіперицину, не менше 6,0 % флавоноїдів і не більше 0,2 % гіперфорину; екстрагент – етанол 57,9 % (об/об)] – 500 мг;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний; *ядро таблетки:* мікрокристалічна целюлоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, макрогол 6000, кремнію діоксид колоїдний безводний; *плівкова оболонка:* гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), кислота стеаринова, мікрокристалічна целюлоза, заліза оксид червоний (Е 172); *полірування:* макрогол 20 000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожевого кольору, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Інші антидепресанти.

Код АТХ N06A X25.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм дії досі не з'ясований. Згідно з експериментальними даними, отриманими після випробувань на тваринах, розглядалося оборотне пригнічення моноамінергічних нейротрансмітерів норадреналіну, серотоніну і допаміну в пресинаптичних нейронах.

Крім того, існують дані, отримані в умовах *in vitro*, що свідчать про уповільнення регуляції центральних β-адренорецепторів. Клінічний ефект пов'язаний зі збільшенням концентрації нейромедіаторів у синаптичній щілині та з модулюючою дією нейромедіаторів на постсинаптичну мембрану.

Інша інформація

Клінічне дослідження взаємодії із 7 препаратами і цитохромом P450, а також P-

глікопротеїновим транспортером

У клінічному дослідженні взаємодії з екстрактом звіробою Ze 117 з низьким вмістом гіперфорину, який міститься в препараті Ремотів, було вивчено вплив на 7 препаратів у 20 пацієнтів. Прийом екстракту звіробою Ze 117, що міститься в лікарському засобі Ремотів, разом з 50 мг кофеїну (CYP1A2), 75 мг бупропіону гідрохлориду (CYP2B6), 10 мг флурбіпрофену (CYP2C9), 10 мг омепразолу (CYP2C19), 10 мг декстрометорфану (CYP2D6), 1 мг мідазоламу (CYP3A4) і 25 мг фексофенадину (P-глікопротеїн) не показали клінічно значимих взаємодій в фармакокінетиці даних лікарських засобів.

Клінічне дослідження взаємодії з пероральними гормональними контрацептивами, що метаболізуються цитохромом P450

Неконтрольоване клінічне дослідження з екстрактом звіробою звичайного Ze 117 з низьким вмістом гіперфорину (по 250 мг два рази на день), який міститься в препараті Ремотів, і гормональними контрацептивами для перорального застосування, що метаболізуються цитохромом P450 (0,02 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг дезогестрелу) за участю 16 здорових жінок не показали негативного впливу на фармакокінетику діючих речовин.

Середні відносні показники біодоступності $C_{\max}$ (максимальна концентрація діючої речовини у плазмі крові) та AUC (площа під фармакокінетичною кривою) зросли приблизно на 10 % після 14 днів прийому екстракту звіробою Ze 117; довірчі інтервали $C_{\max}$ та AUC залишалися в межах еквівалентності 20 %. Сироваткові концентрації етинілестрадіолу та 3-кетодезогестрелу були еквівалентними до та після 14 днів одночасного прийому екстракту звіробою Ze 117 та гормонального перорального контрацептиву.

Клінічне дослідження взаємодії з дигоксином, який переноситься P-глікопротеїновим транспортером

У рандомізованому подвійно сліпому дослідженні індуктивний вплив екстракту звіробою звичайного з малим вмістом гіперфорину, який міститься в препараті Ремотів, на P-глікопротеїновий транспортер було досліджено за участю 17 здорових пацієнтів. Фармакокінетичні параметри дигоксину були досліджені за участю 7 пацієнтів, які отримували екстракт звіробою Ze 117, і 10 пацієнтів, які отримували плацебо. Пацієнти після досягнення стабільного рівня дигоксину $1,0 \text{ нг/мг} \pm 20 \%$ отримували або дигоксин і екстракт звіробою Ze 117 одночасно протягом 14 днів, або дигоксин і плацебо відповідно. Проте відповідні показники AUC дигоксину в групі плацебо і групі, що приймала препарат, не показали жодних істотних відмінностей ($p = 0,1460$). Відсоткова зміна рівня дигоксину після 14 днів комбінованого лікування у порівнянні з монотерапією екстрактом звіробою Ze 117 була порівнянна з такою при застосуванні плацебо. Однобічний t-тест показав р-величину 0,05, при якій вплив екстракту звіробою Ze 117 і вплив плацебо на рівень дигоксину в заданому діапазоні $\pm 20 \%$ є еквівалентними. Порівняння екстракту звіробою Ze 117 і плацебо не показало жодних вагомих відмінностей між групами за зміною AUC.

Фармакокінетика.

Відповідно до сучасних наукових знань екстракт звіробою вважається активною речовиною, яка за своїм складом є комплексною системою. За участю людей було проведено фармакокінетичні дослідження лише деяких активних компонентів екстракту звіробою звичайного. На сьогодні гіперіцин та псевдогіперіцин вважаються такими компонентами.

Абсорбція

У пацієнтів чоловічої статі після застосування доз екстракту 250 мг і 500 мг максимальний вміст гіперицину в плазмі становив 0,67 мкг/л і 1,3 мкг/л, а $t_{\max}$ – 7,1 год і 7,0 год відповідно. При дозі екстракту 250 мг і 500 мг період напіврозпаду гіперицину становить 21,4 год і 24,6 год відповідно. Оскільки склад активних речовин екстракту звіробою звичайного ще повністю не визначений, дотепер не проводилися додаткові випробування щодо його розподілу, метаболізму та виведення.

Розподіл

Жодних досліджень не проводилося.

Метаболізм

Жодних досліджень не проводилося.

Виведення

Жодних досліджень не проводилося.

Показання.

Депресивні розлади легкого та середнього ступеня тяжкості, що супроводжуються такими симптомами, як пригнічений настрій, внутрішнє занепокоєння, відчуття хронічної втоми, зміни настрою.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до однієї зі складових речовин (допоміжних речовин) лікарського засобу.
- Гіперчутливість до світла.
- Одночасне застосування з антидепресантами та іншими серотонінергічними агентами.

Більш детальну інформацію наведено у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії

Доступні дані про взаємодії вказують на індукцію системи цитохрому Р 450 екстрактом трави

звіробою звичайного з високим вмістом гіперфорину (особливо СҮРЗА4) з одного боку та індукцію транспортних білків (Р-глікопротеїну, наприклад, при одночасному застосуванні з дигоксином) з іншого боку. Це може призвести до зниження концентрації у плазмі крові та до ослаблення лікувального ефекту лікарських препаратів, що застосовуються комбіновано, а також до потенційно серйозних наслідків (особливо це стосується речовин з вузьким терапевтичним діапазоном).

В трьох клінічних дослідженнях взаємодії екстракту трави звіробою звичайного з низьким вмістом гіперфорину, що міститься в препараті Ремотів, було показано, що фармакокінетика загалом 10 препаратів, які метаболізуються системою цитохрому Р 450 або транспортуються Р-глікопротеїном, клінічно значуще не змінюється (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Не можна виключити потенційну взаємодію з речовинами, які не метаболізуються або не транспортуються шляхами, що вивчалися у трьох дослідженнях взаємодії.

Фармакодинамічні взаємодії.

Антидепресанти та інші серотонінергічні речовини (такі як буспірон, амітриптилін, нортриптилін, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін, триптани, нефазодон, дулоксетин, венлафаксин, L-триптофан, літій, трамадол, лінезолід та інші).

Слід з обережністю та під постійним наглядом приймати комбіновану терапію препаратом Ремотів та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або іншими серотонінергічними лікарськими засобами, оскільки дуже рідко можуть виникати небажані ефекти (синдром серотоніну) у вигляді вегетативних дисфункцій (наприклад, підвищене потовиділення, тахікардія, діарея, лихоманка), психічних (наприклад, хвилювання, дезорієнтація) і моторних змін (наприклад, тремтіння чи міоклонія).

Особливості застосування.

Лікування препаратом Ремотів потрібно припинити принаймні за 5 днів до будь-якого хірургічного втручання і розпочати знову тільки після консультації з лікарем.

Дуже рідко, зокрема у людей зі світлою шкірою, можуть виникати небажані реакції з боку шкіри (симптоми, характерні для сонячних опіків) або очей після прийому екстракту звіробою звичайного та подальшого впливу сонячного світла. У разі виникнення таких симптомів лікування необхідно припинити. Під час лікування препаратом Ремотів шкіра та очі повинні бути захищені від тривалого сонячного впливу.

Препарати, що містять екстракт трави звіробою звичайного, слід приймати з обережністю разом з інгібіторами серотоніну або з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, оскільки у дуже рідких випадках можуть проявлятися небажані ефекти (синдром серотоніну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки немає достатніх даних, застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років) не рекомендується.

До складу препарату Ремотів входить натрію кроскармелоза: цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Препарат містить 120 мг/дозу вуглеводів, що легко засвоюються.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічні дані щодо лікування препаратом Ремотів під час вагітності відсутні, тому застосування не рекомендовано. Експерименти, проведені на тваринах, не показали жодного прямого або непрямого токсичного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода. Потенційний ризик для людини невідомий.

Лактація

Невідомо, чи компоненти препарату Ремотів проникають у грудне молоко, тому застосування у період лактації не рекомендовано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У дослідженні за участю 19 здорових добровольців не виявлено жодного впливу препарату Ремотів на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Здатність до реагування, керування та експлуатації механізмів може бути порушена у зв'язку з захворюванням, яке передувало і для якого вже призначене лікування, а також у зв'язку з описаними побічними реакціями, такими як запаморочення та втомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Дорослим: рекомендовано приймати по 1 таблетці, вкритій плівковою оболонкою (вранці або ввечері), бажано з їжею або після прийому їжі. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Не слід перевищувати максимальну рекомендовану дозу 500 мг для забезпечення низького ризику взаємодії з іншими препаратами.

Тривалість лікування

Оскільки екстракт звіробою звичайного діє повільно, лікарський засіб Ремотів необхідно приймати протягом не менше 14 днів. Рекомендований період лікування становить 4-6 тижнів. Більш тривале лікування повинно проводитися тільки під наглядом лікаря.

Особливі вказівки щодо дозування

Хоча екстракт звіробою звичайного використовується протягом багатьох років, клінічні дослідження за участю пацієнтів із порушенням функції печінки або нирок не проводились. Тому ці групи пацієнтів мають приймати Ремотів з обережністю і під наглядом лікаря.

Для пацієнтів літнього віку рекомендований такий самий режим застосування, як і для

дорослих.

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років) не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Виявлено тільки один випадок токсичного передозування препаратом, який супроводжувався судомними нападами та занепокоєнням. Припускається, що описані нижче побічні реакції можуть загострюватися у разі значного передозування. Крім того, потрібно враховувати підвищену світлочутливість. Слід уникати впливу сонячного світла або іншого УФ-випромінювання (такого, як у соляріях) на шкіру та очі протягом 1-2 тижнів.

Побічні реакції.

Частоту побічних реакцій оцінювали таким чином:

дуже часто	$\geq 1/10$;
часто	від $\geq 1/100$ до $< 1/10$;
нечасто	від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;
рідко	від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$;
дуже рідко	$< 1/10\ 000$.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення.

Психічні розлади

Нечасто: занепокоєння.

Загальні розлади

Часто: астенія.

Нечасто: втома.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: шлунково-кишкові розлади.

З боку шкіри

Часто: гіпергідроз.

Нечасто: алергічні реакції шкіри.

Рідко: фототоксичні реакції шкіри.

У разі виникнення побічних реакцій з боку шкіри застосування таблеток, вкритих плівковою оболонкою, необхідно припинити та пройти дерматологічне обстеження у лікаря.

З боку органів зору

Побічні реакції з боку очей (фототоксичні реакції) у науковій літературі пов'язують із прийомом звіробою звичайного та одночасним впливом сонячного світла. У разі виникнення побічних реакцій з боку очей необхідно припинити застосування препарату та проконсультуватися з лікарем.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу постійно контролювати співвідношення користь/ризик, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

Макс Целлер Зьоне АГ/ Max Zeller Sohne AG.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Зеєблікштрассе 4, 8590 Романсхорн, Швейцарія/ Seeblickstrasse 4, 8590 Romanshorn, Switzerland.

Заявник.

Амакса ЛТД/ Amaha LTD.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/ 31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.