Remifemin® plus Johanniskraut

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Remifemin® plus Johanniskraut
70 mg/ 3,75 mg, Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:
1 Filmtablette enthält:
70 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (3,5–6 : 1), Auszugsmittel: Ethanol 60 % (V/V) und 3,75 mg Trockenextrakt aus Cimicifugawurzelstock (6–11 : 1), Auszugsmittel: 2-Propanol 40 % (V/V).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 163 mg Lactose und 0,5 mg (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sojabohne); die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Grüne, seidenmatte, runde Filmtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Remifemin® plus Johanniskraut ist ein pflanzliches Arzneimittel zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden.

Remifemin® plus Johanniskraut wird angewendet in den Wechseljahren zur Linderung von Hitzewallungen und übermäßigem Schwitzen, wenn diese Symptome mit zusätzlichen psychischen Wechseljahresbeschwerden wie z. B. Verstimmungszuständen, Nervosität und Reizbarkeit einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Zu Beginn der Behandlung (in den ersten 8 Wochen) 2-mal täglich 2 Filmtabletten, danach 2-mal täglich 1 Filmtablette.

Aufgrund der Indikation ist eine Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und Männern nicht vorgesehen.

Für konkrete Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion gibt es keine hinreichenden Daten.

Art der Anwendung
Die Filmtabletten werden morgens und abends unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten.

Dauer der Anwendung
Die Wirkung von Remifemin® plus Johanniskraut tritt nicht sofort ein. Erste therapeutische Effekte zeigen sich nach 2 bis 4 Wochen Behandlung. Es empfiehlt sich, das Präparat über mehrere Monate einzunehmen, jedoch ohne ärztlichen Rat nicht länger als 6 Monate.
Bestehen die psychischen Wechseljahresbeschwerden nach 6 Wochen unverändert fort, sollte ebenfalls ärztlicher Rat eingeholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Remifemin® plus Johanniskraut darf nicht angewendet werden bei Patientinnen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche einen der folgenden Arzneistoffe bzw. einen Arzneistoff aus einer der folgenden Stoffgruppen enthalten:

a) Immunsuppressiva
- Ciclosporin
- Tacrolimus zur innerlichen Anwendung

b) Anti-HIV-Arzneimittel
- Proteinase-Inhibitoren wie Indinavir und Fosamprenavir

c) Zytostatika wie
- Irinotecan

d) Antikoagulanzien wie
- Warfarin

Außerdem darf Remifemin® plus Johanniskraut nicht angewendet werden
e) bei Überempfindlichkeit gegen Cimicifugawurzelstock, Johanniskraut, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Remifemin® plus Johanniskraut bei Patientinnen mit einer bestehenden oder früheren Lebererkrankung sollte nur mit Vorsicht erfolgen, vgl. 4.8 „Nebenwirkungen".

Patientinnen sollten die Einnahme von Remifemin® plus Johanniskraut sofort beenden, wenn Zeichen einer Leberschädigung auftreten (Ikterus, dunkler Urin, starke Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit).

Patientinnen, die wegen Brustkrebs oder anderer hormonabhängiger Tumore in Behandlung sind oder waren, sollten Zubereitungen aus Cimicifuga nicht ohne ärztlichen Rat einnehmen (siehe hierzu Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit").

Bei Störungen der Regelblutung bzw. beim Auftreten einer Postmenopausenblutung oder einer vaginalen Blutung unklarer Ursache sowie bei anhaltenden unklaren oder neu auftretenden anderen Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Östrogenen sollte nur auf ärztlichen Rat erfolgen.

Vor der Anwendung eines Hypericum-Präparates sind die Art der Interaktion und die Konsequenzen wie folgt zu bedenken (siehe auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen"):

I) Pharmakokinetisch-antagonistische Wechselwirkung mit verminderter Wirkung von
- Digoxin
- Simvastatin
- Amitryptilin
- Fexofenadin
- Benzodiazepinen
- Methadon
- Hormonellen Kontrazeptiva

II) Pharmakodynamisch-synergistische Wechselwirkung mit Wirkungsverstärkung
Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ wie
- Paroxetin
- Sertralin

sowie
- Buspiron und
- Triptane

Eine gleichzeitige Anwendung von Remifemin® plus Johanniskraut sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung wegen des möglichen Auftretens eines Serotoninsyndroms mit Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit oder Verwirrtheit erfolgen.

Bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und gleichzeitig Remifemin® plus Johanniskraut einnehmen, können Zwischenblutungen als Folge einer Wechselwirkung (s. Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen") auftreten; die Sicherheit der hormonellen Empfängnisverhütung kann herabgesetzt sein, so dass zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden sollten.

Vor geplanten operativen Eingriffen mit Voll- oder Teilnarkose sollten mögliche Wechselwirkungen mit verwendeten Präparaten identifiziert werden. Falls erforderlich, sollte Remifemin® plus Johanniskraut abgesetzt werden. Nach dem Absetzen normalisieren sich die veränderten Enzymaktivitäten innerhalb einer Woche.

Während der Anwendung von Remifemin® plus Johanniskraut muss eine übermäßige Exposition gegenüber UV-Strahlen vermieden werden.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Remifemin® plus Johanniskraut nicht einnehmen.

Remifemin® plus Johanniskraut enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zubereitungen aus Johanniskraut induzieren die Aktivität von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und p-Glykoprotein.
Hiervon sind die bereits unter 4.3 „Gegenanzeigen" aufgeführten Arzneistoffe betroffen.

Remifemin® plus Johanniskraut kann darüber hinaus mit zahlreichen anderen Arzneistoffen in dem Sinne interagieren, dass es die Plasmakonzentration dieser Stoffe senkt und dadurch deren Wirksamkeit abschwächt (s. Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften"). Zu diesen gehören insbesondere die folgenden Arzneistoffe:
- Digoxin
- Simvastatin
- Fexofenadin
- Benzodiazepine
- Methadon
- *Hormonelle Kontrazeptiva*, außerdem
- *Trizyklische Antidepressiva* wie
  - Amitriptylin

Remifemin® plus Johanniskraut kann die Serotoninkonzentration im ZNS heraufsetzen und damit serotonerge Effekte (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit) verstärken, wenn es mit den folgenden Arzneistoffen kombiniert wird (s. Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften"):

andere Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ wie:

– Paroxetin
– Sertralin
sowie
– Buspiron und
– Triptane

Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die photosensibilisierend wirken, ist eine Verstärkung phototoxischer Wirkungen möglich (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen").

4.6 Fertiliät, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Remifemin® plus Johanniskraut in der Schwangerschaft vor. Remifemin® plus Johanniskraut sollte daher in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.
Im humantherapeutischen Dosisbereich traten in einer Studie zur Reproduktionstoxizität keine Effekte auf (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit").

Stillzeit
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Remifemin® plus Johanniskraut in der Stillzeit vor. Remifemin® plus Johanniskraut sollte daher in der Stillzeit nicht eingenommen werden.
Im humantherapeutischen Dosisbereich traten in einer Studie zur Reproduktionstoxizität keine Effekte auf (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit").

Fertilität
Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung eine wirksame nicht hormonelle Verhütungsmethode in Betracht ziehen, vergleiche Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen".
Bei Ratten hatte Remifemin® plus Johanniskraut keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit").

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Untersuchungen durchgeführt.
Negative Auswirkungen von Remifemin® plus Johanniskraut auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig:	(≥ 1/10)
häufig:	(≥ 1/100 bis < 1/10)
gelegentlich:	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
selten:	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
sehr selten:	(< 1/10.000)
nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Magen-Darm-Beschwerden (dyspeptische Beschwerden, Durchfall)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Allergische Reaktionen der Haut (Nesselsucht, Hautjucken, Hautausschlag)
Häufigkeit nicht bekannt: Sonnenbrandähnliche Reaktion der Haut vor allem bei hell-häutigen Personen nach starker UV-Bestrahlung ohne ausreichenden Sonnenschutz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufigkeit nicht bekannt: Gesichts- oder periphere Ödeme
Häufigkeit nicht bekannt: Müdigkeit

Untersuchungen
Häufigkeit nicht bekannt: Gewichtszunahme

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Fälle von Leberschädigungen bei Anwendung von Cimicifuga-haltigen Arzneimitteln. Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen)

Psychiatrische Erkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: Unruhe

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sojabohne) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

In der Gebrauchsinformation wird die Patientin darauf hingewiesen, beim Auftreten von Nebenwirkungen das Arzneimittel abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über akute Vergiftungen durch Johanniskraut/Cimicifuga-Präparate beim Menschen ist bisher nicht berichtet worden. Bei Einnahme erheblicher Überdosen sollten betroffene Patientinnen für die Dauer von 1–2 Wochen vor Sonnenlicht bzw. vor UV-Bestrahlung geschützt werden.

Die beschriebenen Nebenwirkungen können verstärkt auftreten. Patientinnen, die das Arzneimittel erheblich überdosiert haben, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere pflanzliche Gynäkologika, Cimicifugawurzelstock, Kombinationen.

ATC-Code: G02CX

Die Wirksamkeit von Remifemin® plus Johanniskraut wurde in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 301 Patientinnen mit Wechseljahresbeschwerden einschließlich psychischer Symptome wie z. B. depressive Verstimmungszustände, Nervosität, Reizbarkeit über einen Behandlungszeitraum von 16 Wochen (in den ersten 8 Wochen 2-mal täglich 2 Filmtabletten, danach 2-mal täglich 1 Filmtablette) nachgewiesen: Der MRS-Gesamtscore (Menopause Rating Scale) verbesserte sich in der Remifemin® plus-Gruppe um 50 % gegenüber 20 % in der Placebo-Kontrolle ($p < 0{,}001$). Auch der zweite Effektivitätsparameter HAMD-17-Gesamtscore (Hamilton Depression Scale) nahm in der Remifemin® plus-Gruppe um 42 % gegenüber 13 % in der Placebo-Gruppe ab ($p < 0{,}001$).

Weder die Wirkungsweise noch die Bestandteile von Remifemin® plus Johanniskraut, die für die Verbesserung der Wechseljahresbeschwerden von Bedeutung sind, sind ausreichend bekannt.

Wirkstoffe aus Hypericum inhibieren die synaptosomale Aufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin.

Als Kombinationsarzneimittel wird Remifemin® plus Johanniskraut angewendet in den Wechseljahren zur Linderung von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen, wenn diese Symptome mit zusätzlichen psychischen Wechseljahresbeschwerden wie z. B. Verstimmungszuständen, Nervosität, Reizbarkeit einhergehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Produktspezifische Studien zur Pharmakokinetik wurden nicht durchgeführt.

Bei Einnahme von Johanniskraut-Monopräparaten erfolgt die Absorption von Hypericin verzögert und beginnt etwa 2 Stunden nach Verabreichung. Die Eliminationshalbwertzeit für Hypericin beträgt etwa 20 Stunden, die mittlere Verweildauer etwa 30 Stunden. Maximale Hyperforinspiegel werden ca. 3 bis 4 Stunden nach Gabe erreicht; eine Anreicherung wurde nicht nachgewiesen.
Hyperforin und das Flavonoid Miquelianin können die Blut-Hirn-Schranke passieren.

Hyperforin induziert die Aktivität der metabolischen Enzyme CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und p-Glykoprotein dosisabhängig via Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-Systems. Daher kann die Elimination anderer Arzneistoffe, die über den gleichen Weg abgebaut werden, beschleunigt und dadurch die Plasmakonzentration und die Wirksamkeit dieser anderen Stoffe herabgesetzt werden.

Für Cimicifuga sind *in vivo* und *in vitro* keine relevanten Effekte auf die Aktivität metabolischer CYP-Enzyme beschrieben.

In einer dreiarmigen *in vitro*-CYP-Induktionsstudie mit humanen Hepatozyten (Remifemin® plus Johanniskraut sowie beide Einzelextrakte) deckte sich das schwache bis moderate, produktspezifische Indukti-

onsmuster der untersuchten Enzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 mit dem des Kombinationspartners Johanniskraut. Der enthaltene Cimicifugaextrakt allein zeigte keinen Effekt.

Untersuchungen mit humanen Lebermikrosomen bestätigten für Remifemin® plus Johanniskraut die für Johanniskrautextrakte *in vitro* beschriebene inhibitorische Aktivität gegenüber den Enzymen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Aufgrund der ermittelten IC_{50}-Werte ist unter bestimmungsgemäßer Dosierung eine klinisch relevante Inhibition dieser Enzyme als unwahrscheinlich einzustufen.

Aus den produktspezifischen präklinischen und klinischen Daten sowie der langjährigen Anwendung des Arzneimittels lassen sich keine konkreten Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion ableiten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität mit der Mischung der arzneilich wirksamen Bestandteile wurden sowohl an der Ratte (6 Monate; 29fache humane Äquivalenzdosis) als auch am Minischwein (9 Monate; 82fache humane Äquivalenzdosis) keine Befunde beobachtet, die auf toxische und insbesondere auf hepatotoxische Effekte (Veränderungen in Histologie oder Leberenzymspiegeln) der arzneilich wirksamen Bestandteile hinweisen.

In-vitro Tests auf Mutagenität (Ames) mit den einzelnen arzneilich wirksamen Extrakten und ein in-vivo Mikrokern-Test in Mäusen mit der Mischung der beiden arzneilich wirksamen Bestandteile (8fache humane Äquivalenzdosis) ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes bzw. genotoxisches Potential.

Untersuchungen zur Kanzerogenität wurden für die arzneilich wirksamen Bestandteile nicht durchgeführt.
Ergebnisse aus pharmakologischen in-vitro und in-vivo Studien deuten darauf hin, dass Cimicifuga-Extrakte keinen Einfluss auf die Latenzzeit oder die Entstehung von Brustkrebs haben. Allerdings wurden in anderen in-vitro Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse gewonnen. In einem experimentellen Modell an Tumor-tragenden, transgenen weiblichen Mäusen war bei der Autopsie der Anteil der Tiere mit nachweisbaren Lungenmetastasen in der mit Cimicifuga behandelten Gruppe (isopropanolischer Cimicifugaextrakt entsprechend 40 mg Wurzel und Rhizom) im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Allerdings wurde im selben experimentellen Modell kein Anstieg der primären Brusttumore gesehen. Ein Einfluss auf Brustkrebs oder andere hormonabhängige Tumore kann somit nicht völlig ausgeschlossen werden.

Eine reproduktionstoxikologische Studie mit den beiden arzneilich wirksamen Bestandteilen an der Ratte ergab keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität (29fache humane Äquivalenzdosis). Eine Erweiterung der Uterushörner in spermienpositiven, aber nicht trächtigen Muttertieren sowie eine geringfügige Gewichtsabnahme der Nachkommen ab Tag 7 postnatal wurden bei der 29fachen humanen Äquivalenzdosis beobachtet. Bei der 10fachen humanen Äquivalenzdosis wurden weder Effekte auf die Muttertiere noch auf deren Nachkommen festgestellt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Glyceroldibehenat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Lactose, Ascorbinsäure, Natriumascorbat, Poly(vinylalkohol), (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sojabohne), Xanthangummi, Talkum, Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid E 172, Indigocarmin E 132

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 60, 100, 120 und 180 Filmtabletten in einer PVC/PE/PVdC/PE/PVC-Blisterpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG
Bahnhofstraße 35
38259 Salzgitter
Telefon: (0 53 41) 3 07-0
Telefax: (0 53 41) 3 07-1 24

8. Zulassungsnummer

84016.00.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

10.03.2020

10. Stand der Information

April 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt