

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

remifemin® plus Johanniskraut Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

1 Filmtablette enthält:

70 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (*Hyperici herba*), DEV 3,5 – 6 : 1, Auszugsmittel: Ethanol 60 % (V/V) und

3,75 mg Trockenextrakt aus Cimicifugawurzelstock (*Cimicifugae rhizoma*, Traubensilberkerzenwurzelstock), DEV 6 – 11 : 1, Auszugsmittel: Propan-2-ol 40 % (V/V).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 163 mg Lactose und 0,5 mg Sojalecithin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Grüne, seidenmatte, runde Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Beschwerden im Klimakterium (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) mit ausgeprägter psychovegetativer Komponente wie Verstimmungszustände, Nervosität, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Frauen im Klimakterium:

2-mal täglich (morgens und abends) 1 Filmtablette,
bei Bedarf 2-mal täglich 2 Filmtabletten.

Kinder und Jugendliche, sowie Männer:

Für remifemin plus Johanniskraut gibt es kein Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sowie bei Männern.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

Dauer der Anwendung

Die Wirkung von remifemin plus Johanniskraut tritt nicht sofort ein. Erste therapeutische Effekte zeigen sich nach 2 Wochen Behandlung.

Wenn sich die Symptome verschlimmern oder nach 6-wöchiger Einnahmedauer keine Besserung eintritt, ist ein Arzt aufzusuchen.

remifemin plus Johanniskraut darf ohne ärztlichen Rat nicht länger als 6 Monate eingenommen werden.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von:

- Ciclosporin
- Tacrolimus zur systemischen Anwendung
- Indinavir, Fosamprenavir und anderen Proteinase-Inhibitoren, die über CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein metabolisiert werden,
- Irinotecan, Imatinib und andere Zytostatika, die über CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein metabolisiert werden,
- Warfarin.

Siehe auch Abschnitt 4.5.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patientinnen mit Lebererkrankungen in der Anamnese dürfen Cimicifuga-Präparate nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8.).

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

Bei Störungen der Regelblutung, oder wenn diese nach mindestens zwölfmonatigem Ausbleiben wieder auftritt, oder bei anhaltenden unklaren oder neu auftretenden anderen Beschwerden sollte zur diagnostischen Abklärung zunächst ein Arzt aufgesucht werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Östrogenen darf nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Patientinnen, die wegen Brustkrebs oder anderer hormonabhängiger Tumore in Behandlung sind oder waren, sollten remifemin plus Johanniskraut nicht ohne ärztlichen Rat einnehmen (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Anwendung von Johanniskraut sollte eine intensive UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarien oder Lichttherapie) vermieden werden.

Kinder und Jugendliche sowie Männer:

Für remifemin plus Johanniskraut gibt es kein Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sowie bei Männern.

remifemin plus Johanniskraut enthält Lactose.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel 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

Für Cimicifuga-haltige Produkte wurden keine Wechselwirkungen berichtet.

Johanniskrauttrockenextrakt induziert die Aktivität von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein (siehe auch Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, Tacrolimus zur systemischen Anwendung, Fosamprenavir, Indinavir und anderen Proteinase-Hemmern (sofern sie über CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein metabolisiert werden), Irinotecan, Imatinib und anderen Zytostatika (sofern sie über CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein metabolisiert werden) sowie Warfarin ist kontraindiziert (vgl. Abschnitt 4.3. Gegenanzeigen). Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln geboten, deren Metabolismus durch CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 oder P-Glykoprotein beeinflusst wird (z.B. Amitriptylin, Fexofenadin, Benzodiazepine, Methadon, Simvastatin, Digoxin), da eine Reduktion der Plasmaspiegel möglich ist.

Die Reduktion der Plasmakonzentration oraler Kontrazeptiva kann zu vermehrten Zwischenblutungen und herabgesetzter Sicherheit der Kontrazeption führen. Bei Einnahme oraler Kontrazeptiva sollten zusätzliche Verhütungsmethoden angewendet werden.

Vor geplanten Operationen sollten mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Allgemein- oder Lokalanästhesie identifiziert werden. Wenn nötig, muss remifemin plus Johanniskraut abgesetzt werden. Die erhöhte Enzymaktivität normalisiert sich innerhalb einer Woche nach Absetzen.

remifemin plus Johanniskraut kann in Kombination mit Antidepressiva wie Serotoninwiederaufnahmehemmern (z.B. Sertralin, Paroxetin, Nefazodon), Buspiron oder Triptanen zu serotonergen Effekten beitragen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme dieses Arzneimittels wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden in Erwägung ziehen.

Es liegen keine Daten zur Beeinflussung der Fertilität vor.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8. Nebenwirkungen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Unruhe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit nicht bekannt: Magen-Darm-Beschwerden (dyspeptische Beschwerden, Durchfall)

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: Allergische Reaktionen der Haut (Nesselsucht, Hautjucken, Hautausschlag)

Häufigkeit nicht bekannt: Sonnenbrand-ähnliche Reaktion der Haut vor allem bei hellhäutigen

Personen nach starker UV-Bestrahlung ohne ausreichenden Sonnenschutz

Häufigkeit nicht bekannt: Gesichts- oder periphere Ödeme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt: Müdigkeit

Untersuchungen

Häufigkeit nicht bekannt: Gewichtszunahme

Sojalecithin kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Intoxikationserscheinungen bei Überdosierungen wurden nach Einnahme von remifemin plus Johanniskraut nicht beobachtet. Nach Einnahme einer massiven Überdosis (mehr als 40 Filmtabletten) sollte die Patientin für 1-2 Wochen vor Sonnenlicht und anderen UV-Quellen geschützt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, ATC-Code: G02CX

Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX

Weder der Wirkmechanismus noch die für die Verbesserung der menopausalen Beschwerden relevanten Inhaltsstoffe von Cimicifugawurzelstock sind bekannt.

Klinisch-pharmakologische Studien weisen darauf hin, dass sich unter Behandlung mit Arzneimitteln aus Cimicifugawurzelstock Wechseljahresbeschwerden (wie Hitzewallungen und übermäßiges Schwitzen) bessern können.

Johanniskrauttrockenextrakt hemmt die synaptosomale Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Naphthodianthrone (z. B. Hypericin, Pseudohypericin) und Phloroglucinderivate (z.B. Hyperforin) sowie Flavonoide tragen zur Wirksamkeit bei.

Die klinische Wirksamkeit von remifemin plus Johanniskraut wurde in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie an 301 psychosomatischen menopausalen Patientinnen mit psychovegetativen Beschwerden über einen Behandlungszeitraum von 16 Wochen nachgewiesen: Der eine primäre Effektivitätsparameter MRS-Gesamtscore (Menopause Rating Scale) fiel signifikant im Prä-Postvergleich in der remifemin plus Johanniskraut-Gruppe um 50% gegenüber 20% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$).

Auch der zweite Effektivitätsparameter HAMD-17 Gesamtscore (Hamilton Depression Scale) zeigte im Prä-Postvergleich für remifemin plus Johanniskraut eine Abnahme um ca. 42% gegenüber ca. 13% für Placebo ($p < 0,001$).

Eine offene kontrollierte Studie an insgesamt 6141 Patientinnen zeigte einen zusätzlichen therapeutischen Effekt der fixen Kombination von *Cimicifuga racemosa* mit *Hypericum perforatum* (3114 Pat.) gegenüber der Cimicifuga-Monotherapie (3027 Pat.) bei psychovegetativen Beschwerden im Klimakterium.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Einnahme von Johanniskraut-Monopräparaten erfolgt die Absorption von Hypericin verzögert und beginnt etwa 2 Stunden nach Verabreichung. Die Eliminationshalbwertszeit für Hypericin beträgt etwa 20 Stunden, die mittlere Verweildauer etwa 30 Stunden. Maximale Hyperforinspiegel werden ca. 3 bis 4 Stunden nach Anwendung erreicht; eine Akkumulation wurde nicht nachgewiesen.

Hyperforin und das Flavonoid Miquelianin können die Blut-Hirn-Schranke passieren.

In pharmakokinetischen Interaktionsstudien induziert Hyperforin die Aktivität der metabolischen Enzyme CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein dosisabhängig über die Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptor-Systems. Daher kann die Eliminierung anderer Wirkstoffe beschleunigt werden, was zu geringeren Plasmaspiegeln führen kann (siehe auch Abschnitt 4.5).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen toxikologischen Erfahrungen sind limitiert.

Cimicifuga:

Ergebnisse aus pharmakologischen In-vitro- und In-vivo-Studien legen nahe, dass Cimicifuga-Extrakte das Auftreten von Brustkrebs nicht beeinflussen. Allerdings wurden auch widersprüchliche Ergebnisse in anderen In-vitro-Experimenten gefunden.

Ein Einfluss auf Brustkrebs oder andere hormonabhängige Tumore kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Zur Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität liegen keine aussagekräftigen Untersuchungen vor.

Johanniskraut:

Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung zeigten keine Zeichen von toxischen Effekten.

Schwach positive Ergebnisse eines ethanolischen Extrakts im AMES Test (*Salmonella thyphimurium* TA 98 und TA 100, mit und ohne metabolische Aktivierung), konnten dem Inhaltsstoff Quercetin zugeschrieben werden und sind für die Sicherheit der Anwendung am Menschen irrelevant. In weiteren In-vitro- und In-vivo-Testsystemen konnten keine Zeichen von Mutagenität festgestellt werden. Tests zur Reproduktionstoxizität ergaben keine eindeutigen Ergebnisse.

Untersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

Phototoxizität: Nach oraler Applikation von 1800 mg eines Extraktes pro Tag über einen Zeitraum von 15 Tagen waren die Hautsensitivität gegen UVA erhöht und die minimale Dosis für eine Pigmentierung signifikant reduziert. Für die empfohlene Dosierung sind keine Zeichen einer Phototoxizität beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Glyceroldibehenat, hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Lactose, Ascorbinsäure, Natriumascorbat, Poly(vinylalkohol), Sojalecithin, Xanthangummi, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Indigotinlack (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

Blisterpackung (Alufolie und PVC/PE/PVdC/PE/PVC-Folie) mit 60, 100 und 180 Filmtabletten.

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, Deutschland
Telefon +49 (0) 5341 3070
Telefax +49 (0) 5341 307124

Vertrieb:

MEDICE Arzneimittel GmbH
Römerstraße 14
5400 Hallein, Österreich
E-Mail: info@medice.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.-Nr.: 1-25134

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei/apotheekenpflichtig