

Remotiv N	Filmdabletten	250 mg
Stoff	Darreichungsform	Menge

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Remotiv N 250 mg Filmdabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: 1 Filmdablette enthält 250 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (4 – 7:1)

Auszugsmittel: Ethanol 57,9 % (V/V)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmdablette enthält 122 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmdablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Pflanzliches Arzneimittel zur kurzzeitigen Behandlung bei leichten depressiven Störungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene nehmen 2-mal täglich 1 Filmdablette am besten morgens und abends ein.

Filmdabletten unzerkaut mit oder nach dem Essen mit etwas Flüssigkeit schlucken.

Die Dauer der Anwendung ist auf 6 Wochen begrenzt. Eine Wirkung kann innerhalb von

4 Wochen nach Behandlungsbeginn erwartet werden. Wenn die Symptome unter der Behandlung fortbestehen, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remotiv N bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren-/ Leberfunktion:

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Remotiv N darf nicht angewendet werden bei Patientinnen und Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche einen der folgenden Arzneistoffe bzw. einen Arzneistoff aus einer der folgenden Stoffgruppen enthalten:

Immunsuppressiva

- Ciclosporin
- Tacrolimus zur innerlichen Anwendung

Anti-HIV-Arzneimittel

- Proteinase-Inhibitoren wie Indinavir und Amprenavir

Zytostatika wie

- Irinotecan

Antikoagulanzen

- Warfarin

Außerdem darf **Remotiv N** nicht angewendet werden

- bei bekannter Lichtüberempfindlichkeit der Haut oder der Augen
- bei schweren vorübergehenden depressiven Störungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel, die wie **Remotiv N** Wirkstoffe aus Johanniskraut (*Hypericum*) enthalten, können mit anderen Arzneistoffen in Wechselwirkung treten: Zum einen können Wirkstoffe aus *Hypericum* die Elimination anderer Arzneistoffe beschleunigen und dadurch die Wirksamkeit dieser anderen Stoffe herabsetzen. Wirkstoffe aus *Hypericum* können aber auch die Konzentration von Serotonin in bestimmten Strukturen des Zentralnervensystems heraufsetzen, so dass dieser Neurotransmitter u. U. toxische Konzentrationen erreicht, insbesondere bei Kombination mit anderen Antidepressiva vom Typ SRI oder SSRI (siehe auch Abschnitt 5.2) und Buprenorphin.

Vor der Anwendung eines *Hypericum*-Präparates sind die Art der Interaktion und die Konsequenzen wie folgt zu bedenken (s. auch Abschnitt 4.5):

I Pharmakokinetisch-antagonistische Wechselwirkung mit verminderter Wirkung von

- Digoxin
- Simvastatin
- Amitryptilin
- Fexofenadin
- Benzodiazepine
- Methadon
- Finasterid
- Hormonelle Kontrazeptiva

II Pharmakodynamisch-synergistische Wechselwirkung mit Wirkungsverstärkung Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ

- Paroxetin
- Sertralin
- Nefazodon sowie
- Buspiron und Triptane

Eine gleichzeitige Anwendung von **Remotiv**® N 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 **Remotiv** N einnehmen, können Zwischenblutungen als Folge einer Wechselwirkung (s. Abschnitt 4.5) 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 **Remotiv** N abgesetzt werden. Nach dem Absetzen normalisieren sich die veränderten Enzymaktivitäten innerhalb 1 Woche.

Während der Anwendung von **Remotiv** N muss übermäßige Exposition an UV-Strahlen vermieden werden.

Da keine ausreichenden Daten verfügbar sind, wird die Verwendung von **Remotiv** N bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Remotiv N nicht einnehmen.

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 aufgeführten kontraindizierten Arzneistoffe betroffen.

Remotiv N kann darüber hinaus mit zahlreichen anderen Arzneimitteln in dem Sinne interagieren, dass es die Plasmakonzentration dieser Stoffe senkt und dadurch deren Wirksamkeit abschwächt (s. Abschnitt 5.2). Zu diesen Arzneimitteln gehören insbesondere die folgenden Arzneimittel:

- Digoxin
- Simvastatin
- Fexofenadin

- Benzodiazepine
- Methadon
- Finasterid
- hormonelle Kontrazeptiva, außerdem
- Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin

Remotiv® N kann die Serotoninkonzentration im ZNS heraufsetzen und damit serotonerge Effekte (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit) verstärken, wenn **Remotiv® N** mit den folgenden Arzneistoffen kombiniert wird (siehe Abschnitt 5.1):

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

- Paroxetin
- Sertralin und
- Nefazodon

sowie

- Buspiron, Triptane und Buprenorphin

Carbamazepin scheint nicht mit Johanniskraut-Extrakten zu interagieren. Für andere Antiepileptika liegen keine Interaktionsdaten vor. Aufgrund ihres Metabolismus sollten folgende Antiepileptika nur mit Vorsicht zusammen mit **Remotiv N** gegeben werden: Phenytoin, Mephenytoin.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von Johanniskraut-haltigen Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien zeigen mehrdeutige Resultate. Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Daher wird die Anwendung von Remotiv N in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Untersuchungen zur Fertilität liegen nicht vor.

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

Entsprechende Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von **Remotiv N** kann es zu folgenden Nebenwirkungen kommen (die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt):

Erkrankungen des Nervensystem:

Kopfschmerzen, Schwitzen, Asthenie
Schwindel, Müdigkeit und Unruhe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

gastrointestinale Beschwerden.

Augenerkrankungen und Erkrankungen der Haut:

Allergische Reaktionen der Haut.

Bei der Anwendung von **Remotiv N** kann es vor allem bei hellhäutigen Personen durch erhöhte Empfindlichkeit der Haut und der Augen gegenüber Sonnenlicht (Photosensibilisierung) zu sonnenbrandähnlichen Reaktionen der Hautpartien kommen, die starker Bestrahlung (Sonne, Solarium) ausgesetzt sind. Außerdem können unter der Medikation mit **Remotiv N** vermehrt allergische Exantheme und Juckreiz auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt. Im Falle von unerwünschten Reaktionen auf der Haut oder an den Augen sind die Filmtabletten abzusetzen und die Symptome durch einen Arzt bzw. eine Ärztin abzuklären.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher ist ein Fall einer toxischen Überdosierung bekannt, bei der es zu Krampfanfällen kam. Nach Einnahme massiver Überdosen kann es zu phototoxischen Erscheinungen kommen, die beschriebenen Nebenwirkungen können verstärkt auftreten. Für die Dauer von 1-2 Wochen sollte die Haut des Patienten vor Sonnenlicht und UV-Bestrahlung geschützt werden (Aufenthalt im Freien einschränken, Sonnenschutz durch bedeckende Kleidung und Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor, sog. „Sonnenblockern“).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzliche Antidepressiva

ATC-Code: N06AP01

Wirkstoffe aus *Hypericum* inhibieren die synaptosomale Aufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Für wässrig-alkoholische Auszüge aus Johanniskraut liegen Ergebnisse klinischer Prüfungen wie auch ärztliche Erfahrungsberichte vor, die für eine milde antidepressive Wirkung sprechen. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist bislang nicht eindeutig geklärt.

Klinische Wirksamkeit:

In einer zweiarmigen, doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Multizenterstudie bei 162 Patienten wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes Ze 117

(2 x 250 mg täglich) in der Behandlung von leichter und mittelgradiger depressiver Episoden (ICD-10/F32.0 und F32.1) im Vergleich zu Placebo untersucht. Der HAMD-21-Score

(Hamilton Score of Depression) musste zu Beginn der Studie zwischen 16 und 24 Punkten liegen. Dieser verringerte sich in der Verumgruppe (Ze 117; n = 81 Patienten) von ausgehend mittleren 20.13 Punkten (95% Konfidenzintervall (KI): 19.50 – 20.76 Punkte) auf 10.53 Punkte (95% KI: 9.28 – 11.78 Punkte) und in der Placebogruppe (n = 81 Patienten) von ausgehend 18.76 Punkten (95% KI: 17.88 – 19.45 Punkte) auf 17.89 Punkte (95% KI: 16.51 – 19.28 Punkte) ($p < 0.0001$). Die Responderraten lagen bei der Verumgruppe bei 56% und bei der Placebogruppe bei 15%. Somit zeigt Ze 117 sowohl bezüglich der Abnahme des HAMD Scores als auch bezüglich der Responderrate eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber Placebo. Bezüglich der Sicherheit wies die Ze 117 Gruppe eine vergleichbare Nebenwirkungsrate wie die Placebogruppe auf (Ze 117: n = 6 (7.4%) und Placebo: n = 5 (6.2%)).

In einer zweiarmigen, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Multizenterstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ze 117 (2 x 250 mg täglich) bei 240 Patienten mit leichten und mittelgradigen depressiven Episoden (ICD-10/F32.0 und F32.1) mit dem SSRI Fluoxetin (20 mg/ Tag) über 6 Wochen verglichen. Der HAMD-21-Score musste zu Beginn der Studie zwischen 16 und 24 Punkten liegen und verringerte sich von fast identischen Ausgangswerten von 19.6 auf 11.5 in der Ze 117 Gruppe (n = 126 Patienten) und von 19.5 auf 12.2 in der Fluoxetin Gruppe (n = 114 Patienten). Damit wies der Ze 117 Extrakt in dieser Studie eine statistisch vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Fluoxetin auf (Nicht-Unterlegenheit; $p = 0.09$). Die Responderraten waren jedoch für die Ze 117 Gruppe signifikant höher mit 60% vs. 40% in der Fluoxetin Gruppe ($p = 0.005$). Auch das Verträglichkeitsprofil von Ze 117 erwies sich als günstiger als dasjenige von Fluoxetin. So traten in der Ze 117 Gruppe bei 14% der Patienten Nebenwirkungen auf (wovon bei 28% der Fälle ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand) gegenüber 25% der Patienten mit Nebenwirkungen in der Fluoxetin Gruppe (mit 72% der Fälle mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation) ($p < 0.01$).

In einer weiteren zweiarmigen, randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie mit 324 Patienten wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ze 117 (2 x 250 mg täglich; n = 157) in der Behandlung von leichten und mittelgradigen depressiven Episoden (ICD-10/F32.0/1 und F33.0/1) im Vergleich zu dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin (150 mg/ Tag; n = 167) untersucht. Ausgehend von nahezu identischen Ausgangswerten von 22.4 Punkten (Ze 117) und 22.1 Punkten (Imipramin), reduzierte sich der HAMD-17-Score (Hamilton Score of Depression) auf 12.0 Punkte (Ze 117) bzw. auf 12.75 Punkte (Imipramin). Damit wies der Ze 117 Extrakt eine statistisch vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Imipramin auf ($p = 0.20$) bei ebenfalls vergleichbaren Responderraten (43% in der Ze 117 Gruppe und 40% in der Imipramin Gruppe). Bezüglich der Sicherheit wiesen 39% der Patienten in der Ze 117 Gruppe Nebenwirkungen auf gegenüber 63% der Patienten in der Imipramin Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dem derzeitigen Wissensstand entsprechend, wird der Gesamtextrakt, ein in seiner Zusammensetzung komplexes System, als Wirkstoff angesehen. Pharmakokinetische Untersuchungen beim Menschen sind bisher nur mit wenigen wirkungsmitbestimmenden Inhaltsstoffen des Johanniskrautextraktes durchgeführt worden. Als solche gelten zurzeit unter anderem Hypericin, Pseudohypericin und Hyperforin.

Hyperforin (ein Wirkstoff aus *Hypericum*) induziert die Aktivität der metabolischen Enzyme CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und p-Glykoprotein Dosis-abhängig 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phototoxische Reaktionen nach der Aufnahme größerer Mengen von Johanniskraut sind von Weidetieren, vor allem von Schafen und Rindern, bekannt. Bei Kälbern, denen 1 g, 3 g und 5 g Johanniskraut kg/KG verabreicht wurde, kam es ab 3 g /kg unter Sonnenexposition zu phototoxischen Erscheinungen (ARAYA 1981). Bezogen auf therapeutische Dosen beim Menschen lag diese Dosis mindestens um den Faktor 30 höher.

Bei Einnahme von 1800 mg eines definierten methanolischen Johanniskrautextrakts durch gesunde Probanden beiderlei Geschlechts, entsprechend etwa 5,4 mg Hypericin / Pseudohypericin, über 15 Tage war die minimale Pigmentierungsdosis am Ende dieses Zeitraums signifikant herabgesetzt, die UVA-Sensitivität war erhöht.

Mit der empfohlenen Tagesdosis von 2 x 1 Filmtabletten **Remotiv N** werden max. 1,0 mg Gesamthypericin, berechnet als Hypericin, aufgenommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Macrogol (400, 6000, 20000), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Propylenglycol, Hypromellose, Titandioxid E 171, Eisen(III)-oxid E 172.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Filmtabletten	
Originalpackung	30 Stück
Originalpackung	60 Stück
Originalpackung	100 Stück
Unverkäufliches Muster	30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

KGV – Korea Ginseng Vertriebs GmbH
Wolkenburgstraße 17
53797 Lohmar
Deutschland
Tel. 02206/5135
Fax 02206/5235
E-Mail: info@ginseng-pur.de

8. Zulassungsnummer(n)

42577.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

04.09.2003 / 08.10.2020

10. Stand der Information

06/2021

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig