



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 March 2018
EMA/HMPC/795807/2017
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

List of references supporting the assessment of *Vitex agnus-castus* L., fructus

Final

The European Medicines Agency acknowledges that copies of the underlying works used to produce this monograph were provided for research only with exclusion of any commercial purpose.

Amann W, Kerres H. Besserung der Stilleistung nach Gabe von Agnus castus. *Med Heute* 1966, 15:90-91

Amann W. Amenorrhoe. Günstige Wirkung von Agnus castus (Agnolyt®) auf Amenorrhoe. *ZFA* 1982, 58(4):228-231

Amann W. Besserung der Akne vulgaris nach Agnus castus (Agnolyt®). *Ther Ggw* 1967, 106(1):124-126

Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Belg* 2013, 113:25–29

Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003, 18:191-195

Bautze H. Untersuchungen über die Beeinflussung der Stilleistung durch Agnus castus. *Die Medizinische* 1953, 6:189-190

Berger D. *Vitex agnus castus*: Unbedenklichkeit und Wirksamkeit beim prämenstruellen Syndrom, Wirkprinzipien und Wirkmechanismen eines neu entwickelten Extraktes. PhD Thesis, University of Basel 1998

Berger D, Aebi S, Samochowiec E, Schaffner W. Klinisch kontrollierte Anwendungsbeobachtung beim prämenstruellen Syndrom. *Z Phytother* 1999 a, 20:155-158

Berger D, Burkard W, Schaffner W, Meier B. Rezeptorbindungsstudien mit Extrakten und daraus isolierten Substanzen. *Z Phytother* 1999 b, 20:153-154

Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000, 264:150-153



- Blaschek W, Hilgenfeldt U, Holzgrabe U, Mörike K, Reichling J, Ruth P, editors. Hager ROM 2016: Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2016
- Bleier W. Therapie von Zyklus- und Blutungsstörungen und weiteren endokrin bedingten Erkrankungen der Frau mit pflanzlichen Wirkstoffen. *Zentralbl Gynakol* 1959, 81(18):701-709
- Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, *et al.*, editors. The complete German commission E monographs. American Botanical Council, Austin, Texas 1998, 226
- Borghi SM, Carvalho TT, Staurengo-Ferrari L, Hohmann MSN, Pinge-Filho P, Casagrande R, *et al.* Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. *J Nat Prod* 2013, 76(6), 1141–1149
- Brugisser R, Burkard W, Simmen U, Schaffner W. Untersuchungen an Opioid-Rezeptoren mit *Vitex agnus-castus* L. *Z Phytother* 1999, 20:154
- Cahill DJ, Fox R, Wardle PG, Harlow CR. Multiple follicular development associated with herbal medicine. *Hum Reprod* 1994, 9(8):1469-1470
- Choudhary MI, Azizuddin, Jalil S, Nawaz SA, Khan KM, Tareen RB, *et al.* Antiinflammatory and Lipoxygenase Inhibitory Compounds from *Vitex agnus-castus*. *Phytother Res* 2009, 23(9):1336-1339
- Christoffel V, Spengler B, Abel G, Jarry H, Wuttke W. Diterpenes from BNO 1095 (*Vitex agnus castus*) inhibit prolactin secretion. *Focus Altern Complement Ther* 2005, 5:87-88
- Christoffel V, Spengler B, Jarry H, Metten M, Wuttke W. Selective estrogenic activity of extract BN 1095 from *Vitex agnus-castus* fruits. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 2002, 335(1):137
- Ciotta L, Pagano I, Stracquadanio M, Di Leo S, Andò A, Formoso C Psychological aspects of premenstrual dysphoric disorder-new therapeutic strategies: our experience with *Vitex agnus-castus*. *Minerva Ginecol* 2011, 63(3):237-245
- Coeugniet E, Elek E, Kühnast R. Das prämenstruelle Syndrom (PMS) und seine Behandlung. *Ärztezeitschr f Naturheilverf* 1986, 27(9):619-622
- Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus*. A Systematic Review of Adverse Events. *Drug Safety* 2005, 28(4):319-332
- Dericks-Tan JSE, Schwinn P, Hildt C. Dose-dependent stimulation of melatonin secretion after administration of Agnus Castus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003, 111:44-46
- Dhingra V, O'Brien. PMS: Quantification of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. In: O'Brien PMS, Rapkin AJ, Schmidt PJ, editors. The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. Informa Healthcare, London 2007, 27-36
- Di Lorenzo C, Goppola G, Pierelli F, Ambrosini A. The use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome. *Cephalgia* 2007, 27:747
- Dinç T and Coşkun F. Comparison of fructus agni casti and flurbiprofen in the treatment of cyclic mastalgia in premenopausal women. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi* 2014, 30(1):34-38
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013, 171-174
- Dittmar FW, Böhnert K-J, Peeters M, Albrecht M, Lamertz M, Schmidt U. Prämenstruelles Syndrom. Behandlung mit einem Phytopharmakon. *TW Gynäkol* 1982, 5:60-68

- Eltbogen R, Litschgi M, Gasser UE, Flueeli A, Nebel S, Zahner C. Vitex-agnus-castus-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen. [Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities.] *J Gynäkol Endokrinol* 2015, 25(2):10-15
- ESCOP monographs. 2nd edition: Agni casti fructus. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Exeter, Stuttgart, New York: ESCOP, Georg Thieme Verlag, Thieme New York, 2003, 8-13
- European Pharmacopoeia, Ph. Eur. 9th ed. Agnus Castus fruit. Council of Europe. 01/2015:2147
- European Pharmacopoeia, Ph. Eur. 9th ed. Agnus Castus fruit dry extract. Council of Europe. 01/2015:2309
- Falch BS, Bitzer J, Polasek W. Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS) mit dem Vitex-agnus-castus-Extrakt Ze 440: Eine Therapiebeobachtung. *Therapiewoche* 2003, 19:287-288
- Feldmann HU, Albrecht M, Lamertz M, Böhnert K-J. Therapie bei Gelbkörperschwäche bzw. prämenstruellem Syndrom mit Vitex-agnus-castus-Tinktur. *Gyne* 1990, 12:421-425
- Gallagher J, Lynch FW, Barragry J. A prolactinoma masked by a herbal remedy. *Eur J Obstet Gyn R B2008*, 137:247-261
- He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, *et al.* Treatment of premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009, 63:99-103
- Ho SHY, Singh M, Holloway AC, Crankshaw DJ. The effects of commercial preparations of herbal supplements commonly used by women on the biotransformation of fluorogenic substrates by humancytochromes P450. *Phytother Res* 2011, 25:983-989
- IQWiG-Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prämenstruelles Syndrom: Können Nahrungsergänzungsmittel helfen, die Beschwerden zu lindern. 2008 Available at: <http://www.gesundheitsinformation.de/praemenstruelles-syndrom-koennen-nahrungsergaenzungsmittel-helfen-die.483.384.de.html>
- Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. *In vitro* prolactin but no LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994, 102:448-454
- Jarry H, Spengler B, Wuttke W, Christoffel V. *In vitro* assay for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *Vitex agnus-castus*. *Maturitas* 2006, 55(1):26-36
- Kadian S, O'Brien S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders. *Menopause Int* 2012, 18:43-47
- Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, *et al.* Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *In J Gynecol Obstetr* 2004, 85:292-293
- Lal R, Sankaranaryanan A, Mathur VS, Sharma PL. Antifertility and oxytocic activity of *Vitex agnus castus* (seeds) in female albino rats. *Bull PG I* 1985, 19(2):44-47
- Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997, 4(3):183-189

- Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, *et al.* Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine* 2004, 11(1):18-23
- Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KPL, *et al.* Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001, 49(5):2472-2479
- Loch EG, Böhnert KJ, Peeters M, Schmidt U, Lamertz M. Die Behandlung von Blutungsstörungen mit Vitex-agnus-castus-Tinktur. Sonderdruck aus *Der Frauenarzt* 1991, 32(8):1-4
- Loch EG, Kaiser E. Diagnostik und Therapie dysgonadotroper Blutungen in der Praxis. *Gynäkol Prax* 1990, 14:489-495
- Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Wom Health Gen-Base Med* 2000, 9(3):315-320
- Loew D, Gorkow C, Schrödter A, Rietbrock S, Merz PG, Schnieders M, *et al.* Zur dosisabhängigen Verträglichkeit eines Agnus-castus-Spezialextraktes. *Z Phytother* 1996, 17:237-243
- Lucks BC, Sorensen J, Veal L. *Vitex agnus-castus* essential oil and menopausal balance: A self-care survey. *Int J Aromather* 2003, 13(4):169-172
- Lucks BC. *Vitex agnus castus* essential oil and menopausal balance: a research update [Complementary Therapies in Nursing and Midwifery 8 (2003) 148-154]. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003, 9(3):157-160
- Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol* 2010 a, 26(8):612-616
- Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus-castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2010 b, 50(2):189-193
- Meier B, Berger D, Hoberg, E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts *in vitro*. *Phytomedicine* 2000, 7(5):373-381
- Merz PG, Gorkow C, Schrödter A, Rietbrock S, Sieder C, Loew D, *et al.* The effects of a special Agnus castus extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996, 104:447-453
- Merz PG, Schrödter A, Rietbrock S, Gorkow C, Loew D. Prolaktinsekretion und Verträglichkeit unter der Behandlung mit einem Agnus-castus-Spezialextrakt (BP1095E1). Erste Ergebnisse zum Einfluss auf die Prolaktinsekretion. In: Loew D, Rietbrock N. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1995, 93-97
- Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, *et al.* *Vitex agnus castus*-Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie. Ergebnisse einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1993, 43(II)(7):752-756
- Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadpour P, Javadzadeh Y. Effects of *Vitex agnus* and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2016, 24:90-95
- Mohr H. Klinische Untersuchungen zur Steigerung der Laktation. *DMW* 1954, 79(41):1513-1516

- Momoeda M, Sasaki H, Tagashira E, Ogishima M, Takano Y, Ochiai K. Efficacy and safety of *Vitex agnus-castus* extract for treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open-label study. *Adv Ther* 2014, 31(3): 362-373
- Nasri S, Oryan S, Rohani AH, Amin GR. The effects of *Vitex agnus-castus* extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. *Pak J Biol Sci* 2007, 10(14):2300-2307
- O'Brien PMS, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. *BMJ* 2011, 342: d2994, corrections *BMJ* 2011, 343:d5032
- Oerter Klein K, Janfaza M, Wong JA, Chang RJ. Estrogen bioactivity in Fo-Ti and other herbs used for their estrogen-like effects as determined by a recombinant cell bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(9): 4077-4079
- Ohyama K, Akaike T, Hirobe C, Yamakawa T. Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth. *Biol Pharm Bull* 2003, 26(1): 10-18
- Ohyama K, Akaike T, Imai M, Toyoda H, Hirobe C, Bessho T. Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol* 2005, 37:1496-1510
- Pearlstein TB. Hormonal and nonpharmacologic treatments for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Prim Psychiatry* 2004, 11(12):48-52
- Peters-Welte C, Albrecht M. Regeltempostörungen und PMS. *Vitex agnus-castus* in einer Anwendungsbeobachtung. *TW Gynäkologie* 1994, 7(1):49-52
- Priplepskaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AV, Revazova FS. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 2006, 55: 55-63
- Probst V, Roth A. Über einen Pflanzenextrakt mit hormonartiger Wirkung. *DMW* 1954, 35:1271-1274
- Propping D, Katzorke T. Treatment of Corpus Luteum Insufficiency. *ZFA* 1987, 63:932-933
- Propping D, Katzorke T, Belkien L. Diagnostik und Therapie der Gelbkörperschwäche in der Praxis. *Therapiewoche* 1988, 38(41):2992-3001
- Regnani G, Gasparetto A, Facchinetti F. *Vitex agnus castus* and premenstrual syndrome. 14th International Conference of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology. Edinburgh, Scotland, May 16-19, 2004
- Ritzmann P. Mönchspfeffer. *Pharma-Kritik* 2004, 26(8), 31-32
- RCOG Green-top Guideline No. 48. Management of premenstrual syndrome. *BJOG* 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14260
- Samochowiec L, Glaesmer R, Samochowiec J. Einfluss von Mönchspfeffer auf die Konzentration von beta-Endorphin im Serum weiblicher Ratten. *ÄfN* 1998, 39(4):213-215
- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001, 322:134-137
- Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, Hoexter G, Zahner C. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus-castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine* 2012 19(14):1325-1331

Schmid D, Liechti C, Züllli F. Stimulation of melanin synthesis for tanning and protection. *SOFW-Journal* 2006, 132(7):38-42

Schulz V, Hänsel R. Pflanzliche Gynäkologika. In: Schulz und Hänsel: Rationale Phytotherapie. 4th ed. Springer-Verlag 1999, 297-308

Sliutz G, Speider P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res* 1993, 25:253-255

Steiner M, Hasket RF, Carroll BJ. Premenstrual tension syndrome: The development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand* 1980, 62:177-190

Tamagno G, Burlau MC, Daly AF, Beckers A. *Vitex agnus-castus* might enrich the pharmacological armamentarium for medical treatment of prolactinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 135:139-140

Turner S, Mills S. A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome: a case study. *Complement Ther Med* 1993, 1:73-77

van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Planta Med* 2013, 79:562–575

Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus castus*: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017, 217(2):150-166

Vogel G. Vergleichende Untersuchung eines Agnus castus-Spezialextraktes und Bromocriptin auf Prolaktin, Gonadotropine und Sexualhormone bei männlichen Versuchspersonen. Ph.D.-Thesis, University of Frankfurt am Main, 2001

Webster DE, Lu J, Chen SN, Farnsworth NR, Wang ZJ. Activation of the μ -opiate receptor by *Vitis agnus-castus* methanol extracts: implications for its use in PMS. *J Ethnopharmacol* 2006, 106:216-221

Weisskopf M, Schaffner W, Jundt G, Sulser T, Wyler S, Tullberg-Reinert H. A *Vitex agnus-castus* extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines. *Planta Med* 2005, 71:910-916

Widmer R, Baez Y, Kreuter U, Terreaux C. Mönchspfeffer beim Prämenstruellen Syndrom. Ein Praxiserfahrungsbericht (PEB) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Extraktes aus den Früchten von *Vitex agnus castus* L. *Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin* 2005, 17: 351-354

Winterhoff H, Gorkow C, Behr B. Die Hemmung der Laktation bei Ratten als indirekter Beweis für die Senkung von Prolaktin durch Agnus castus. *Z Phytother* 1991, 12:175-179

Wuttke W, Gorkow CH, Jarry H. Dopaminergic compounds in *Vitex agnus-castus*. In: Loew D, Rietbrock D. Phytopharmaka: Forschung, Klinik und Anwendung. Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1995:81-95

Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003, 10:348-357

Yonkers KA, O'Brien PMS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008, 371(9619):1200–1210

Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus-castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran* 2012, 50(2):101-106