

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Johanniskraut AL
Hartkapseln

Wirkstoff: Johanniskraut-Trockenextrakt

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 425 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (3,5–6 : 1)
Auszugsmittel: Ethanol 60% (m/m)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 18,70 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Hellgrüne, opake Hartgelatine kapsel, Inhalt: grünbraunes bis graubraunes Kompaktgranulat.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- leichte vorübergehende depressive Störungen

4.2 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren

- zweimal täglich 1 Hartkapsel Johanniskraut AL. Die Einnahme sollte möglichst regelmäßig erfolgen. Eine Hartkapsel sollte morgens, die zweite abends eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Hartkapseln sollen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Johanniskraut AL soll im Allgemeinen mindestens 4 Wochen angewendet werden.

Hinweis:

Die Dauer der Anwendung ist für dieses Arzneimittel nicht prinzipiell begrenzt, wenn jedoch die Krankheitssymptome länger als 4 Wochen bestehen bleiben oder sich trotz vorschriftsmäßiger Dosierung verstärken, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannte Lichtüberempfindlichkeit der Haut,
- Kinder unter 12 Jahren (wegen nicht ausreichender Untersuchungen),
- Schwangerschaft und Stillzeit (wegen nicht ausreichender Untersuchungen; siehe Abschnitt 4.6).

Johanniskraut AL 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:

a. Immunsuppressiva

- Ciclosporin,
- Tacrolimus zur innerlichen Anwendung.

b. Anti-HIV-Arzneimittel

- Proteinase-Inhibitoren wie Indinavir und Amprenavir.

c. Zytostatika wie

- Irinotecan.

d. Antikoagulantien

- Warfarin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

I) Pharmakokinetisch-antagonistische Wechselwirkung mit verminderter Wirkung von

- Digoxin,
- Simvastatin,
- Amitriptylin,
- Fexofenadin,
- Benzodiazepinen,
- Methadon,
- Finasterid,
- hormonellen Kontrazeptiva.

II) Pharmakodynamisch-synergistische Wechselwirkung mit Wirkungsverstärkung

Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ

- Paroxetin
- Sertralin
- Nefazodon sowie
- Buspiron und
- Triptane

Eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut AL 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 Johanniskraut AL einnehmen, können Zwischenblutungen als Folge einer Wechselwirkung (siehe 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 Johanniskraut AL abgesetzt werden. Nach dem Absetzen normalisieren sich die veränderten Enzymaktivitäten innerhalb 1 Woche.

Während der Anwendung von Johanniskraut AL muss übermäßige Exposition an UV-Strahlen vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Johanniskraut AL kann die Wirksamkeit von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (Phenprocoumon, Warfarin) und Theophyllin abgeschwächt sein. Patienten, die Johanniskraut AL und ein Arzneimittel mit einem dieser Wirkstoffe einnehmen, sollten den Rat ihres behandelnden Arztes einholen (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit dieser Begleitmedikation sollten zu Beginn und nach Absetzen einer Johanniskrauttherapie ge-

eignete Therapiekontrollen (Laborwerte wie z.B. Prothrombinzeit, Plasmaspiegel) durchgeführt werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Johanniskraut AL 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.

Johanniskraut AL kann darüber hinaus mit zahlreichen anderen Arzneistoffen in dem Sinne interagieren, dass es die Plasmakonzentration dieser Stoffe senkt und dadurch deren Wirksamkeit abschwächt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Zu diesen Arzneimitteln gehören insbesondere die folgenden Arzneimittel:

- Digoxin,
- Simvastatin,
- Fexofenadin,
- Benzodiazepine,
- Methadon,
- Finasterid,
- hormonelle Kontrazeptiva, außerdem
- trizyklische Antidepressiva wie – Amitriptylin, Nortriptylin.
- Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (z.B. Phenprocoumon, Warfarin),
- Ciclosporin,
- Indinavir und andere Proteaseinhibitoren in der Anti-HIV-Behandlung,
- Theophyllin.

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

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

- Paroxetin,
- Sertralin,
- Nefazodon sowie
- Buspiron und
- Triptane.

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

Johanniskraut AL darf wegen nicht ausreichender Untersuchungen in Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Bisher sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt gewor-

den. Unter Abschnitt 4.8 aufgeführte Nebenwirkungen könnten das Reaktionsvermögen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei der Anwendung von Johanniskraut AL kann es vor allem bei hellhäutigen Personen durch erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht (Photosensibilisierung) zu sonnenbrandähnlichen Reaktionen der Hautpartien kommen, die starker Bestrahlung (Sonne, Solarium) ausgesetzt sind.

Außerdem können unter der Medikation mit Johanniskraut AL vermehrt allergische Exantheme, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit oder Unruhe auftreten.

Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzliches Arzneimittel bei Verstimmungen
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 antidepressive Wirkung sprechen. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist bislang nicht eindeutig geklärt.

Gesamtextrakte bewirken eine Hemmung der Monoaminoxidase wie auch der COMT; die MAO-Hemmung durch selektives Hypericin erwies sich als deutlich geringer als die durch den Gesamtextrakt. Die COMT-Hemmung wird den Flavonoiden zugeordnet.

Die *in vitro* gemessenen MAO- und COMT-Hemmungen reichen jedoch nicht aus, um den antidepressiven Effekt von Johanniskrautzubereitungen allein mit diesem Modell zu erklären, da davon ausgegangen werden kann, dass pharmakologisch relevante Hemm-Konzentrationen *in vivo* nicht erreicht werden (THIEDE 1993, BLADT 1993).

Weitere Wirkmechanismen werden aufgrund experimenteller Untersuchungen diskutiert, wie Hemmung der synaptosomalen Noradrenalin- und Serotoninaufnahme, Hemmung der synaptosomalen GABA-Aufnahme (Müller 1996, neurohormonale Wirkungen (WINTERHOFF 1995) und neuroimmunologische Wirkungen (THIELE 1993). Tierexperimentell führten Johanniskrautzubereitungen zu einer Antagonisierung der Reserpin-induzierten Hypothermie, zur Beeinflussung der Narkosedauer und zur Verkürzung der Immobilitätsphase im Porsolt-Test (WINTERHOFF 1995).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mit Johanniskraut wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen einzelner Bestandteile durchgeführt.

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.

Für eine definierten methanolischen Extrakt wurde das pharmakokinetische Verhalten von Hypericin und Pseudohypericin als charakteristische Leitsubstanzen von Johanniskrautzubereitungen untersucht (KERB 1996): Nach der Einnahme von Einzeldosen von 300, 900 bzw. 1800 mg dieses Extrakts wurden die max. Plasmakonzentrationen zwischen ca. 2 und 20 µg/l für Hypericin und ca. 3 und 30 µg/l für Pseudohypericin gemessen. Die Resorptionsgeschwindigkeiten sind unterschiedlich (Resorptionsbeginn für Pseudohypericin nach 0,4 h; für Hypericin nach 1,9 h). Die Eliminationshalbwertszeiten lagen zwischen etwa 24 und 48 h für Hypericin und für Pseudohypericin zwischen 18 und 24 h.

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 KG unter Sonneneexposition 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. (ROOTS 1996).

Mit der empfohlenen Tagesdosis von 2 Hartkapseln Johanniskraut AL 2 werden max. 2,6 mg Gesamthypericin, ber. als Hypericin aufgenommen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Gelatine, Gereinigtes Wasser, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30, 60 und 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

41730.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. November 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Oktober 2006

10. Stand der Information

Januar 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig