

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Johanniskraut MADAUS 425 mg
Hartkapseln

Wirkstoff: Johanniskraut-Trockenextrakt

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel Johanniskraut MADAUS 425 mg enthält 425 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (3,5–6,0:1)

Auszugsmittel: Ethanol 60 % (m/m)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapsel mit grün opakem Oberteil und rot opakem Unterteil, gefüllt mit graubraunem Kompaktgranulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte vorübergehende depressive Störungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren nehmen zweimal täglich 1 Hartkapsel Johanniskraut MADAUS 425 mg. Die Einnahme sollte möglichst regelmäßig erfolgen. Eine Hartkapsel sollte morgens, die zweite Hartkapsel abends eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Hartkapseln sollen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Johanniskraut MADAUS 425 mg sollte im Allgemeinen mindestens 4 Wochen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Johanniskraut MADAUS 425 mg darf nicht eingenommen 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
 - Sirolimus
- Anti-HIV-Arzneimittel
 - Proteinase-Inhibitoren wie Indinavir
 - Non-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren wie Nevirapin
- Zytostatika wie
 - Imatinib
 - Irinotecan
 mit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern

- Antikoagulantien
 - Phenprocoumon
 - Warfarin
- Hormonelle Kontrazeptiva

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel, die wie Johanniskraut MADAUS 425 mg 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 unter Umständen toxische Konzentrationen erreicht, insbesondere bei Kombination mit anderen Antidepressiva vom Typ SRI oder SSRI (siehe Abschnitt 5.2).

Vor der Anwendung eines *Hypericum*-Präparates sind die Art der Interaktion und die Konsequenzen wie folgt zu bedenken:

- I Pharmakokinetisch-antagonistische Wechselwirkung mit verminderter Wirkung von
 - Theophyllin
 - Digoxin

Evtl. nach Maßgabe des klinischen Effektes höher dosieren

- Verapamil
- Simvastatin
- Midazolam

- II Pharmakodynamisch-synergistische Wechselwirkung mit Wirkungsverstärkung

- Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ wie
 - Paroxetin
 - Sertralin
 - Trazodon

Während der Anwendung von Johanniskraut MADAUS 425 mg soll eine intensive UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarien) vermieden werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Johanniskraut MADAUS 425 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Johanniskraut MADAUS 425 mg kann mit zahlreichen anderen Arzneistoffen in dem Sinne interagieren, dass es die Plasmakonzentration dieser Stoffe senkt und dadurch deren Wirksamkeit abschwächt (siehe Abschnitt 5.2). Zu diesen Stoffen gehören insbesondere die folgenden Arzneistoffe:

- Immunsuppressiva
 - Ciclosporin
 - Tacrolimus zur innerlichen Anwendung
 - Sirolimus
- Anti-HIV-Arzneimittel
 - Proteinase-Inhibitoren wie Indinavir
 - Non-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren wie Nevirapin

- Zytostatika wie
 - Imatinib
 - Irinotecan
 mit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern

- Antikoagulantien
 - Phenprocoumon
 - Warfarin

- Theophyllin
- Digoxin
- Verapamil
- Simvastatin
- Midazolam
- Hormonelle Kontrazeptiva

- Trizyklische Antidepressiva wie
 - Amitriptylin und
 - Nortriptylin

Johanniskraut MADAUS 425 mg interagiert mit anderen Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ und kann die Serotonin-Konzentration im ZNS so weit heraufsetzen, dass es dadurch unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Serotoninsyndrom kommt. Das sind insbesondere:

- Paroxetin
- Sertralin und
- Trazodon

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Johanniskraut MADAUS 425 mg darf wegen nicht ausreichender Untersuchungen in Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/10\,000$)
 Sehr selten ($< 1/10\,000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei der Einnahme von Johanniskraut MADAUS 425 mg 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.

Selten können unter der Medikation mit Johanniskraut MADAUS 425 mg allergische Reaktionen der Haut, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit oder Unruhe auftreten.

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 erheblicher Überdosen sollte die Haut wegen möglicher erhöhter Lichtempfindlichkeit für die Dauer von 1–2 Wochen vor Sonnenlicht und UV-Bestrahlung geschützt werden (Aufenthalt im Freien einschränken, Sonnenschutz durch bedeckende Kleidung und Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor, sog. „Sonnenblockern“). Die beschriebenen Nebenwirkungen können verstärkt auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzliche Antidepressiva
ATC-Code: N06AP01

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 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

Arzneimittel, die wie *Johanniskraut MADAUS 425 mg* Wirkstoffe aus Johanniskraut (*Hypericum*) enthalten, können mit anderen

Arzneistoffen vor allem auf zwei Arten in Wechselwirkung treten: Zum einen können Wirkstoffe aus *Hypericum*, welche selbst mit Hilfe des CYP3A4-Isoenzym in der Leber metabolisiert werden, die Aktivität dieses Enzyms steigern (induzieren), so dass es die Elimination anderer Arzneistoffe, die über den gleichen Weg abgebaut werden, beschleunigt und dadurch die Plasmakonzentration und die Wirksamkeit dieser anderen Stoffe herabsetzt. Zum zweiten können die Wirkstoffe aus *Hypericum* ebenso wie andere antidepressiv wirkende Arzneistoffe vom Typ der SRIs bzw. SSRIs die Konzentration des Serotonins in bestimmten Strukturen des Zentralnervensystems heraufsetzen, so dass dieser Neurotransmitter unter Umständen toxische Konzentrationen erreicht, insbesondere bei Kombination von *Hypericum*-haltigen mit anderen Antidepressiva.

Mit Johanniskraut MADAUS 425 mg wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen einzelner Bestandteile durchgeführt.

Für einen 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 zwischen 18 und 24 h für *Pseudohypericin*.

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 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 Johanniskrautextraktes durch gesunde Probanden beiderlei Geschlechts, entsprechend etwa 5,4 mg *Hypericin/Pseudohypericin*, über 15 Tage war die minimale Pigmentierungs-dosis am Ende dieses Zeitraums signifikant herabgesetzt; die UVA-Sensitivität war erhöht (ROOTS 1996).

Mit der empfohlenen Tagesdosis von 2 Hartkapseln Johanniskraut MADAUS 425 mg 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; Magnesium-

stearat; Gelatine; gereinigtes Wasser; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid, (E 172), Chlorophyllin-Kupfer-Komplex (E 141), Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses 3 Monate
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschließen.
Nicht über 25 °C lagern. Vor Feuchtigkeit schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen

Originalpackungen mit 20, 30, 60 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Madaus GmbH
51101 Köln

8. ZULASSUNGSNUMMER

40855.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.10.2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt