

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Laif® 900 Balance
900 mg Filmtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält folgenden Wirkstoff:
900 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (3–6:1), Auszugsmittel: Ethanol 80 % (V/V)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Laif 900 Balance ist ein pflanzliches Arzneimittel angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung leichter depressiver Episoden (Störungen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Menschen

1 mal täglich 1 Filmtablette nach dem Frühstück unzerkaut mit Flüssigkeit.

Kinder und Jugendliche

Laif 900 Balance soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

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

Dauer der Anwendung

Da sich die Wirkung des Arzneimittels in den ersten Tagen der Anwendung allmählich aufbaut, sollte Laif 900 Balance konsequent eingenommen werden. Die Anwendung über mindestens 2 Wochen ist empfehlenswert.

Die Dauer der Anwendung ist grundsätzlich nicht begrenzt. Tritt nach 4 bis 6 Wochen keine Besserung ein, sollte ein Arzt konsultiert werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Krankheiten oder Behandlungen, die eine Überempfindlichkeit der Haut gegenüber Licht zur Folge haben (z. B. kutane Porphyrie, PUVA).

Johanniskraut induziert die Aktivität von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und p-Glykoprotein und darf somit nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die einen der folgenden Arzneistoffe bzw. einen Arzneistoff aus einer der folgenden Stoffgruppen enthalten:

- Immunsuppressiva wie: Ciclosporin, Tacrolimus zur innerlichen Anwendung, Sirolimus;

- Antiretrovirale Arzneimittel wie: Protease-Inhibitoren wie Indinavir, Fosamprenavir, Amprenavir oder Nevirapin;
- Zytostatika wie: Imatinib, Irinotecan.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Anwendung eines Hypericum-Präparates sind die Art der Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und die Konsequenzen zu bedenken (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ sollten die Blutgerinnungswerte regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und gleichzeitig Laif 900 Balance 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 Laif 900 Balance abgesetzt werden.

Nach dem Absetzen normalisieren sich die veränderten Enzymaktivitäten innerhalb 1 Woche.

Während der Anwendung von Laif 900 Balance sollte eine intensive UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarium) vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Laif 900 Balance soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

Laif 900 Balance 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

Johanniskraut induziert die Aktivität von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und p-Glykoprotein.

Hiervon sind die bereits unter 4.3 aufgeführten kontraindizierten Arzneistoffe betroffen. Somit ist die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, Tacrolimus zur innerlichen Anwendung, Sirolimus, Indinavir, Amprenavir, Fosamprenavir und anderen Proteasehemmern, Nevirapin, Imatinib, Irinotecan kontraindiziert.

I. Pharmakokinetisch antagonistische Wechselwirkung mit verminderter Wirkung

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneistoffen, deren Metabolismus durch CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 oder p-Glykoprotein beeinflusst wird (z. B. hormonelle Kontrazeptiva, Warfarin, Phenprocoumon, Rivaroxaban, trizykli-

sche Antidepressiva wie Amitriptylin, Fexofenadin, Benzodiazepine, Methadon, Simvastatin, Digoxin, Ivabradin, Verapamil, Finasterid, Omeprazol, Sorafenib, Larotrectinib), weil eine Verringerung der Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe möglich ist.

II. Pharmakodynamisch-synergistische Wechselwirkung mit Wirkungsverstärkung

Laif 900 Balance kann die Serotoninkonzentration im ZNS heraufsetzen und damit serotonerge Effekte (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit) verstärken, wenn Laif 900 Balance mit den folgenden Arzneistoffen kombiniert wird (siehe Abschnitt 5.1):

Andere Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ (wie Paroxetin, Sertralin), sowie Buspiron (Anxiolytikum) und Triptane (Migränemittel).

Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung von Laif 900 Balance nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Laif 900 Balance bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Laif 900 Balance während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile aus den arzneilich wirksamen Bestandteilen oder ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. Laif 900 Balance soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Untersuchungen zur Beeinflussung der Fertilität vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Es können allergische Hautreaktionen, Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit oder Unruhe auftreten. Es kann – vor allem bei hellhäutigen Personen – durch erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber intensiver UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarium) zu Missempfindungen (Kribbeln, Schmerz- und Kälteempfindlichkeit, Brennen) und Rötung der bestrahlten Hautareale kommen (Photosensibilisierung). Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Unter Umständen kann sich der Urin intensiver gelb färben. Dies ist auf den natürlichen

Farbstoff Riboflavin (Vitamin B₂) der Tablettenhülle zurückzuführen und somit unbedenklich.

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

Bei einem Patienten wurde nach Einnahme von täglich 4,5 g Johanniskraut-Trockenextrakt über einen Zeitraum von 2 Wochen und einer zusätzlichen Einnahme von 15 g Trockenextrakt kurz vor Krankenhauseinweisung über Krampfanfälle und Verwirrtheit berichtet.

Nach Einnahme massiver Überdosen sollte die Haut wegen möglicher erhöhter Lichtempfindlichkeit für die Dauer von 1 bis 2 Wochen vor Sonnenlicht und anderen UV-Lichtquellen geschützt werden. Aufgrund von Überdosierungen können die unter 4.8 „Nebenwirkungen“ beschriebenen Symptome verstärkt auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzliche Antidepressiva, ATC-Code: N06AX25.

Für Gesamtextrakte als auch für Bestandteile aus Johanniskraut (Naphthodianthron (Hypericine), Phloroglucinole (Hyperforine) und Flavonoide) wurde eine Reihe von Mechanismen experimentell belegt, die als Erklärung der antidepressiven Wirkung herangezogen werden können. Für einige dieser Bestandteile konnte auch nachgewiesen werden, dass sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden und somit direkt zentral wirken können. Es ist davon auszugehen, dass die Wirkung auf dem Zusammenspiel der verschiedenen Komponenten beruht und der Gesamt-Extrakt als der eigentliche Wirkstoff anzusehen ist.

Durch *in vitro*-Untersuchungen wurden für Johanniskraut-Extrakte u. a. die Hemmung der synaptosomalen Serotonin-, Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme sowie adaptive Veränderungen auf Rezeptorebene (wie z. B. Downregulation der subsynaptischen β -adrenergen Rezeptoren) belegt.

In vivo wurde in verschiedenen Tiermodellen, die für die Untersuchung antidepressiver Wirkung einer Substanz eingesetzt werden (z. B. forced swimming- oder Porsolt-Test, learned helplessness-Modelle), eine den synthetischen Antidepressiva vergleichbare Verhaltensänderung beobachtet.

Darüber hinaus konnten in einem Tiermodell für chronischen Stress neurohormonale und neuroimmunologische Effekte gezeigt werden. Die Untersuchungen belegen u. a., dass die Applikation von Hypericum-Extrakten die

sogenannte HPA-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis), die auch in der Depression eine entscheidende Rolle spielt, positiv beeinflusst, indem u. a. die Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und Corticosteroiden reduziert wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mit dem in Laif 900 Balance enthaltenen Johanniskrautextrakt STW3-VI wurden pharmakokinetische Untersuchungen an gesunden Probanden hinsichtlich der Inhaltsstoffe Hypericin, Pseudohypericin and Hyperforin durchgeführt.

Hypericin und Pseudohypericin: Nach oraler Verabreichung von STW3-VI (1 × 1 Filmtablette, 900 mg Trockenextrakt) wurde nach 7,9 ± 1,3 Stunden der maximale Plasmaspiegel (3,8 ± 1,4 ng / ml) an Hypericin gemessen. Nach 2,7 ± 0,7 Stunden wurde eine maximale Konzentration (10,2 ± 3,9 ng/ml) an Pseudohypericin erreicht. Die Halbwertszeit betrug bei Hypericin 18,7 ± 4,8 Stunden und bei Pseudohypericin 17,2 ± 8,4 Stunden.

Hyperforin: Nach oraler Verabreichung von STW3-VI (1 × 1 Filmtablette, 900 mg Trockenextrakt) wurde nach 4,5 ± 1,2 Stunden ein maximaler Plasmaspiegel (122 ± 45,5 ng / ml) erreicht. Die gemessene Halbwertszeit betrug 17,5 ± 4,5 Stunden.

Bei täglicher Gabe von STW3-VI (1 × 1 Filmtablette, 900 mg Trockenextrakt) über 14 Tage wurde ein konstanter Plasmaspiegel (steady state) erreicht. Eine Akkumulation der Bestandteile im Organismus wurde nicht festgestellt.

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

Hyperforin (*ein Wirkstoff aus Hypericum*) induziert Dosis-abhängig die Aktivität der metabolischen Enzyme CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein über die Aktivierung der Pregnan-X- Rezeptor (PXR)-Systeme. Daher kann die Eliminierung anderer Arzneistoffe, die über diese Wege metabolisiert werden, beschleunigt und so deren Plasmakonzentrationen herabgesetzt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten sind unvollständig. Aufgrund der langjährigen medizinischen Anwendung liegt eine genügend nachgewiesene Anwendungssicherheit beim Menschen vor. Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung von alkoholischen Johanniskrautextrakten zeigten keine Anzeichen toxischer Wirkungen. Die schwachen positiven Ergebnisse eines ethanollen Auszugs im AMES-Test (Salmonella typhimurium TA 98 und TA 100 mit und ohne metabolische Aktivierung) konnten Quercetin zugeordnet werden und sind irrelevant für die menschliche Sicherheit. Auch in weiteren *in-vitro* und *in-vivo* Testsystemen konnten keine Anzeichen von Mutagenität festgestellt werden. Die Tests zur Reproduktionstoxizität alkoholischer Johanniskrautextrakte erbrachten keine eindeutigen Ergebnisse.

Untersuchungen an Tieren in Bezug auf Reproduktionstoxikologie und Karzinogenität liegen für den vorliegenden Wirkstoff nicht vor.

Nach Verabreichung von 1800 mg/Tag eines anderen Johanniskrautextrakts über einen Zeitraum von 15 Tagen erhöhte sich bei gesunden Probanden die Empfindlichkeit der Haut gegenüber der UVA-Strahlung und es verringerte sich die Dosis, die zur Pigmentierung führte. In der empfohlenen Dosierung wurden keine Zeichen von Phototoxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose (Substitutionsgrad: 3,4–4,1), Hypromellose, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], mikrokristalline Cellulose, mittelkettige Triglyceride, Riboflavin, Stearinsäure, Talkum, Titandioxid (E 171), vorverkleisterte Stärke (Mais).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Laminierte OPA-Alu-PVC/Alu Blisterpackungen

Originalpackung mit	20 Filmtabletten
Originalpackung mit	60 Filmtabletten
Originalpackung mit	100 Filmtabletten
Anstaltspackung mit	500 Filmtabletten
(5 Packungen je 100 Filmtabletten)	

Gelbe, längliche Filmtablette

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
Kaiser-Wilhelm-Allee 70
51373 Leverkusen
Deutschland
Telefon: (0214) 30 51 348
Telefax: (0214) 30 51 603
E-Mail-Adresse:
medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

87772.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. August 2016
Datum der Verlängerung der Zulassung:
20. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

01.2022

11. VERKAUFSSTATUS

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt