

Klein**Hyperforat® 250 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Hyperforat® 250 mg, Filmtabletten zum Einnehmen
Wirkstoff: Trockenextrakt aus Johanniskraut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Pflanzliches Arzneimittel bei depressiven Verstimmungen. Leichte, vorübergehende depressive Störungen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren nehmen 2–3 mal täglich 1 Filmtablette Hyperforat® 250 mg ein.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme sollte möglichst regelmäßig zu den gleichen Zeiten erfolgen.

In der Gebrauchsinformation werden die Patienten auf folgendes hingewiesen: Erfahrungsgemäß ist eine Einnahmedauer von 4–6 Wochen bis zur deutlichen Besserung der Symptome erforderlich; wenn jedoch die Krankheitssymptome länger als 4 Wochen bestehen bleiben oder sich trotz vorschriftsmäßiger Dosierung verstärken, sollte erneut ein Arzt aufgesucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anzuwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, bei bekannter Lichtüberempfindlichkeit der Haut sowie bei schweren depressiven Episoden.

Hyperforat® 250 mg 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. Antikoagulanzen
 - Warfarin

Hyperforat® 250 mg darf wegen nicht ausreichend vorliegender Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit und bei

Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel, die wie Hyperforat® 250 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 u. U. toxische Konzentrationen erreicht, insbesondere bei Kombination mit anderen Antidepressiva vom Typ SRI oder SSRI (s. auch Abschnitt 4.5.).

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
 - Amitriptylin
 - 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 Hyperforat® 250 mg 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 Hyperforat® 250 mg 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 Hyperforat® 250 mg abgesetzt werden. Nach dem Absetzen normalisieren sich die veränderten Enzymaktivitäten innerhalb 1 Woche.

Während der Anwendung von Hyperforat® 250 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 Hyperforat® 250 mg nicht einnehmen.

Kinder

Zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern liegen keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor. Es darf deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

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. Hyperforat® 250 mg kann darüber hinaus mit zahlreichen anderen Arzneistoffen 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

Hyperforat® 250 mg kann die Serotoninkonzentration im ZNS heraufsetzen und damit serotonerge Effekte (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit) verstärken, wenn Hyperforat® 250 mg mit den folgenden Arzneistoffen kombiniert wird (s. 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

Hyperforat® 250 mg Filmtabletten dürfen wegen nicht ausreichend vorliegender Untersuchungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine ausreichenden Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von Hyperforat® 250 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. Außerdem können unter der Medikation mit

Hyperforat® 250 mg 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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Einnahme erheblicher Überdosen sollte die Haut wegen möglicher erhöhter Lichtempfindlichkeit für die Dauer von 1–2 Wochen vor Sonnenlicht und UV-Strahlung 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: N06AP

Wirkstoffe aus *Hypericum* inhibieren die synaptosomale Aufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Für wässrig-alkoholische Auszüge aus Johanniskraut liegen die Ergebnisse klinischer Prüfungen wie auch ärztliche Erfahrungsberichte vor, die für eine antidepressive Wirkung sprechen. Der zugrundeliegende 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.

Aufgrund experimenteller Untersuchungen werden weitere Wirkmechanismen diskutiert; dabei vor allem die Hemmung der synaptosomalen Serotonin-, Noradrenalin-, Dopamin- und GABA-Wiederaufnahme, adaptive Veränderungen auf Rezeptorebene, neurohormonale und neuroimmunologische Wirkungen.

Tierexperimentell führten Johanniskrautzubereitungen zu einer Antagonisierung der Re-

serpin-induzierten Hypothermie, zur Beeinflussung der Narkosedauer und zur Verkürzung der Immobilitätsphase im Porsolt-Test.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

Mit Hyperforat® 250 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:

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 12 und 24 h.

Arzneimittel, die wie Hyperforat® 250 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. SSRI die Konzentration des Serotonins in bestimmten Strukturen des Zentralnervensystems heraufsetzen, so dass dieser Neurotransmitter u. U. toxische Konzentrationen erreicht, insbesondere bei Kombination von *Hypericum*-haltigen mit anderen Antidepressiva.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phototoxische Reaktionen nach der Aufnahme größerer Mengen von Johanniskraut sind von Weidentieren, 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 Johanniskrautextrakts durch gesunde Probanden beiderlei Geschlechts,

entsprechend etwa 5,4 mg Hypericin/ Pseudohypericin, über 15 Tage war die minimale Pigmentierungsdosis am Ende dieses Zeitraumes signifikant herabgesetzt; die UVA-Sensitivität war erhöht.

Mit der empfohlenen Tagesdosis von höchstens 3 Filmtabletten Hyperforat® 250 mg werden max. 2,7 mg Gesamthypericin, ber. als Hypericin, aufgenommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Montanglycolwachs, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Cellulosepulver, Stearinsäure, Basisches Methylmethacrylat-Copolymer, Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid E 171.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hyperforat® 250 mg sind weiße Filmtabletten.

Packung mit 30 Filmtabletten
Packung mit 60 Filmtabletten
Packung mit 100 Filmtabletten
Unverkäufliches Muster mit 30 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG
Steinenfeld 3
77736 Zell a.H.
Telefon: + 49 (0) 7835 – 63 55 0
Fax: + 49 (0) 7835 – 634 685

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

40750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02.03.1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04.01.2008

10. STAND DER INFORMATION

07.2021

10. VERKAUFSANGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Klein

Hyperforat[®] 250 mg

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt