

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 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)

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 systemischen Anwendung
 - Sirolimus
 - Everolimus
- Anti-HIV-Arzneimittel
 - Proteinase-Inhibitoren wie Indinavir, Fosamprenavir
 - Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) wie Nevirapin
 - Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Zytostatika, die durch CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 metabolisiert oder durch P-Glykoprotein transportiert werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) wie
 - Imatinib
 - Irinotecanmit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern.
- Antikoagulantien vom Cumarin-Typ wie
 - 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).

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Johanniskraut MADAUS mit serotonergen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.5). Sehr selten kann das potentiell lebensbedrohende Serotoninsyndrom mit autonomen Funktionsstörungen (z. B. Schweißaus-

brüche, Tachykardie, Durchfall, Fieber), mentalen Veränderungen (z. B. Unruhe, Desorientierung) und motorischen Veränderungen (z. B. Tremor, Myoklonien) auftreten.

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.

Kinder und Jugendliche

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

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

Johanniskraut MADAUS 425 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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:

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wie Nevirapin
- Theophyllin
- Verapamil

Johanniskraut-Präparate induzieren die Aktivität von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein. Die gleichzeitige Anwendung mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus zur systemischen Anwendung, Fosamprenavir, Indinavir und anderen Proteaseinhibitoren, nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Irinotecan, Imatinib und anderen Zytostatika (mit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern), die über CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 metabolisiert oder über P-Glykoprotein transportiert werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln geboten, deren Metabolismus durch CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder P-Glykoprotein beeinflusst wird (z. B. Amitriptylin, Fexofenadin, Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Methadon, Simvastatin, Digoxin, Finasterid), da eine Verringerung der Plasmakonzentrationen möglich ist.

Die Verringerung der Plasmakonzentrationen hormoneller Kontrazeptiva kann zu verstärkten Zwischenblutungen und einer verminderten Sicherheit der Empfängnisverhütung führen. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Vor geplanten chirurgischen Eingriffen sollten mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die während der Allgemein- und Regionalanästhesie angewendet werden, identifiziert werden. Gegebenenfalls sollte das pflanzliche Arzneimittel abgesetzt werden.

Die erhöhte Enzymaktivität kehrt innerhalb einer Woche nach Absetzen der Behandlung auf den Normalwert zurück.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Johanniskraut-Trockenextrakt kann in Kombination mit Antidepressiva wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Sertralin, Paroxetin, Trazodon), Triptanen oder Buspiron zu serotonergen Effekten beitragen (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten können in Kombination mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder anderen serotonergen Wirkstoffen unerwünschte Wirkungen (Serotoninsyndrom) mit autonomen Funktionsstörungen (wie Schwitzen, Tachykardie, Durchfall, Fieber), mentalen Veränderungen (wie Agitiertheit, Desorientierung) und motorischen Veränderungen (wie Tremor oder Myoklonien) auftreten.

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

In der Gebrauchsinformation werden Patienten darauf hingewiesen, dass sie vor der Einnahme von Johanniskraut MADAUS 425 mg einen Arzt oder Apotheker konsultieren sollen, wenn sie andere verschreibungspflichtige Arzneimittel einnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien haben Anzeichen einer Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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 $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Hellhäutige Personen können mit Dysästhesie (z. B. Kribbeln, Kälteempfindlichkeit oder Schmerzen, Brennen) und verstärkten sonnenbrandähnlichen Symptomen bei intensiver Sonnenstrahlung reagieren.

Allergische Reaktionen der Haut, gastrointestinale Beschwerden (wie Übelkeit, Bauchschmerzen und Durchfall), Müdigkeit oder Unruhe können auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Wenn andere, oben nicht aufgeführte Nebenwirkungen auftreten, sollte ein Arzt oder Apotheker konsultiert werden.

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

Nach der Einnahme von bis zu 4,5 g Trockenextrakt pro Tag über 2 Wochen und zusätzlich 15 g Trockenextrakt kurz vor der Krankenhausweisung wurden Krampfanfälle und Verwirrheitszustände berichtet.

Bei Einnahme erheblicher Überdosen sollte die Haut wegen möglicher erhöhter Lichtempfindlichkeit für die Dauer von 1-2 Wochen vor Sonnenlicht und anderen UV-Lichtquellen 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

Studien zur akuten Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten keine Anzeichen toxischer Effekte. Die schwach positiven Ergebnisse eines ethanolischen Extrakts im AMES-Test (Salmonella typhimurium TA 98 und TA 100, mit und ohne metabolische Aktivierung) konnten Quercetin zugeordnet werden und sind für die Sicherheit des Menschen irrelevant. In weiteren In-vitro- und In-vivo-Testsystemen konnten keine Anzeichen von Mutagenität festgestellt werden. Mehrere Studien an Extrakten und isolierten Verbindungen aus Hypericum perforatum berichten von In-vitro- und In-vivo-Effekten, die die Entwicklung von Föten behandelter Mütter beeinträchtigen könnten. Tests zum karzinogenen Potenzial wurden nicht veröffentlicht.

Phototoxizität

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.

Nach oraler Gabe 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 Pigmentierungsdosis 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. In der empfohlenen Dosierung wurden keine Anzeichen von Phototoxizität berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
hochdisperses Siliciumdioxid

Lactose-Monohydrat
Cellulosepulver
Talkum
Magnesiumstearat
Gelatine
gereinigtes Wasser
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid, (E172)
Chlorophyllin-Kupfer-Komplex (E141)
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 Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

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

Viatris 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

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig