

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Jarsin® 750 mg, Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält:

Wirkstoff:

750 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (3 – 6 : 1), Auszugsmittel: Methanol 80 % (V/V)

Sonstige Bestandteile: u. a. Lactose-Monohydrat und Sojabohnenmehl, entfettet, mit Alkali extrahiert.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Oblonge, gelbe Filmtabletten mit einer beidseitigen Bruchrille.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte vorübergehende depressive Störungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 2-mal täglich ½ Filmtablette ein.

Die Filmtabletten sind zum Teilen in gleiche Hälften mit einer Bruchrille versehen. Die Filmtabletten werden an der Bruchrille durchgebrochen und sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die beiden Bruchstücke sollen innerhalb eines Tages eingenommen und nach der Teilung nicht gelagert werden.

Erfahrungsgemäß ist eine Einnahmedauer von 4 bis 6 Wochen bis zur deutlichen Besserung der Symptome erforderlich; wenn jedoch die Krankheitssymptome länger als 4 Wochen bestehen bleiben oder sich trotz vorschriftsmäßiger Einnahme noch verstärken, sollte erneut ein Arzt aufgesucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Jarsin® 750 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:

- 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

- Antikoagulanzen wie
 - Phenprocoumon
 - Warfarin
- Hormonelle Kontrazeptiva
- Andere Antidepressiva

Außerdem darf Jarsin® 750 mg nicht angewendet werden

- bei bekannter Lichtüberempfindlichkeit der Haut
- schweren vorübergehenden depressiven Störungen
- bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Johanniskraut, Soja, Erdnuss oder einem der sonstigen Bestandteile

Jarsin® 750 mg darf wegen nicht ausreichender Untersuchungen in Schwangerschaft und Stillzeit und bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Bisher liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Jarsin® 750 mg in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Hypericin, einer der in Jarsin® 750 mg enthaltenen Wirkstoffe, geht bei Ratten in die Milch über und kann dort höhere Konzentrationen erreichen als im mütterlichen Blut.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel, die wie Jarsin® 750 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 5). 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
 - Ivabradin
- 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 Jarsin® 750 mg soll eine intensive UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarien) vermieden werden.

Gebärfähige Frauen, die keine Verhütungsmaßnahmen treffen, werden in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, vor Einnahme Rücksprache mit ihrem Arzt zu nehmen (s. dazu auch 4.6 und 5.3).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Jarsin® 750 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Jarsin® 750 mg kann mit zahlreichen anderen Arzneistoffen in dem Sinne interagieren, dass es die Plasmakonzentration dieser Stoffe senkt und dadurch deren Wirksamkeit abschwächt (s. Abschnitt 5). 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

- Antikoagulanzen
 - Phenprocoumon
 - Warfarin
- Theophyllin
- Digoxin
- Verapamil
- Ivabradin
- Simvastatin
- Midazolam
- Hormonelle Kontrazeptiva, außerdem
- Trizyklische Antidepressiva wie
 - Amitriptylin und
 - Nortriptylin

In der Gebrauchsinformation erhält der Patient folgenden Hinweis:

Es ist nicht ausgeschlossen, dass Johanniskraut-haltige Arzneimittel auch die Verstoffwechslung weiterer Arzneimittel beeinflussen. Daraus kann sich für die betroffenen Arzneimittel eine verminderte und/oder verkürzte Wirkung ergeben. Bitte informieren Sie deshalb Ihren Arzt, falls Sie andere Arzneimittel einnehmen oder bis vor Kurzem eingenommen haben!

Jarsin® 750 mg interagiert mit anderen Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ und kann die Serotoninkonzentration im ZNS so weit heraufsetzen, dass es dadurch u. U. 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

Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf Jarsin® 750 mg während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Tierversuche haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, jedoch könnten in Einzelfällen beim Menschen Plasmaspiegel für Hypericin erreicht werden, die im Tierversuch mit embryo- oder fetotoxischen Effekten assoziiert waren.

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 (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Bei der Anwendung von Jarsin® 750 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 Jarsin® 750 mg vermehrt allergische Exantheme, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Unruhe, Parästhesien und Erhöhungen der Leberwerte auftreten.

Sojabohnenmehl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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-Zubereitungen beim Menschen ist bisher nicht berichtet worden. Bei Einnahmen massiver Überdosen sollten die betroffenen Patienten umgehend für die Dauer von 1 bis 2 Wochen vor Sonnenlicht und vor sonstiger 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 werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzliche Antidepressiva

ATC-Code: N06AP01

Der Johanniskraut-Extrakt LI 160 hemmt in typischen Präparationen aus Ratten- und Mäusehirnen die synaptosomale Aufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Darüber hinaus wurde eine „Down-Regulation“ von zentralen Serotonin- und noradrenergen Beta-Rezeptoren nachgewiesen. Der Johanniskraut-Extrakt wurde außerdem in verschiedenen Verhaltensmodellen mit Ratten und Mäusen geprüft, wobei sich typische Effekte im Sinne des Reserpin-Antagonismus, der Verkürzung der Narkosedauer und der Immobilitätszeit nach Porsolt ergaben. Aufgrund der bisher vorliegenden pharmakologischen Daten ist der Johanniskraut-Extrakt LI 160 als „atypisches Antidepressivum“ einzuordnen. Der Wirkmechanismus könnte insbesondere durch die zentrale Wiederaufnahmehemmung von Neurotransmittern und durch die „Down-Regulation“ der noradrenergen Beta- und der Serotonin-Rezeptoren geprägt sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Arzneimittel, die wie Jarsin® 750 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.

Wegen der komplexen Zusammensetzung des Wirkstoffes LI 160 im Sinne eines pflanzlichen Gesamtextraktes sind pharmakokinetische Untersuchungen nur mit den Leitsubstanzen des Extraktes möglich. Als solche gilt Hypericin aus der Stoffgruppe der Dianthrone.

Orale Verabreichung von 300 bzw. 900 mg LI 160 resultierte bei gesunden männlichen Probanden in mittleren maximalen Hypericinplasmakonzentrationen (C_{max}) von 1,3 bzw. 7,2 ng/ml. Die Resorption von Hypericin trat mit einer Verzögerung von ca. 2 Stunden ein, die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug im Mittel 24 Stunden.

Unter einer vierzehntägigen Dauermedikation mit 3 × 300 mg LI 160/Tag wurden bei einer C_{max} von 8,8 ng/ml Steady-state-Konzentrationen für Hypericin nach 6–7 Tagen erreicht. Bezogen auf die systemische Verfügbarkeit betrug das Verteilungsvolumen für Hypericin im Mittel 162 Liter bei einer Clearance von 68,2 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Der Extrakt LI 160 erwies sich nach einmaliger oraler bzw. intraperitonealer Verabreichung als gering toxisch.

Angaben zur akuten Toxizität sind in nachfolgender Tabelle dargestellt:

Spezies	Applikationsart	LD ₅₀ (mg/kg KG)
Maus	oral	≥ 5000
Ratte	oral	≥ 5000
Maus	intraperitoneal	1780
Ratte	intraperitoneal	1000

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität am Hund über 26 Wochen führten zu keinen substanzbedingten Änderungen.

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen an Ratte und Kaninchen haben bei Dosierungen bis in den maternal-toxischen Bereich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben. Embryo- und fetotoxische Befunde (Wachstumsretardierung, morphologische Variationen) waren mit maternalen Plasmaspiegeln (*Hypericin*) von mehr als 10 ng/ml assoziiert.

In einer Fertilitätsstudie an der Ratte fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Beeinflussung der Fertilität.

Bei der Ratte akkumuliert *Hypericin* in der Muttermilch und kann ein Mehrfaches der maternalen Plasmakonzentration erreichen.

Obwohl die mit der Milch aufgenommene Wirkstoffmenge aufgrund des breiten Sicherheitsabstandes für das Kind keine Gefahr darstellen dürfte, muss darauf hingewiesen werden, dass für die Stillzeit keine Erfahrungen vorliegen.

Mutagenität

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen der *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsstudien kann für den Menschen ein mutagenes Potenzial für Jarsin® 750 mg ausgeschlossen werden.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorverzeugendes Potenzial von Johanniskraut führten zu keinen substanzbedingten Änderungen.

Phototoxizität

Es ist bekannt, dass Johanniskraut, wenn es von Weidetieren in größeren Mengen verzehrt wird, ausgeprägte phototoxische Eigenschaften besitzt. Die phototoxische Dosis liegt bei Kälbern um den Faktor 30 über der therapeutischen Tagesdosis beim Menschen.

Nach einmaliger Einnahme von 900, 1800 bzw. 3600 mg LI 160 (gesunde männliche Probanden; n = 13) wurden keine signifikanten Veränderungen der Empfindlichkeit

gegenüber UV-Licht festgestellt. Dagegen war bei Einnahme von 1800 mg des Johanniskrautextrakts LI 160 durch gesunde Probanden beiderlei Geschlechts (n = 50) über 15 Tage, entsprechend einer täglichen Dosis von etwa 5,1 mg Hypericin und Pseudohypericin, die minimale Pigmentierdosis am Ende dieses Zeitraums signifikant um ca. 20 % herabgesetzt; die UVA-Sensitivität war erhöht. Bei lichtempfindlichen Probanden traten nach 15 Tagen signifikant häufiger gegenüber dem 1. Tag Erythemreaktionen nach der Bestrahlung auf.

Mit der empfohlenen Tagesdosis von $2 \times \frac{1}{2}$ Jarsin® 750 mg werden max. 2,1 mg Gesamthypericin, berechnet als Hypericin, aufgenommen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sojabohnenmehl, entfettet, mit Alkali extrahiert, mikrokristalline Cellulose, langkettige Partialglyceride, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Stearinsäure (Ph. Eur.), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Vanillin

Das Arzneimittel enthält weniger als 0,03 BE je Filmtablette.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC /PVDC-Aluminiumblister.

Packungsgrößen:
30 Filmtabletten
60 Filmtabletten
90 Filmtabletten

Klinikpackung mit 900 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Cassella-med GmbH & Co. KG
Gereonsmühlengasse 1
50670 Köln
Telefon: 0800/1652-200
Telefax: 0800/1652-700
E-Mail: dialog@cassella-med.eu

8. Zulassungsnummer

Zul.-Nr.: 63848.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

23. Dezember 2009

10. Stand der Information

Februar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt