

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
--

Bekanntmachung

über die Registrierung, Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln

**Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II
hier: Johanniskraut (Hypericum)-haltige Humanarzneimittel
zur innerlichen Anwendung**

vom 10. Oktober 2005

- Bezug :**
- 1. Anhörungsschreiben der Stufe II vom 24.03.2000**
 - 2. Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer durch die Verbände der pharmazeutischen Industrie**

Bescheid

Die Zulassungen der oben genannten Arzneimittel, bei denen dann, wenn die maximale in der Fach- und Gebrauchsinformation angegebene Dosierung angewendet wird, mehr aus Hypericum perforatum gewonnene Substanzen pro Tag in den Körper gelangen als es einer Menge von 0,2g Droge bzw. Drogenäquivalent entspricht, oder bei denen die Endkonzentration höher ist, als es einer homöopathischen Verdünnung von D1 entspricht, werden hiermit geändert. Folgende Ergänzungen sind in die Produktinformationen aufzunehmen:

Fachinformation

(Es wird empfohlen, die Fachinformation insgesamt entsprechend der SPC-Guideline des CPMP vom Dezember 1999 [CPMP/1697/98] zu gestalten.)

Abschnitt Gegenanzeigen

„[Arzneimittelname] 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*
 - *Phenprocoumon*

- Warfarin
- *Hormonelle Kontrazeptiva*

Außerdem darf [Arzneimittelname] nicht angewendet werden

- *bei bekannter Allergie gegen einen seiner Bestandteile*
- *bei bekannter Lichtüberempfindlichkeit der Haut.* “

Abschnitt ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch‘

„Arzneimittel, die wie [Arzneimittelname] 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 5.2).

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.*“

Abschnitt ‚Wechselwirkungen mit anderen Mitteln‘

„[Arzneimittelname] kann 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 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
- Simvastatin
- Midazolam
- Hormonelle Kontrazeptiva, außerdem
- Trizyklische Antidepressiva wie
 - Amitriptylin und
 - Nortriptylin.

[Arzneimittelname] 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‘).“

Abschnitt ‚Nebenwirkungen‘

„Bei der Anwendung von [Arzneimittelname] 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 [Arzneimittelname] vermehrt allergische Exantheme, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit oder Unruhe auftreten“.

Abschnitt ‚Pharmakokinetik‘ (Abschnitt 5.2)

In diesem Abschnitt der Fachinformation sind die pharmakokinetischen Interaktionen, einschließlich des angenommenen Mechanismus des Antagonismus bzw. Synergismus folgendermaßen darzustellen:

„Arzneimittel, die wie [Arzneimittelname] 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-Isoenzyms 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 u. U. toxische Konzentrationen erreicht, insbesondere bei Kombination von Hypericum-haltigen mit anderen Antidepressiva.“

Gebrauchsinformation

Abschnitt Gegenanzeigen

„Wenden Sie [Arzneimittelname] nicht an, wenn Sie gleichzeitig auch mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, welches einen der folgenden Arzneistoffe bzw. einen Arzneistoff aus einer der folgenden Stoffgruppen enthält:

- Arzneimittel zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen gegenüber Transplantaten

- Ciclosporin
- Tacrolimus zur innerlichen Anwendung
- Sirolimus
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen oder AIDS
 - Proteinase-Hemmer wie Indinavir
 - Non-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Hemmer wie Nevirapin
- Zytostatika wie
 - Imatinib
 - Irinotecan
 mit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern
- Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung
 - Phenprocoumon
 - Warfarin
- Midazolam
- Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel
- Außerdem darf [Arzneimittelname] nicht angewendet werden
 - bei bekannter Allergie gegen einen seiner Bestandteile
 - bei bekannter Lichtüberempfindlichkeit der Haut. "

Abschnitt ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch‘

„Arzneimittel, die wie [Arzneimittelname] Bestandteile aus Johanniskraut (*Hypericum*) enthalten, können mit anderen Arzneistoffen in Wechselwirkung treten: Wirkstoffe aus *Hypericum* können die Ausscheidung anderer Arzneistoffe beschleunigen und dadurch die Wirksamkeit dieser anderen Stoffe herabsetzen. Wirkstoffe aus *Hypericum* können aber auch die Konzentration eines sog. ‚Botenstoffes‘ (des Serotonins) im Gehirn heraufsetzen, so dass dieser Stoff u. U. gefährliche Wirkungen entfalten kann, insbesondere bei Kombination mit anderen gegen Depression wirkenden Medikamenten. Sie sollten, falls Sie bereits [Arzneimittelname] anwenden, hierüber Ihren Arzt informieren, wenn er Ihnen ein weiteres Medikament verordnet oder wenn Sie selbst ein in der Apotheke erhältliches verschreibungsfreies anderes Arzneimittel zusätzlich einnehmen wollen. In diesen Fällen ist zu erwägen, die Behandlung mit [Arzneimittelname] zu beenden.

Sofern eine gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] mit anderen Arzneimitteln für erforderlich gehalten wird, muss Ihr Arzt die möglichen Wechselwirkungen bedenken:

Wirkungsverminderung von

- Theophyllin
- Digoxin
- Verapamil
- Simvastatin
- Midazolam

Wirkungsverstärkung von andersartigen Mitteln gegen Depression wie

- Paroxetin
- Sertralin
- Trazodon. "

Eine gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung wegen des möglichen Auftretens eines Serotoninsyndroms mit Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit oder Verwirrtheit erfolgen.“

Abschnitt ‚Wechselwirkungen mit anderen Mitteln‘

„[Arzneimittelname] kann mit zahlreichen anderen Arzneistoffen in dem Sinne in Wechselwirkung

treten, dass die Konzentration dieser Stoffe im Blut gesenkt wird und dadurch ihre Wirksamkeit abgeschwächt ist. Zu diesen Stoffen gehören folgende Arzneistoffe:

- Arzneimittel zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen gegenüber Transplantaten
 - Ciclosporin
 - Tacrolimus zur innerlichen Anwendung
 - Sirolimus
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen oder AIDS - Proteinase-Hemmer wie
 - Indinavir
- Non-Nucleosid Reverse-Transcriptase-Hemmer wie
 - Nevirapin
- Zytostatika wie
 - Imatinib
 - Irinotecanmit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern
- Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung
 - Phenprocoumon
 - Warfarin
- Theophyllin
- Digoxin
- Verapamil
- Simvastatin
- Midazolam
- Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel und
- andersartige Mittel gegen Depression wie
 - Amitriptylin und
 - Nortriptylin.

[Arzneimittelname] kann mit anderen Arzneimitteln zur Depressionsbehandlung die Konzentration von Serotonin im Gehirn so weit heraufsetzen, dass es dadurch u. U. zu einem lebensbedrohlichen sog. Serotoninsyndrom kommt. Dabei handelt es sich insbesondere um folgende Arzneistoffe:

- Paroxetin
- Sertralin und
- Trazodon.

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

Abschnitt ‚Nebenwirkungen‘

„Bei der Anwendung von [Arzneimittelname] kann es vor allem bei hellhäutigen Personen durch erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber UV-Licht (Photosensibilisierung) zu sonnenbrandähnlichen Reaktionen der Hautpartien kommen, die starker Bestrahlung (Sonne, Solarium) ausgesetzt sind., Außerdem können unter der Medikation mit [Arzneimittelname] vermehrt allergische Hautausschläge, Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit oder Unruhe auftreten.“

Alle Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen, die diesen Aussagen widersprechen, sind zu streichen.

Fristen

Die Änderung der Texte ist innerhalb einer Frist von 6 Monaten nach Bekanntgabe dieses Bescheides von denjenigen pharmazeutischen Unternehmen umzusetzen, die bereits

Textänderungen entsprechend dem Anhörungsschreiben des BfArM von 23.4.2000 oder entsprechend der gemeinsamen Stellungnahme der Verbände der pharmazeutischen Industrie (BAH, BPI und VFA) vom 11.5.2000 angezeigt haben. Alle anderen pharmazeutischen Unternehmer haben die Textänderungen innerhalb von 3 Monaten nach Bekanntgabe dieses Bescheides umzusetzen.

Begründung

Die o. g. Maßnahmen werden gemäß §28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 2 und 2a, §39 Abs. 1 sowie § 110 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586), zuletzt geändert durch Artikel 1 des vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29. August 2005 (BGBl. I vom 5. September 2005, S. 2570), angeordnet.

Dem BfArM liegen Publikationen und andere Berichte über Verdachtsfälle von Wechselwirkungen zwischen arzneilich wirksamen Inhaltsstoffen aus Hypericum und anderen Arzneimitteln vor, die z. T. schwerwiegende Folgen hatten.

Zu den Gegenanzeigen

Hypericum senkt die Konzentration bestimmter Arzneistoffe wie Immunsuppressiva, Antikoagulanzen, Proteasehemmer, Anti-HIV-Arzneimittel, Zytostatika, Antidepressiva und anderen im Blut. Dadurch entsteht die Gefahr, dass die Wirkung dieser in schwerwiegenden klinischen Situationen eingesetzten, u. U. lebensrettenden Medikation beeinträchtigt wird. Die Stellungnahmen der Verbände der pharmazeutischen Industrie und die Empfehlungen der Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) des CHMP (EMA 2000) haben sich ebenfalls dafür ausgesprochen, eine bestehende Medikation mit Immunsuppressiva, den genannten Anti-HIV-Arzneistoffen sowie Zytostatika zur Kontraindikation für eine Hypericum-Therapie zu erklären, und auch in den Publikationen von McIntyre (2000), John et al. (2003) und Mannel (2004) wird auf die sonst bestehende Gefahr hingewiesen.

Zur Anordnung einer gleichzeitigen Anwendung von Antikoagulanzen aus der Gruppe der Cumarine in den Abschnitt „Gegenanzeigen“ statt unter „Warnhinweise“ ist Folgendes zu sagen: Es wurde zwar damit argumentiert, dass die Senkung der Wirksamkeit von Phenprocoumon und Warfarin durch Komedikation von Hypericum deswegen kein Problem sei, weil die Dosierung dieser Cumarine unter Kontrolle der Blutgerinnungsfähigkeit (Quick-Wert, INR) nachjustiert und dadurch das Thromboserisiko gering gehalten werden könne. Dem ist aber zu entgegnen, dass auch beim Absetzen von Hypericum ein Risiko - nämlich in Form von Blutungen aufgrund des dann erfolgenden Anstiegs der Plasmakonzentration und Wirkung der Cumarine - bestehen kann und dass viele Patienten sich ihr Hypericum als OTC-Präparat selbst kaufen und ohne Konsultation des Arztes, der die Antikoagulanzen-Medikation überwacht, selbst, je nach Befindlichkeit, an- oder absetzen. Das dadurch entstehende Thrombose- und Blutungsrisiko ist bei Kombination von Warfarin und Phenprocoumon mit Arzneimitteln, die die Elimination dieser Cumarin-Derivate in ähnlicher Weise wie Hypericum beeinflussen, aber vom Arzt verschrieben werden müssen, geringer. Auch die Pharmacovigilance Working Party des CHMP (EMA 2000) hat vor diesem Hintergrund die Empfehlung abgegeben, eine Komedikation von Warfarin oder Phenprocoumon zur Kontraindikation für eine Hypericum-Anwendung zu erklären.

Die Wechselwirkung von Hypericum mit Midazolam kann zu bedeutender Wirkungsinderung von Midazolam führen. Bei therapeutisch notwendiger Höherdosierung von Midazolam besteht die Gefahr einer Atemdepression und einer erschwerten Aufweckbarkeit des Patienten.

Wegen der Abschwächung von hormonellen Kontrazeptiva durch Hypericum und den möglichen schwerwiegenden Konsequenzen (ungewollte Schwangerschaft und evtl. vorgenommener Abort)

dürfen Hypericum-Zubereitungen nicht von Anwenderinnen hormoneller Kontrazeptiva eingenommen werden.

Zu den Warnhinweisen

Dass Hypericum durch Stimulierung des Metabolismus der im ersten Teil des Abschnitts „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch“ aufgeführten Stoffe deren Konzentration und Wirksamkeit senken kann, ist praktisch unstrittig und wurde mehrfach erwähnt (Stellungnahme der Verbände, EMEA Public Statement, McIntyre 2000, John et al. 2003, Mannel 2004). Die Notwendigkeit zur Aufnahme dieser Information in den Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch“ ergibt sich daraus, dass in diesen Fällen eine Wirksamkeitsabnahme zu ernsthaften Konsequenzen führen kann und vermieden werden muss (z.B. Verstärkung einer Herzinsuffizienz, ungewollte Schwangerschaft).

Vor einer gleichzeitigen Anwendung von Hypericum-haltigen Antidepressiva und Arzneimitteln, die im zweiten Teil („Pharmakodynamischer Synergismus“) aufgeführten Stoffe enthalten, und vor dem dadurch u. U. verstärkten Effekt muss ebenfalls explizit gewarnt werden, da ein bei dieser Kombination möglicherweise auftretendes Serotoninsyndrom lebensbedrohlich sein kann (McIntyre 2000, John et al. 2003, Mannel 2004). Die Erwähnung einer Interaktion zwischen Hypericum und anderen Antidepressiva vom SRI- bzw. SSRI-Typ im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch“ wurde ausdrücklich von der PhVWP des CHMP empfohlen (EMA 2000).

Zu den Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen werden in den bisher genannten umfassenden Referenzen und der dort angegebenen Primärliteratur erwähnt. Im Einzelnen:

Wechselwirkungen mit den Immunsuppressiva Ciclosporin und systemisch angewandtem Tacrolimus

Auf Wechselwirkungen von Hypericumextrakten mit Ciclosporin gibt es Hinweise aus dem Spontanerfassungssystem des BfArM sowie mehreren Berichten von ausländischen Arzneimittelbehörden; außerdem wird auch in der Literatur über Fälle von Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Hypericum-haltigen Arzneimitteln berichtet (Ruschitzka et al. 2000). Bei herztransplantierten Patienten, die unter immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin standen und gleichzeitig Hypericumextrakt-haltige Präparate einnahmen, zeigten sich beginnende Abstoßungsreaktionen, die mit einer Erniedrigung der therapeutischen Plasmakonzentrationen von Ciclosporin einher gingen. Nach Absetzen des Hypericum-haltigen Arzneimittels erreichten die Ciclosporinwerte wieder therapeutische Konzentrationen; Abstoßungsreaktionen wurden nicht mehr festgestellt. Bei einem Patienten wurde über eine erniedrigte Plasmakonzentration von Ciclosporin ohne Abstoßungsreaktion berichtet. Um die bei gleichzeitiger Hypericumtherapie um bis zu 70% niedrigeren Plasmakonzentrationen wieder in den therapeutischen Bereich zu bringen, erhöhte man die Ciclosporindosierung. Nach Beendigung der Hypericumanwendung konnte Ciclosporin wieder in der Dosierung eingesetzt werden, die vor der Komedikation für therapeutische Plasmaspiegel erforderlich war.

In ihren Stellungnahmen haben die pharmazeutischen Unternehmer und die EMA (2000) sich ebenfalls dafür ausgesprochen, eine bestehende Medikation mit Ciclosporin zur Kontraindikation für eine Hypericum-Therapie zu erklären, und auch McIntyre (2000) und Mannel (2004) weisen auf die andernfalls bestehenden Gefahren hin.

Ein ähnliches Risiko wie bei Ciclosporin-behandelten Patienten besteht bei solchen, deren Immunreaktion mit Tacrolimus unterdrückt wird: Auch die Plasmakonzentration dieses Arzneistoffes wird durch Hypericum abgesenkt, so dass es zur Transplantat-Abstoßung kommen kann (Bolley et al. 2002, Mai et al. 2002).

Wechselwirkungen mit den Anti-HIV-Mitteln Indinavir und Nevirapin

Aufgrund von Ergebnissen aus einer offenen Studie mit gesunden Probanden kamen Piscitelli et al. (2000) zu dem Ergebnis, dass die $AUC_{(0-5 \text{ Stunden})}$ von Indinavir unter der Komedikation mit Hypericum um etwa 57% erniedrigt wurde. Dabei war die T_{\max} unverändert, während C_{\max} von 12,3 auf 8,9 g/ml abfiel. Als Mechanismus für diese Veränderungen kommen nach Ansicht der Autoren sowohl eine Induktion von CYP3A4 als auch eine Induktion des P-Glykoproteins in Frage.

Nach de Maat und Huitema (2001) sinkt auch die Wirksamkeit des Non-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitors Nevirapin, der ebenfalls durch CYP3A4 eliminiert wird, bei Komedikation mit Hypericum.

Wechselwirkungen mit den Zytostatika Imatinib und Irinotecan

Smith et al. (2004) haben gefunden, dass Hypericum-Komedikation bei Personen, denen Imatinib appliziert wurde, die AUC für dieses Zytostatikum um 32% senkt.

Aus der Interaktion zwischen Hypericum und Irinotecan, die von Mathijssen et al. im Jahr 2002 beschrieben wurde, ergibt sich, dass auch eine Irinotecan-Behandlung eine Kontraindikation für den Einsatz von Hypericum darstellen muss. Bei Patienten, die zur Myelosuppression mit diesem Zytostatikum und gleichzeitig 18 Tage lang mit einem Hypericum-haltigen Präparat behandelt worden waren, sanken die Irinotecan-Konzentrationen im Blutplasma durchschnittlich auf 58% (14 - 70%). Die Autoren folgern daraus, dass eine Hypericum-Behandlung einen schädlichen Einfluss auf die Anti-Krebstherapie haben kann und raten von einer gleichzeitigen Gabe beider Arzneistoffe ab.

Wechselwirkungen mit Antikoagulanzen vom Typ der Vitamin K-Antagonisten

Aus dem Spontanerfassungssystem sind dem BfArM 12 Fälle von Wechselwirkungen von Hypericum-haltigen Arzneimitteln mit Phenprocoumon-haltigen Arzneimitteln bekannt geworden. Ein kausaler Zusammenhang wurde in allen Fällen mit „möglich“ bewertet. In allen Fällen waren die Quick-Werte unerwartet hoch oder die INR-Werte unerwartet niedrig, so dass die Dosierung des Cumarinderivates angepasst werden musste. Die betroffenen Patienten hatten implantierte künstliche Herzklappen oder Herzschrittmacher erhalten, und aufgrund der Wechselwirkung war die notwendige sichere Gerinnungshemmung nicht mehr gewährleistet. Die Erkenntnisse über Wechselwirkungen mit Phenprocoumon werden auch durch eine randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Cross-over-Studie von Maurer et al. (1999) gestützt. In der Studie wurden zehn gesunden Probanden an 11 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 3 Tabletten mit insgesamt 900 mg Hypericumextrakt verabreicht. Am 11. Tag wurde eine Einzeldosis von 12 mg Phenprocoumon verabreicht. Nach einer zweiwöchigen Auswaschphase erhielten dieselben Probanden 11 Tage lang an Stelle des Hypericumextraktes ein Plazebopräparat sowie wiederum am 11. Tag eine Einzeldosis von 12 mg Phenprocoumon. Gegenüber den im Kontrollversuch festgestellten Werten waren die AUC-Werte der freien Plasmakonzentrationen von Phenprocoumon bei vorheriger und gleichzeitiger Einnahme von Hypericumextrakt signifikant erniedrigt. Die Autoren erklären diesen Befund damit, dass es entweder zu einer Induktion Phenprocoumon-metabolisierender Cytochrom P450 Isoenzyme oder zu einer Hemmung der intestinalen Resorption des Cumarin-Präparates gekommen sei.

Wechselwirkungen mit Theophyllin

Unter dem Einfluss eines Hypericum-haltigen Arzneimittels wurde eine Erniedrigung der therapeutischen Plasmakonzentrationen von Theophyllin gemessen. Bei dieser Interaktion wurde eine Erhöhung der CYP1A2-Aktivität durch Hypericum als möglicher Mechanismus angenommen. Der Abbau des Theophyllins läuft über CYP1A2. (Nebel et al. 1999)

Wechselwirkungen mit Digoxin

Wechselwirkungen von Hypericum-haltigen Arzneimitteln mit Digoxin im Sinne einer Erniedrigung der therapeutischen Plasmakonzentrationen des Herzglykosids wurden mehrfach beschrieben (z.B. John et al. 1999, Roots 1999). Roots (1999) untersuchte in einer einfach blinden,

placebokontrollierten Vergleichsstudie die Pharmakokinetik von Digoxin in An- und Abwesenheit gleichzeitiger Hypericum-Anwendung. Nach 10-tägiger Komedikation ergab sich eine signifikante Erniedrigung der Digoxin-AUC um 25%.

Durch die von betroffenen pharmazeutischen Unternehmern initiierte Doppelblindstudie „Einfluss einer zweiwöchigen Gabe von Johanniskraut auf die Höhe des Digoxinspiegels - monozentrische, randomisierte Doppelblindstudie der Phase I/IV" wurden die aus den genannten Vergleichsstudien bekannten Wechselwirkungen mit Digoxin für hohe und mittlere Dosierungen von Hypericumzubereitungen (entsprechend 4 und 2 g Droge) bestätigt. Für niedrigere Dosierungen (1g und 500mg Drogenpulver) sowie für Johanniskraut-Tee und -Rotöl sind die Ergebnisse der Doppelblindstudie allerdings widersprüchlich und können zur Ermittlung eines Grenzwertes nicht herangezogen werden. Eine Senkung der Digoxin-Plasmaspiegel durch Arzneimittel mit geringen Konzentrationen (0,5 bis 1g Droge) von Hypericum Zubereitungen kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen mit Verapamil

Eine erhebliche Verminderung der Bioverfügbarkeit von Verapamil aufgrund einer Induktion des First-Pass-Metabolismus durch Hypericum haben Tannergren et al. (2004) gefunden. Ein solcher Effekt impliziert das Risiko des Auftretens von Herzrhythmusstörungen bei Patienten, die mit Verapamil antiarrhythmisch behandelt werden.

Wechselwirkungen mit Simvastatin

Als Ergebnis einer Wechselwirkungsstudie haben Sugimoto et al. (2001) beschrieben, dass die Plasmakonzentration von Simvastatin aufgrund der Interaktion am CYP3A4 Isoenzym durch Hypericum erheblich vermindert wird.

Wechselwirkungen mit Midazolam

In einer Studie zur Wechselwirkung eines auch in einigen Arzneimitteln verwendeten acetonischen Hypericum-Extraktes (WS 5572) mit Midazolam (Dr. Wilmar Schwabe GmbH 2001) ist gezeigt worden, dass eine Behandlung gesunder Probanden mit der Hypericumpräparation unter steady-state-Bedingungen die Midazolam AUC_(0-∞) im Serum auf durchschnittlich ca. 24% senken kann. Die Veränderungen wurden auf eine Interaktion des Hypericum-haltigen Präparates mit CYP3A4 im Sinne einer Enzyminduktion zurückgeführt. Durch diesen Effekt besteht die Gefahr, dass die Einleitung der Sedierung durch Midazolam-haltige Arzneimittel nicht mit der in der Dosierungsanleitung vorgegeben Dosierung erreicht werden kann. Eine Dosiserhöhung von Midazolam birgt das Risiko einer Atemdepression und einer erschwerten Aufweckbarkeit des Patienten.

Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva

Dem BfArM liegen Publikationen (Bon et al. 1999, Ernst et al. 1999) und ein Studienbericht (Hall 2003) vor, denen zufolge bei Anwenderinnen von Norethindron-haltigen oralen Kontrazeptiva (OCs) nach Beginn der Einnahme eines Hypericum-haltigen Arzneimittels Zwischenblutungen aufgetreten sind. In dem Studienbericht gehen diese Durchbruchsblutungen mit einer erhöhten Ausscheidung der getesteten Modellsubstanz Norethindron einher. In der UAW-Datenbank des BfArM befinden sich 6 Fälle von ungewollten Schwangerschaften, die mit einer Hypericum-Anwendung in Verbindung gebracht wurden, darunter ein Fall, in dem zunächst eine Zwischenblutung auftrat und es anschließend zum Abort kam.

Auch ausländischen Behörden wurden solche Fälle gemeldet, z. B. der schwedischen Arzneimittelbehörde (MPA) mehrere ungewollte Schwangerschaften und eine Durchbruchsblutung. Da Bestandteile aus Hypericum die Aktivität von CYP3A4 induzieren können (Roby et al. 1999, Bon et al. 1999) und die in den OCs enthaltenen Steroide durch dieses Enzymsystem metabolisiert werden, ist eine Wechselwirkung mit der Folge einer Wirkungsabschwächung der OCs biologisch

plausibel.

Wechselwirkungen mit Antidepressiva wie Amitriptylin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin und Trazodon

In einer offenen Studie wurden 12 Patienten mit Depressionen entweder 150 mg Amitriptylin allein oder Amitriptylin zusammen mit 900 mg Hypericumextrakt verabreicht. Im Vergleich zur Medikation mit Amitriptylin allein war die AUC_(0 - 12 Stunden) von Amitriptylin bzw. seinem Metaboliten Nortriptylin unter der Komedikation mit dem Hypericum-haltigen Arzneimittel um ca. 22 bzw. 42 % niedriger.

Zu Paroxetin, Sertralin und Trazodon vertreten Roots (1999) und John et al. (2003) die Auffassung, dass die Ergebnisse pharmakodynamischer Untersuchungen auf eine synergistische Erhöhung des zentralen serotonergen Tonus durch diese Arzneistoffe in Kombination mit Hypericumzubereitungen schließen lassen. Dadurch steige das Risiko eines bedrohlichen Serotoninsyndroms.

Die Wechselwirkungen werden ebenfalls in den Stellungnahmen der Verbände der pharmazeutischen Industrie und der PhVWP (EMA 2000) sowie in Publikationen (Lantz et al. 1999, McIntyre 2000, Waksman et al. 2000, Mathijssen et al. 2002) erwähnt.

Wirkungen von UV-Licht und synergistische Phototoxizität mit anderen Arzneimitteln

In den Produktinformationen vieler Hypericum-haltiger Arzneimittel und in den Texten der Standardzulassungen Hypericum-haltiger Präparate wird als unerwünschte Wirkung eine Photosensibilisierung bzw. eine Verstärkung der photosensibilisierenden Eigenschaften anderer Arzneimittel wie z.B. der Tetrazykline und des Piroxicam genannt. Von einer Sensibilisierung sind insbesondere hellhäutige Personen und solche mit bekannter Lichtüberempfindlichkeit betroffen. Bei anderen Personen wirkt Hypericum allein offenbar nur schwach UV-sensibilisierend. Eine Wechselwirkung mit UV-Licht ist ebenfalls im Tierversuch gezeigt worden. Sie tritt gelegentlich auch bei Tieren unter Weidehaltungsbedingungen auf und ist schon länger als „Hypericismus“ bekannt (Kuemper 1989).

Mechanismus der Interaktionen

Der Mechanismus der Interaktion zwischen Hypericum Zubereitungen und den oben genannten Arzneistoffen ist nicht genau geklärt. Hypericum-haltige Präparationen sind als Induktoren der Synthese einer Reihe von Enzymen der CYP450-Familie (z.B. CYP1A2, 2D6, 2C9 und 3A4) bekannt geworden (PhVWP 2000, Moore et al. 2000). Möglicherweise kommt unter den Bestandteilen des Hypericums dem Hyperforin durch dessen Eigenschaft, den Pregnan X-Rezeptor (PXR) zu aktivieren, eine Schlüsselrolle bei der Induktion der CYP3A4-Transskription zu. In in vitro-Experimenten vermittelte Hyperforin eine genau so starke Induktion des PXR wie ein Hypericum-Gesamtextrakt, während Hypericin und andere Flavonoide nur einen schwachen Effekt zeigten (Moore et al. 2000). Die Induktion war genau so stark oder stärker als die des bekannt starken Induktors Rifampicin.

Neben einer Induktion von Cytochrom P450-Isoenzymen wird auch eine Aktivierung des MDR1-Gens und eine damit im Zusammenhang stehende vermehrte Synthese von P-Glykoprotein in der Leber und im Dünndarm durch Hypericum-Bestandteile als Mechanismus der antagonistischen Wirkung gegenüber anderen Arzneistoffen diskutiert (Cvetkovic et al. 1999, Lin et al. 1999, Mathijssen et al. 2002, Mayer et al. 1966). P-Glykoprotein ist an der Elimination von Arzneistoffen über die Erhöhung ihres First-Pass-Effektes beteiligt. Sowohl P-Glykoprotein als auch CYP3A4 werden weitgehend durch dieselben Stoffe induziert (z.B. durch Dexamethason, Rifampicin, Clotrimazol, Troglitazon und Barbiturate) und inhibiert (z. B. durch Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin und Verapamil). Beide Metabolisierungs- bzw. Eliminationssysteme weisen eine auffällige Parallelität nicht nur in ihren Induktoren und Inhibitoren sondern zum Teil auch in ihren

Substraten auf (Mayer et al. 1966). Da Hyperforin und Hypericum-Gesamtextrakte sowohl Enzyme der CYP450-Familie als auch das P-Glykoprotein induzieren und zugleich eine starke Affinität zum PXR zeigen, wäre eine Regulation auch des P-Glykoproteins durch diesen Rezeptor als Teil des Wirkungsmechanismus in Betracht zu ziehen. Viele Arzneistoffe werden von beiden Systemen metabolisiert und ausgeschieden, so z.B. Amitriptylin und Ciclosporin. Neben dieser Parallelität gibt es aber auch Unterschiede in der Metabolisierung und Elimination bestimmter arzneilicher Wirkstoffe in Bezug auf die beiden genannten Systeme. So wird Digoxin vor allem über das P-Glykoprotein ausgeschieden, während Phenprocoumon durch CYP3A4 metabolisiert und der Elimination zugeführt wird.

Eine Differenzierungsmöglichkeit der für die Arzneimittelsicherheit erforderlichen Maßnahmen aufgrund unterschiedlicher Effekte der Hypericum-Präparate auf die genannten Mechanismen lässt sich hieraus aber nicht ableiten.

Grenzwertbestimmung

Beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse geht das BfArM davon aus, dass biologische Effekte von Hypericum-Zubereitungen in geringer Dosierung (d.h. bei Anwendung von 0,2 g Droge oder weniger bzw. bei Gabe von Hypericum-Zubereitungen, die einem Extrakt aus 0,2 g Droge oder weniger entsprechen) nur schwach ausgeprägt sind. Diese Aussage wird aus den Untersuchungen zu Wechselwirkungen von Hypericum-Zubereitungen mit Digoxin sowie aus den dem BfArM vorliegenden Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgeleitet. Zum genauen quantitativen Ausmaß der von Hypericum bewirkten Beeinflussung einzelner Enzymsysteme (CYP 1A2, 3A4, 2D6, 2C19 etc.) bei der Metabolisierung anderer Wirkstoffe liegen keine Ergebnisse aus gezielten Untersuchungen vor. Daraus ergibt sich eine für Patienten sichere Dosierung von 0,2 g getrockneter Arzneipflanze pro Tag bzw. ein Grenzwert für Hypericum-Zubereitungen, der einem Äquivalent von 0,2 g getrockneter Arzneipflanze entspricht. Bei homöopathischen Arzneimitteln wird dieses Sicherheitsniveau bei einer Verdünnung von D1 erreicht.

Zusammenfassung

Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand besteht der begründete Verdacht, dass bestimmte Hypericum-haltige Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Dies gilt für solche Arzneimittel, bei deren Anwendung von maximal empfohlenen Tagesdosen mehr aus Hypericum perforatum gewonnene Substanzen pro Tag in den Körper gelangen, als es einer Menge von 0,2 g Droge bzw. Drogenäquivalent entspricht. Dies trifft auf homöopathische Verdünnungen mit einer Endkonzentration von D1 und mehr zu.

Unter Berücksichtigung der dem BfArM bekanntgewordenen Verdachtsfälle aus dem In- und Ausland sowie nach Auswertung der im Bezug genannten klinischen Studie und der Stellungnahmen der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer und ihrer Verbände werden die beschriebenen Änderungen und Ergänzungen für erforderlich gehalten, um die Risiken bei der Anwendung der o. g. Arzneimittel so weit wie möglich zu vermindern und die Fachkreise und Patienten über die möglichen Gefahren zu informieren.

Arzneimittel, die die o. g. Sicherheitsanforderungen nicht erfüllen, sind nach Ablauf der genannten Fristen nicht mehr verkehrsfähig und dürfen somit von keinem der Verkehrskreise mehr in den Verkehr gebracht werden.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dieses Stufenplanverfahren auch diejenigen homöopathischen Arzneimittel betrifft, die aufgrund der Regelungen in §38 Abs. 1 AMG von der Pflicht zur Registrierung freigestellt sind, sofern sie in Mengen bis zu 1000 Packungen in einem Jahr in den Verkehr gebracht werden.

Bonn, den 10.10.2005
717-3822-A 23016-132678/05

Prof. Dr. Reinhard Kurth

Literatur

- Bolley R, Zulke C, Kammerl M, Fischereder M, Kramer BK: Tacrelimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St. John's wort. *Transplantation* 73:6 (2002) 1009
- Bon S, Hartmann K, Kuhn M: Johanniskraut: Ein Enzyminduktor? *Schweiz Apotheker Z* 16 (1999) 535 - 36
- Clinical trial report: A randomized, multiple dose study in healthy male and female volunteers to evaluate the interaction of WS 5572 on the pharmacokinetics of midazolam and Digoxin. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Karlsruhe, 24.1.2001
- Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, Wilkinson GR, Kim RB: OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos* 27 (1999)
- Eich-Höchli D, Opplinger R, Goley KP et al: Methadone maintenance treatment and St John's wort: a case report: *Pharmacopsychiatry* 36:1 (2003) 35 - 37
- EMA public statement on the risk of drug interactions with *Hypericum perforatum* (St John's wort) and antiretroviral medicinal products. London 28. Februar 2000 (EMA/632100)
- Ernst E: Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 354 (1999) 2014 - 2016
- Hall SD: The effects of St. John's Wort on the efficacy of oral contraception. *Persönliche Mitteilung, Abstract aus einer klinischen Studie. Dept. of Medicine, Indiana University School of Medicine, 320 OPW Wishard Hospital*
- Hall SD, Wang Z, Huang SM et al.: The interaction between St. John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 74:6 (2003) 525 -535
- Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I: Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort. *Clin Pharmacol Therapeut* 66 (1999), 338-345
- Kuemper H: Hypericismus bei Schafen. *Tierärztliche Praxis* 17 (1989) 257-61.
- Lin JH, Chiba M, Bailie TA: Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized? *Rharmacol Rev* 51 (1999) 35 - 157
- Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V: St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12:1 (1999) 7 - 10
- Lin JH, Chiba M, Chen IW, Nishime JA, deLuna FA, Yamazaki M, Lin YJ: Effect of dexamethasone on the intestinal first-pass metabolism of indinavir in rats: evidence of cytochrome P-450 3A and p-glycoprotein induction. *Drug Metab Dispos* 27 (1999)
- de Maat MM, Heotelmans RM, Math RA et al. Drug interaction between St. John's wort and nevirapine. *Aids* 15 (2001) 420 - 421
- Mai I, Störmer E, Bauer S, Krüger H, Budde K, Roots I: The Influence of Saint John's wort extract on blood concentration of cyclosporine A, tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. Abstract, *Phytopharmaka und Phytotherapie - Forschung und Praxis*, 10. - 12. Oktober 2002, Berlin
- Mai I, Störmer E, Bauer S, Krüger H, Budde K, Roots I: Impact of Saint John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 18:4 (2003) 819 - 822
- Mannel M: Drug interactions with St. John's wort - Mechanisms and clinical implications. *Drug safety* 27:11 (2004) 773 - 797
- Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A: *J Natl Cancer Inst* 94 (2002) 1247 - 1249

- Maurer A, John A, Bauer S, et al.: Interaction of St. John's wort extract with phenprocoumon
Eur J Clin Pharmacol 55 (1999) A22 (Abstr. 79)
- Mayer U, Wagenaar B, Beijnen JH, Smit JW, Meier DKF, van Asperen J, Borst P, Schinkel AH:
Substantial excretion of digoxin via the intestinal mucosa and prevention of long term
digoxin accumulation in the brain by the mdrla p-glycoprotein. Br J Pharmacol 119 (1996)
1038 - 44
- McIntyre Potential interactions of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) with pharmaceutical
Drugs. Eur J Herbal Med 5 (200)
- Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Wilson TM, Collins JL,
Kliwer SA: St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the
pregnane x-receptor: PNAS 97/13 (2000) 7500 - 7502
- Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ Potential metabolic Interaction between St. Johns
Wort and Theophylline. Ann Pharmacother 33 (1999) 502
- Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J: Indinavir concentrations and St.
John's wort, Lancet 355 (2000), 547-548
- Recommendation for Wording for the Summaries of Product Characteristics for medicinal
products interacting with *Hypericum perforatum* as agreed by the PhVWP in November
2000. London 30 November 2000 (EMEA/CHMP/PhVWP/4330/00)
- Roby CA, Kantor E, Anderson GD, Burstein AH: St John's wort impact on CYP3A4 activity.
Proceedings of the 39th Annual Meeting. New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton,
FL June 1999. (Poster 129)
- Roots I, Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Charité, Humboldt-
Universität zu Berlin: Arzneimittel-Interaktionen mit Johanniskraut. Gutachten für das
BfArM vom 1.12.1999
- Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G: Acute heart transplant rejection due to
Saint John's wort. Lancet 355 (2000), 548-549
- Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ: The influence of St. John's
wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. Pharmacotherapy
24:11 (2004) 1508 - 1514
- Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S et al. Different effects of St. John's wort on the
pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther 70:6 (2001) 518 -
524
- Tannergren C, Engman H, Knutson L et al.: St. John's wort decreases the bioavailability of R-
and S-verapamil through induction of the first pass metabolism. Clin Pharmacol Ther 75:4
(2004) 298 - 309
- Waksman JC, Heard K, Jolliff H, Daly FFS, Bogdan GM, Dart RC: Serotonin syndrome
associated with the use of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and paroxetine. J Toxicol
Clin Toxicol 38:5 (2000) 521