

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Hyperesa®

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Weichkapsel enthält: 170,0 mg Trockenextrakt aus Baldrianwurzel (6,0–7,4 : 1), Auszugsmittel: Ethanol 70 % (V/V); 106,9 mg Trockenextrakt aus Johanniskraut (6,0–7,0 : 1), Auszugsmittel: Ethanol 60 % (m/m).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Weichkapsel

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Bei psychovegetativen Störungen und nervöser Unruhe wird Hyperesa® unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Zur Behandlung nervös bedingter Einschlafstörungen soll Hyperesa® eine Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

#### 4.2 Dosierung,

##### Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Jugendliche und Erwachsene ein:

- bei psychovegetativen Störungen und nervöser Unruhe bis zu 3-mal täglich 1 Weichkapsel
- bei nervös bedingten Einschlafstörungen 1–2 Hyperesa® Weichkapseln 1 Stunde vor dem Schlafengehen.

Hyperesa® Weichkapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Bei psychovegetativen Störungen und nervöser Unruhe wird Hyperesa® unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Zur Behandlung nervös bedingter Einschlafstörungen soll Hyperesa® eine Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem jeweiligen Krankheitsbild. Eine Behandlung über mehrere Wochen kann hilfreich sein.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Hyperesa® 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

- Antikoagulantien
  - Phenprocoumon
  - Warfarin
- Hormonelle Kontrazeptiva

Außerdem darf Hyperesa® nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Trockenextrakt aus Baldrianwurzel, Trockenextrakt aus Johanniskraut, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile von Hyperesa® sind.
- bei bekannter Lichtüberempfindlichkeit der Haut.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel, die wie Hyperesa® 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 (siehe Abschnitt 5.2).

Vor der Anwendung eines Hypericum-Präparates sind die Art der Interaktion und die Konsequenzen wie folgt zu bedenken:

- I) Pharmakokinetisch-antagonistische Wechselwirkungen mit verminderter Wirkung von
- Theophyllin
  - Digoxin

Evtl. nach Maßgabe des klinischen Effekts höher dosieren

- Verapamil
- Simvastatin
- Midazolam

- II) Pharmakodynamisch-synergistische Wechselwirkung mit Wirkungsverstärkung

Antidepressiva von SRI- bzw. SSRI-Typ wie

- Paroxetin
- Sertralin
- Trazodon

Hyperesa® kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Hyperesa® soll bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Während der Anwendung von Hyperesa® sollte eine intensive UV-Bestrahlung (lange Sonnenbäder, Höhensonne, Solarien) vermieden werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hyperesa® 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-Hemmer wie Indinavir
  - Non-Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Hemmer wie Nevirapin
- Zytostatika wie
  - Imatinib
  - Irinotecan

mit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern

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

Hyperesa® 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 sog. Serotoninsyndrom kommt. Dabei handelt es sich insbesondere um folgende Arzneistoffe:

- Paroxetin
- Sertralin
- Trazodon

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit soll das Arzneimittel wegen nicht ausreichender Untersuchungen nicht eingenommen werden.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)  
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)  
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 dieses Arzneimittels kann es vor allem bei hellhäutigen Personen durch erhöhte Empfindlichkeit gegenüber

Sonnenlicht (Photosensibilisierung) zu sonnenbrandähnlichen Reaktionen der Hautpartien kommen, die starker Bestrahlung (Sonne, Solarium) ausgesetzt sind. Außerdem können unter der Medikation mit Hyperesa® vermehrt allergische Exantheme, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit oder Unruhe auftreten.

Sojaöl kann in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen auslösen.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Für Zubereitungen aus Baldrianwurzel ist eine beruhigende, schlaffördernde Wirkung belegt. Der Extrakt aus Baldrianwurzel besteht aus einem Gemisch unterschiedlicher Verbindungen, wobei Isovaleriansäure und ihre Ester (Valepotriate) Hauptbestandteile der pharmakologisch wirksamen Inhaltsstoffe sind. Ihre sedierende Wirkung kommt durch die Verringerung der Reflexerregbarkeit, vermutlich in der Formatio reticularis, zustande.

Johanniskraut enthält als Hauptwirkstoff in einem Wirkstoffgemisch Hypericin. Johanniskraut führt zu einer vermehrten Ausscheidung des Noradrenalin-Metaboliten 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol. Daneben hemmt es die Monoaminoxidase. Die milde antidepressive Wirkung des Hypericin ist auf die biochemische Interaktion im Neurotransmitter-Haushalt zurückzuführen.

Die gemeinsame Anwendung von Extrakten aus Baldrianwurzel und Johanniskraut führt zur psychischen Stabilisierung und Beruhigung bei depressiven Verstimmungen mit Angst, nervöser Unruhe und Einschlafstörungen.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzliches Antidepressivum und Sedativum

ATC-Code: NO6BX

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Arzneimittel, die wie Hyperesa® 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 SRI's bzw. SSRI's die Konzentration des Serotonins in bestimmten Strukturen des Zentralnervensystems heraufsetzen, so dass dieser Neurotransmitter u. U. toxische Konzentrationen erreicht, insbesondere bei Kombinationen von Hypericum-haltigen mit anderen Antidepressiva.

Systematische tierexperimentelle Untersuchungen zu Kinetik und Metabolismus der Extrakte und der einzelnen Bestandteile liegen nicht vor. In Studien an gesunden Freiwilligen konnte gezeigt werden, dass nachweisbare Plasmaspiegel nach Einmal- und Mehrfachgabe von aus wässrigem, alkoholischem Hypericum-Extrakt gewonnenen Hypericin und Hyperforin erreicht wurden.

Ca. 4 h nach Einmalgabe von 900, 1800 und 3600 mg Hypericum-Extrakt, welches 2,81, 5,62 bzw. 11,25 mg Gesamthypericin enthielt, wurden maximale Hypericin-Plasmakonzentrationen von 28, 61 und 159 µg/l gemessen. Vergleichbare Ergebnisse dieser Größenordnung wurden mit Hypericin und Pseudohypericin erzielt, die separat bestimmt wurden. Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten für Hypericin lagen bei 24,8 bis 26,5 h oder 43,1 h; für Pseudohypericin lagen sie bei 16,3 bis 36,0 h oder 24,8 h.

Mittlere Steady-State-Konzentrationen wurden nach 4-tägiger Behandlung mit 300 mg Extrakt (250 µg Hypericin/526 µg Pseudohypericin) dreimal täglich mit Spiegeln von 7,9 oder 5,3 ng/ml für Hypericin und 3,7 oder 4,8 ng/ml für Pseudohypericin erreicht.

In Tierversuchen wurden bei Ratten maximale Plasmaspiegel von ca. 370 ng/ml Hyperforin 3 h nach oraler Gabe von 300 mg/kg wässrigem alkoholischen Extrakt (Hyperforin-Anteil 5 %) gemessen. Die Halbwertszeit wurde auf 6 h geschätzt. Nach Gabe von Filmtabletten à 300 mg Hypericum-Extrakt (entsprechend 14,8 mg Hyperforin) wurden bei gesunden Probanden nach 3,5 h maximale Plasmaspiegel von ca. 150 ng/ml erreicht. Die Halbwertszeit lag bei 9 h.

In einer Studie, in der dreimal täglich 300 mg Extrakt verabreicht wurde, konnte keine Hyperforin-Akkumulation im Plasma der Probanden festgestellt werden; der geschätzte Wert der Steady-State-Plasmakonzentration lag bei 100 ng/ml.

In Untersuchungen zur Verteilung von [<sup>14</sup>C]-Hyperforin wurde die Radioaktivität in Gastrointestinaltrakt, Blut, Muskel, Gehirn und Leber von Mäusen nach 90, 180, 270 und 360 min gemessen. Nach 90 min war Hypericin noch zu 42 % im Gastrointestinaltrakt, zu 31 % in den Muskeln und 6 % im Blut und zu weniger als 1 % in anderen Organen auffindbar. Nach 360 min waren die Konzentrationen in den Organen kaum verändert, jedoch sanken sie im Gastrointestinaltrakt.

Studien mit Baldrian-Extrakten liegen nicht vor, da spezifische Untersuchungen wegen der zahlreichen Bestandteile und der nicht spezifischen Zuordnung der Wirkungen zu den chemischen Gruppen der Verbindungen nicht möglich sind. Es gibt Hinweise auf einen Metabolismus von Valepotriaten. Aus dem Zersetzungsprozess von Valepotriaten resultieren Produkte wie Homobaldrinal und verwandte Produkte.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Prüfung der akuten Toxizität bei Ratten und Mäusen mit einer Dosis von 5000 mg Extr. Hyperici und Extr. Valerianae (Hyperesa®) hat keinen toxischen Einfluss ergeben.

Bei Ratten und Mäusen beträgt die LD<sub>50</sub> des Kombinationspräparates > 5000 mg/kg Kör-

pergewicht und liegt damit im Bereich der LD<sub>50</sub> für die Einzelkomponenten Extr. Hyperici und Extr. Valerianae.

Nach wiederholter oraler Verabreichung von Hypericum-Extrakt an der Ratte und am Hund über 26 Wochen wurden bei Dosen von 900 mg/kg und 2700 mg/kg, d. h. Dosen, die jeweils 70- bzw. 200-mal größer waren als die therapeutische Dosis, bei beiden Spezies unspezifische toxische Symptome beobachtet. So wurden verringertes Körpergewicht, leichte Veränderungen des Blutbildes und Veränderungen bei den klinisch-chemischen Parametern, die leichte Belastungsschäden der Niere und Leber aufgrund der hohen Dosen zeigen (erhöhte Aktivität von ALAT, alkalischer Phosphatase und LDH), gesehen. Histopathologisch wurde eine milde Hypertrophie der Zona glomerulosa der Nebennieren beobachtet.

Es liegen nur wenige Berichte über eine Baldrian-Toxizität vor. In einer Toxizitätsstudie an männlichen Ratten, denen 30 Tage lang 300 und 600 mg/kg Baldrianextrakt oral verabreicht wurde, trat ein Todesfall nach einer Dosis von 300 mg/kg und einer nach 600 mg/kg bei kombinierter Verabreichung von Baldrianextrakt und Extrakt aus *Crataegus oxyacantha* auf. Die Entwicklung von Körpergewicht, Blutdruck, hämatologischen und biochemischen Parametern und der Gewichte der Hauptorgane lag im normalen Bereich.

In einer Toxizitätsstudie an Mäusen, die mit Dosen von bis zu 4600 mg/kg oral und bis zu 1600 mg/kg intraperitoneal behandelt wurden, traten keine Todesfälle ein. Bei diesen Dosierungen wurden Ataxie, Hyperthermie und erhöhte Muskelentspannung gesehen, die möglicherweise auf die Effekte auf das zentralnervöse System zurückzuführen sind.

Aus Untersuchungen zur Fertilität, zur Entwicklung der Embryos und zur prä- und postnatalen Entwicklung kann geschlossen werden, dass die Reproduktion nicht von Hypericum-Extrakt beeinflusst wird.

Der Effekt einer Valepotriat-Mischung auf Muttertiere und ihre Nachkommen wurde an Ratten getestet. Eine 30-tägige orale Verabreichung mit Dosen von 6, 12 oder 24 mg/kg veränderte die durchschnittliche Länge der Brunstzeit oder die Anzahl der Östrusphasen während der Testzeit nicht. Veränderungen des Fertilitätsindex traten nicht auf. Die Ergebnisanalyse der Fetalttoxizität ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Testgruppen. Was die interne Untersuchung der Föten anbelangt, so gab es einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Anzahl von Föten von verlangsamer Knochenbildung nach Gabe der höchsten verwendeten Dosierungen (12 und 24 mg/kg). Die verlängerte Gabe von Valepotriaten an trächtige Muttertiere hatte keine Wirkungen auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

Auch die Jahrhunderte lange Anwendung von Hypericum perforatum oder Valeriana officinale gab keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid, raffiniertes Rapsöl, partiell hydriertes Sojaöl, hydriertes Sojaöl, gelbes Wachs, Phospholipide aus Sojabohnen, Gelatine, Glycerol 85%, Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend), Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Chlorophyllin-Kupfer-Komplex, Trinatriumsalz (E 141).

Das Arzneimittel enthält weniger als 0,1 BE je Weichkapsel.

**6.2 Inkompatibilitäten**

keine bekannt

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungen mit 30 **N 1**, 60 **N 2** und 100 **N 3** Weichkapseln  
Anstaltspackung mit 500 Weichkapseln (5 x 100)

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

DOLORGIET GmbH & Co. KG  
Otto-von-Guericke-Straße 1  
53757 Sankt Augustin/Bonn  
Telefon: 02241/317-0  
Telefax: 02241/317390  
E-Mail: info@dolorgiet.de

**8. Zulassungsnummer(n)**

Eing.-Nr. 0257644

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung****10. Stand der Information**

Mai 2008

**11. Verkaufsabgrenzung**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin