

# Abkürzungsverzeichnis

Nachfolgend sind Erläuterungen zu Begriffen und Abkürzungen gegeben, die in den Monographien verwendet werden.

Abkürzung	Erklärung
5-FU	5-Fluorouracil
ABC-Regel	Airway, Breathing, Circulation Atemwege freimachen, Beatmen, Blutzirkulation aufrechterhalten <i>Kommentar:</i> Maßnahmen bei Schockzuständen
ABC-Transporter	ATP Binding Cassette-Transporter Membrantransportproteine wie insbesondere z. B. P-Glykoprotein <i>Kommentar:</i> Membranproteine, die spezifische Substrate aktiv über eine Zellmembran transportieren
ACE-Inhibitoren	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmstoffe <i>Kommentar:</i> Das Angiotensin-Konversions-Enzym wandelt Angiotensin 1 in das vasokonstriktorisch wirkende Peptid Angiotensin 2 um.
ACS	Acute Coronary Syndrome Akutes-Koronar-Syndrom
ACT	Activated Coagulation Time Aktivierte Gerinnungszeit
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom auch: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung auch: Hyperkinetische Störung (HKS)
ADL	Activity of Daily Living Aktivitäten des täglichen Lebens, Alltagsaktivität
ADP	Adenosindiphosphat
ALD	Approximate Lethal Dose Niedrigste tödliche Dosis
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Amino-Transferase s. GPT <i>Kommentar:</i> Katalysiert die Reaktion L-Alanin + $\alpha$ -Ketoglutarat = Pyruvat + L-Glutamat.
AML	Akute myeloische Leukämie
Amp.	Ampulle
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ANA	Antinukleäre Antikörper <i>Kommentar:</i> Gesamtheit aller Autoantikörper gegen Antigene im Zellkern
ANC	Amount of Neutrophil Cells Anzahl neutrophiler Zellen
aPCC	Activated Protein Complex Concentrate Aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat <i>Kommentar:</i> Enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, wird bei Blutungskomplikationen eingesetzt.

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT oder PTT) <i>Kommentar:</i> Suchtest für Defekte des intrinsischen Gerinnungssystems, d. h. für die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, X, XI und XII.
Ara-CTP	Cytarabin-5'-triphosphat
ART	Assisted Reproduced Technologies Assistierte Reproduktionstechnik
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Angiotensin
ATC-Klassifikation	Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation (Einteilungssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO), nach dem Wirkstoffe ihren Indikationen zugeordnet und entsprechend mit ihrem ATC-Code (= mehrstellige Zeichenfolge) versehen werden)
AUC	Area Under the Curve Fläche unter der Kurve
AV	Atrioventrikular
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein Brustkrebs-Resistenz-Protein <i>Kommentar:</i> Effluxtransporter an Darm, Leber, Niere und Blut-Hirn-Schranke, der den Organismus vor toxischen Substanzen schützt.
BMI	Body Mass Index Körpermassenindex
BNS-Epilepsie	Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie Synonyme: West-(William James West-)Syndrom, maligne Säuglingsepilepsie, infantile Spasmen, Propulsiv-Petit-mal
BPH	Benigne Prostatahyperplasie Heute bessere Bez.: Benignes Prostatahyperplasie-Syndrom (BPS)
BTM	Betäubungsmittel (hier: BTM-Rezept erforderlich)
BTM-Ausnahme	Ausnahme von der BTM-Rezeptpflicht <i>Kommentar:</i> Gibt es für den „eigentlich“ BTM-rezeptpflichtigen Stoff eine Ausnahme von der BTM-Rezeptpflicht, dann ist die Bedingung für die Ausnahme in diesem Monographieabschnitt angegeben (s. auch Anlage 3 zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG))
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
BV	Bioverfügbarkeit
C-Peptid	Connecting Peptide <i>Kommentar:</i> Teil des Proinsulins, das bei der Differentialdiagnostik des Diabetes mellitus bestimmt wird.
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
cAMP	cyclisches Adenosin
CBG	Corticosteroid-Binding Globulin Corticoid-bindendes Globulin
CDAD	Clostridium Difficile-associated Diarrhea Clostridium difficile assoziierte Diarrhö
CdATP	2-Chlordesoxyadenosin-5'-triphosphat (aktives Cladribin-Triphosphat)
CEL	Chronic Eosinophilic Leukemia Chronische eosinophile Leukämie

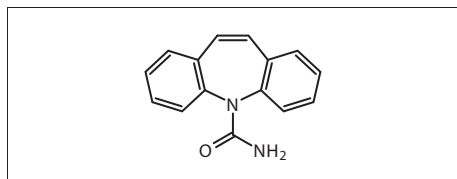
<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
Child-Pugh-Score	Child-Pugh-Kriterien <i>Kommentar:</i> Stadieneinteilung der Leberzirrhose, auf Dr. C.G. Child, Dr. J.G. Turcotte und R.N.H. Pugh zurückgehend.
CK-Konzentrationen	Creatinkinase-Konzentrationen
CL/F	Quotient aus Clearance CL und Bioverfügbarkeit F
CML	Chronic Myeloid Leukemia Chronische myeloische Leukämie
CNI	Calcineurin-Inhibitor <i>Kommentar:</i> Calcineurin ist ein Enzym, das im Zellkern von Immunzellen die Bildung wichtiger Entzündungsaktivatoren anregt. Calcineurin-Inhibition führen daher zu einer verminderten Immunreaktion.
CNT3	Concentrative Nucleoside Transporter 3 Aufkonzentrierender Nukleosid-Transporter 3 <i>Kommentar:</i> Purinspezifischer, Natrium-abhängiger Kotransporter in den Membranen der Gallengänge; er transportiert Pyrimidin-Nucleoside, Adenosin und den antiviralen Wirkstoff Zidovudin.
COH	Controlled Ovarial Stimulation Kontrollierte ovariäre Hyperstimulation
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CSF	Colony Stimulating Factor Kolonie-stimulierender Faktor <i>Kommentar:</i> Wachstumsfaktoren aus der Gruppe der Zytokine, die die Vermehrung und Reifung von Knochenmarkstammzellen bewirken und die Aktivität der ausdifferenzierten hämatopoetischen Zellen erhöhen.
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CYP	Cytochrom P
DC-Kardioversion	Regulierung des Herzrhythmus durch Gleichstrom (direct current)
dCK	Desoxycytidinkinase
DDD	Defined Daily Dose Definierte Tagesdosis <i>Kommentar:</i> Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffs. Aktuelle Info unter: <a href="http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm">http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm</a>
DDD-Erw.	Definierte Tagesdosis für Erwachsene
DDD-Kind	Definierte Tagesdosis für Kinder
DHT	Dihydrotestosteron
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (den Krankheitsverlauf beeinflussende Antirheumatika)
DNA	Deoxyribonucleic Acid Desoxyribonucleinsäure

# Carbamazepin

Status (Rx)

Car

Carbamazepin



5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carbamid (IUPAC)  
In Handelspräparaten als Carbamazepin  
(0543)

## Einordnung

Antiepileptikum

ATC: N03AF01

DDD-Erw.: 1 g peroral, rektal

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

## Pharmakodynamik

Carbamazepin ist ein Dibenzazepin-Derivat, das strukturelle Gemeinsamkeiten mit tricyclischen Antidepressiva und pharmakologische Parallelen zu Phenytoin aufweist. Die Substanz besitzt hauptsächlich antikonvulsive, daneben aber auch sedierende, anticholinerge, antidepressive und muskelrelaxierende Eigenschaften. Die Wirkungsmechanismen sind jedoch bislang nur teilweise geklärt. Ähnlich wie Phenytoin hemmt Carbamazepin die synaptische Erregungsübertragung und reduziert dadurch die Fortleitung von konvulsiven Entladungen. In höheren Konzentrationen verursacht Carbamazepin eine Herabsetzung der posttetanischen Potenzierung. Die Schmerzlinderung bei einer Trigeminus-Neuralgie kommt wahrscheinlich durch eine Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung im spinalen Trigeminuskern zustande.

## Pharmakokinetik: Carbamazepin

PB [%]	75
BV [%]	70–79
HWZ [h]	12–26
t <sub>max</sub> [h]	4–12
WE [d]	4–6
WD [h]	k. A.
E	98 % hepatische Biotransformation mit Selbstinduktion von CYP3A4, Exkretion zu 72 % renal

**Bioverfügbarkeit:** Nach peroraler Gabe wird Carbamazepin langsam aber fast vollständig resorbiert. Innerhalb von 4–5 Stunden treten maximale Plasmaspiegel auf, bei Zubereitungen mit verzögerter Wirkstofffreigabe liegt dieser Wert bei bis zu 12 Stunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 70 bis 79 %, die gleichzeitige Einnahme von Nahrung steigert diesen Wert.

**Verteilung:** Die Plasmaproteinbindung beträgt 75 %, das Verteilungsvolumen 0,8–2 l/kg. Carbamazepin überwindet die Blut-Hirn- sowie die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

**Metabolismus:** 98 % der Dosis werden hepatisch mittels CYP3A4 und CYP2C8 biotransformiert. Es entstehen aktive Metabolite wie Carbamazepin-10,11-epoxid, das z. T. für die Carbamazepin-Intoxikation verantwortlich ist. Weiterhin werden Glucuronsäure-Konjugate gefunden. Carbamazepin induziert seinen eigenen CYP3A4-Metabolismus.

**Exkretion:** Die Ausscheidung erfolgt zu 72 % über die Niere und zu 28 % mit den Fäzes. Nur 2–3 % werden unverändert eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz liegt bei 12–26 Stunden, die von Carbamazepin-10,11-epoxid bei 6 Stunden.

**Einfluss auf Enzymsysteme:** Carbamazepin ist ein Induktor von CYP3A4.

## Anwendungsgebiete

- Epilepsien: Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle), komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle), Grand

## Abgabehinweise: Carbamazepin

**Beratung:** Während einer Carbamazepin-Therapie ist auf Anzeichen einer Zytopenie wie Fieber, Infektionserkrankungen, Hautausschläge, allgemeines Schwächegefühl, Halsentzündungen und Mundulzera zu achten. Ggf. sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Es besteht die Möglichkeit einer Photosensibilisierung, daher sollten sich Patienten während der Behandlung vor starker Sonnenbestrahlung schützen.

Bei Einnahme oraler Kontrazeptiva können, zusätzlich zur Wirkungsabschwächung des hormonellen Kontrazeptivums, plötzliche Zwischenblutungen auftreten. Deshalb sollte das Medikament mehr als 50 µg Estrogen enthalten oder es sollten andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen werden.

Beim Auftreten ungewöhnlicher Hautausschläge, Schleimhautveränderungen oder von Juckreiz sollte umgehend ein Arzt konsultiert werden, da es sich um erste Anzeichen schwerer, möglicherweise tödlich verlaufender Hautreaktionen handeln könnte.

**Dosierung:** 400–1200 mg/d

**Anwendung:** Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit

**Besondere Handhabung:** Die Applikation sollte während oder nach den Mahlzeiten erfolgen. In manchen Fällen hat sich die Verteilung der Tagesdosis auf 4 bis 5 Einzelgaben als besonders wirkungsvoll erwiesen.

**Anwendungsdauer:** Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Carbamazepin sollte im Einzelfall ein in der Epilepsiebehandlung erfahrener Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

**Neuralgie-Behandlung:** Es hat sich bewährt, die Therapie mit einer für die Schmerzfähigkeit gerade noch ausreichenden Erhaltungsdosis über einige Wochen durchzuführen. Durch vorsichtige Dosisreduktion sollte festgestellt werden, ob es inzwischen zu einer Spontanremission gekommen ist. Beim Wiederauftreten von Schmerzattacken ist mit der ursprünglichen Erhaltungsdosis weiterzubehandeln. Für die Behandlungsdauer der Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie und der nicht-epileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose gilt das Gleiche.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeittherapie.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkoholentzugssyndrom-Behandlung sollte die Therapie mit Carbamazepin unter ausschleichender Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

### Wichtige Wechselwirkungen:

CYP450-Substrate (vor allem CYP2C8 und CYP3A4): Aufgrund der Konkurrenz um CYP450-Biotransformationsenzyme kann es durch Carbamazepin zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen und somit zu einer Wirkungseinschränkung von zahlreichen Begleittherapeutika kommen;

Induktoren des Cytochrom-P-450 Systems wie andere Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure), Theophyllin, Rifampicin, Doxorubicin, Cisplatin, Johanniskraut: Durch Enzyminduktion von CYP450-Isoenzymen muss mit verminderten Carbamazepin-Plasmaspiegeln und damit mit Wirkungseinschränkungen gerechnet werden;

Valproinsäure, Primidon: Diese Antiepileptika führen zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels des pharmakologisch wirksamen Metaboliten Carbamazepin-10,11-Epoxid;

Cytochrom-P-450-Inhibitoren (z. B. Makrolid-Antibiotika, Calciumantagonisten, Azol-Antimykotika oder Grapefruit): Diese Substanzen führen zu einer Erhöhung der Carbamazepin-Plasmaspiegel und damit zu einer Verstärkung der Wirkung und der Toxizität;

Neuroleptika, Metoclopramid: Carbamazepin verstärkt die neurologischen UAW von diesen Substanzen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms oder eines Stevens-Johnson-Syndroms; Schilddrüsenhormone: Carbamazepin scheint die Elimination von Schilddrüsenhormonen zu verstärken und den Bedarf an diesen bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen;

Antidepressiva vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Fluoxetin): Carbamazepin kann zusammen mit SSRI das Auftreten eines toxischen Serotonin-Syndroms begünstigen. Eine kombinierte Anwendung ist daher zu vermeiden; Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (z. B. bestimmte Antiarrhythmika, Antidepressiva oder Makrolid-Antibiotika): Zusammen mit Carbamazepin ist das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen erhöht. Insbesondere im Zusammenhang mit einer Hypokaliämie kann es zu lebensbedrohlichen Torsades-de-pointes-Arhythmien kommen.

**Interaktion mit Nahrung:** Über eine Erhöhung der Carbamazepin-Bioverfügbarkeit und -Plasmaspiegel durch Genuss von Grapefruit wurde berichtet.

## Abgabehinweise: Carbamazepin (Fortsetzung)

**Wichtige UAW:** Allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber (wie z. B. Urtikaria oder Pruritus), Blutbildveränderungen in Form von Leukozytose, Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Nausea und Vomitus, Veränderungen von Leberfunktionswerten, Hyponatriämie, Schwindel

**Fragen an den Patienten:** Nehmen Sie derzeit Antibiotika oder Antimykotika ein? (s. Wechselwirkungen)  
Planen Sie einen Strandurlaub? (s. Warnhinweise)

**Warnhinweise:** Carbamazepin darf bei früheren oder bestehenden hämatologischen Erkrankungen, hämatologischen Reaktionen auf andere Arzneimittel in der Vorgeschichte, gestörtem Natrium-Stoffwechsel, Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, auch in der Vorgeschichte, Patienten, die bereits einmal eine Behandlung mit Carbamazepin abgebrochen haben sowie bei Patienten mit myotoner Dystrophie nur unter ärztlicher Überwachung und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter entsprechendem engmaschigem Monitoring angewendet

werden. Die Carbamazepin-Therapie ist mit Zytopenien wie Agranulozytose und aplastischer Anämie assoziiert. Daher sollte eine regelmäßige Überwachung des Blutbilds erfolgen. Unter einer Carbamazepin-Behandlung besteht die Gefahr von schweren, mitunter tödlich verlaufenden Hautreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen sowie von Störungen der Leber- und Nierenfunktion. Aufgrund seiner anticholinergen Effekte sollten Patienten mit Glaukom oder und Harnretention nur unter Vorsicht mit Carbamazepin behandelt werden. Durch die Einnahme von Carbamazepin kann, wie bei allen Antiepileptika, das Risiko für suizidales Verhalten und Suizidgedanken erhöht sein. Gefährdete Personen müssen engmaschig überwacht werden. Eine Carbamazepin-Behandlung kann mit Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrheitszuständen und Sedierung verbunden sein. Dies kann zu Stürzen und damit zu Frakturen oder anderen Verletzungen führen. Beim abrupten Absetzen von Carbamazepin muss mit verstärkten epileptischen Anfällen gerechnet werden.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand-mal, diffuses Grand mal), gemischte Epilepsieformen

- Trigeminus-Neuralgie
- Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie
- Schmerzhaft diabetische Neuropathie
- Nicht-epileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzattacken
- Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom
- Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, bei Versagen der Lithium-Therapie bzw. wenn Patienten unter Lithium-Gabe schnelle Phasenwechsel erlebten und wenn mit Lithium nicht behandelt werden darf.

### Darreichungsform/Anwendung

**Kapsel:** Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit

**Sirup:** Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit

**Tablette:** Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit

Die Applikation sollte während oder nach den Mahlzeiten erfolgen. In manchen Fällen hat sich die Verteilung der Tagesdosis auf 4 bis 5 Einzelgaben als besonders wirkungsvoll erwiesen.

### Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder tricyclische Antidepressiva
- Vorliegen einer Knochenmarkschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorschicht
- Atrioventrikulärer Block
- Porphyrie
- Gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern
- Gleichzeitige Einnahme von Voriconazol (kann zum Therapieversagen dieses Medikaments führen)

Car

Carbamazepin

## Therapieregime: Carbamazepin

<b>Epilepsie (Perorale Applikation)</b>				
	<b>Einzeldosis</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>TMD</b>
Erwachsene	200 mg	200–400 mg/d	800–1200 mg/d	1600 mg
Jugendliche von 11 bis 15 Jahren	100 mg	200–300 mg/d	600–1000 mg/d	k. A.
Kinder von 6 bis 10 Jahren	100 mg	200 mg/d	300–600 mg/d	k. A.
Kinder von 1 bis 5 Jahren	100 mg	100–200 mg/d	200–400 mg/d	k. A.
Kinder bis zu 1 Jahr	100 mg	100 mg/d	100–200 mg/d	k. A.
Ältere	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			
Nierenkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			
Leberkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			

<b>Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie (Perorale Applikation)</b>				
	<b>Einzeldosis</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>TMD</b>
Erwachsene	200 mg	200–400 mg/d	400–800 mg/d	1600 mg
Ältere	Eine Anfangsdosis von 200 mg/d ist ausreichend.			
Nierenkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			
Leberkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			

<b>Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie (Perorale Applikation)</b>				
	<b>Einzeldosis</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>TMD</b>
Erwachsene	200–400 mg	600 – 1200 mg/d	600–1200 mg/d	1600 mg
Ältere	Eine Anfangsdosis von 200 mg/d ist ausreichend.			
Nierenkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			
Leberkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			

<b>Nicht-epileptische Anfälle bei Multipler Sklerose (Perorale Applikation)</b>				
	<b>Einzeldosis</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>TMD</b>
Erwachsene	200–400 mg	400–800 mg/d	400–800 mg/d	1600 mg
Ältere	Eine Anfangsdosis von 200 mg/d ist ausreichend.			
Nierenkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			
Leberkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			

Therapieregime: Carbamazepin (Fortsetzung)

Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrom-Behandlung (Perorale Applikation)				
	Einzel-dosis	Initial-dosis	Erhaltungs-dosis	TMD
Erwachsene	200–400 mg	600–1200 mg/d	600–1200 mg/d	1600 mg
Ältere	Eine Anfangsdosis von 200 mg/d ist ausreichend.			
Nierenkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			
Leberkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			

Prophylaxe manisch-depressiver Phasen (Perorale Applikation)				
	Einzel-dosis	Initial-dosis	Erhaltungs-dosis	TMD
Erwachsene	200 mg	200–400 mg/d	200–400 mg/d	800 mg
Ältere	Eine Anfangsdosis von 200 mg/d ist ausreichend.			
Nierenkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			
Leberkranke	Eine niedrigere Dosierung ist angezeigt			

Unerwünschte  
Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Carbamazepin darf bei früheren oder bestehenden hämatologischen Erkrankungen, hämatologischen Reaktionen auf andere Arzneimittel in der Vorgeschichte, gestörtem Natrium-Stoffwechsel, Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, auch in der Vorgeschichte, Patienten, die bereits einmal eine Behandlung mit Carbamazepin abgebrochen haben sowie bei Patienten mit myotoner Dystrophie nur unter ärztlicher Überwachung und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter entsprechendem engmaschigem Monitoring angewendet werden.
- Die Carbamazepin-Therapie ist mit Zytopenien wie Agranulozytose und aplastischer Anämie assoziiert. Daher sollte eine regelmäßige Überwachung des Blutbilds erfolgen. Auf Anzeichen wie Fieber, Infektionserkrankungen, Hautausschläge, allgemeines Schwächegefühl, Halsentzündungen und Mundulzera ist zu achten. Ggf. sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden.
- Unter einer Carbamazepin-Behandlung besteht die Gefahr von schweren, mitunter tödlich verlaufenden Hautreaktionen. Der Verlauf wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt. Beim Auftreten ungewöhnlicher Hautausschläge, Schleimhautveränderungen oder von Juckreiz sollte daher umgehend ein Arzt konsultiert werden. Auch hier kann ein endgültiges Absetzen von Carbamazepin erforderlich sein.
- Carbamazepin kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, einschließlich Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), eine verzögerte, mehrere Organe betreffende Überempfindlichkeitsreaktion mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz, veränderten Leberfunktionswerten und Vanishing Bile Duct Syndrom (Zerstörung und Verlust der intrahepatischen Gallengänge), die in verschiedenen Kombinationen auftreten können. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein, z. B. Lunge, Niere, Bauchspeichel-

**UAW: Carbamazepin**

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Leukopenie (10 % vorübergehend, 2 % persistierend), Schwindel, Ataxie, Somnolenz, Sedierung, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, allergische Hautreaktionen, Erschöpfung, Anstieg der $\gamma$ -GT-Werte
≥ 1 % < 10 %	Thrombozytopenie, Eosinophilie, Ödeme, Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Hyponatriämie, verminderte Plasmaosmolalität aufgrund einer ADH-ähnlichen Wirkung, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Akkommodationsstörungen, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Anstieg der alkalische-Phosphatase-Werte
≥ 0,1 % < 1 %	Verwirrtheit, Agitation, unwillkürliche Bewegungen wie Tremor, Asterixis, Dystonie oder Ticks, Störungen der Okulomotorik mit Nystagmus, Erregungsleitungsstörungen, AV-Blocks, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Verschlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit, Diarrhö, Obstipation, exfoliative Dermatitis, Erythrodermie, Nierenfunktionsstörungen, Anstieg der Transaminasen-Werte, verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Pseudolymphom, Gelenkschmerzen, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz oder mit veränderten Leberfunktionswerten und progredienter cholestatische Hepatopathie mit Zerstörung und Schwund der intrahepatischen Gallengänge
≥ 0,01 % < 0,1 %	Leukozytose, Lymphadenopathie, Folsäuremangel, verminderter Appetit, Halluzinationen, Depressionen, depressive oder manische Verstimmungen, Ruhelosigkeit, aggressives Verhalten, Dyskinesien, Sprechstörungen, Polyneuropathie, periphere Neuritis, periphere Neuropathie, Parästhesien, Paresen, Hypertonie oder Hypotonie, Bauchschmerzen, Hepatitis, Leberversagen, Lupus erythematodes disseminatus, Pruritus, Muskelschwäche
< 0,01 %	Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie, Aplasie der Erythrozyten, Anämie, megaloblastäre Anämie, Retikulozytose, hämolytische Anämie, Milzvergrößerung, akute allergische Allgemeinreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Hypogammaglobulinämie, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Porphyrie, Aktivierung latenter Psychosen, Stimmungsveränderungen wie phobische Störungen, Denkerschwernis, Antriebsverarmung, malignes neuroleptisches Syndrom, aseptische Meningitis mit Myoklonus und peripherer Eosinophilie, Dysgeusie, Linsentrübung, Konjunktivitis, Hörstörungen, Synkopen, Kreislaufkollaps, Embolien, Thrombophlebitis, Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge mit Fieber, Dyspnoe und Pneumonitis oder Pneumonie, Alveolitis, Lungenfibrosen, Schleimhautentzündungen im Mund-Rachen-Bereich, Pankreatitis, granulomatöse Lebererkrankungen, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Veränderung der Hautpigmentierung, Purpura, Akne, vermehrtes Schwitzen, Alopezie, Hirsutismus, Vaskulitis, Störungen im Knochenstoffwechsel, tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen, andere Harnbeschwerden, sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido, erektile Dysfunktion, verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermiogenese, erhöhter Augeninnendruck, erhöhte Cholesterol-Spiegel, veränderte Schilddrüsenfunktions-Parameter, Stürze aufgrund von Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrheitszuständen und Sedierung
UAW ohne Angabe der Häufigkeit: Anfallshäufung, Knochenmarkinsuffizienz, Ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]), Hyperammonämie, Gedächtnisstörungen, Verschlechterung der Symptome einer Multiplen Sklerose, Kolitis, Reaktivierung einer Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 6, akute generalisierte exanthemische Pustulose, lichenoid Keratose, Onychomadese, Abnahme der Knochendichte, Frakturen, verminderte Vitamin-B-12-Spiegel, erhöhte Homocystein-Spiegel	

drüse, Herzmuskel oder Dickdarm. Auf erste Anzeichen einer solchen Reaktion ist zu achten.

- Während der Behandlung mit Carbamazepin müssen Leber- und Nierenfunktion sowie Natriumspiegel regelmäßig überprüft werden. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen einer Hepatitis wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut, Vergrößerung der Leber umgehend den Arzt aufzusuchen. Wenn sich eine Leberfunktionsstörung verschlechtert oder eine floride Lebererkrankung auftritt, sollte Carbamazepin sofort abgesetzt werden. Falls eine Hyponatriämie festgestellt wird, ist eine Flüssigkeitsrestriktion eine wichtige Gegenmaßnahme, falls dies klinisch indiziert ist.
- Carbamazepin kann durch Enzyminduktion die Serum-Konzentration von Schilddrüsenhormonen reduzieren, wodurch eine Erhöhung der Dosis einer Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Patienten mit Hypothyreose erforderlich wird. Daher ist eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion empfohlen.
- Aufgrund seiner anticholinergen Effekte sollten Patienten mit Glaukom oder und Harnretention nur unter Vorsicht mit Carbamazepin behandelt werden.
- Carbamazepin kann eine Aktivierung latenter Psychosen und, v. a. bei älteren Patienten, des Auftretens von Verwirrungs- oder Erregungszuständen bewirken.
- Durch die Einnahme von Carbamazepin kann, wie bei allen Antiepileptika, das Risiko für suizidales Verhalten und Suizidgedanken erhöht sein. Der Mechanismus für diese UAW ist nicht bekannt. Gefährdete Personen müssen engmaschig überwacht werden.
- Carbamazepin darf zur Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.
- Falls Carbamazepin zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen bei unzureichender Wirksamkeit von Lithium alleine in Ausnahmefällen zusammen mit Lithium gegeben werden soll, ist zur Vermeidung

von Wechselwirkungen darauf zu achten, dass eine Plasmakonzentration von 8 µg/ml Carbamazepin nicht überschritten wird und der Lithiumspiegel in einem niedrigen therapeutischen Bereich gehalten wird. Eine Behandlung mit Neuroleptika sollte zudem mindestens 8 Wochen zurückliegen.

- Aufgrund der Möglichkeit einer Photosensibilisierung sollten sich die Patienten während der Behandlung mit Carbamazepin vor starker Sonnenbestrahlung schützen.
- Eine Carbamazepin-Behandlung kann mit Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrheitszuständen und Sedierung verbunden sein. Dies kann zu Stürzen und damit zu Frakturen oder anderen Verletzungen führen. Bei Patienten mit Krankheiten, Beschwerden oder Medikationen, die diese Auswirkungen verstärken könnten, sollte eine umfassende Beurteilung des Sturzrisikos in Betracht gezogen werden.
- Ein abruptes Absetzen von Carbamazepin kann zu Anfällen führen. Daher sollte ein schrittweises Ausschleichen über einen Zeitraum von 6 Monaten erfolgen.

## Wechselwirkungen

- CYP450-Substrate (vor allem CYP2C8 und CYP3A4): Aufgrund der Konkurrenz um CYP450-Biotransformationsenzyme kann es durch Carbamazepin zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen und somit zu einer Wirkungseinschränkung von zahlreichen Begleittherapeutika kommen. Besondere Vorsicht ist bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite wie oralen Antikoagulantien, Carbamazepin, Ciclosporin, Tacrolimus, Clozapin, Lamotrigin, Theophyllin, verschiedenen Calciumkanalblockern (Nifedipin, Nimodipin, Verapamil), Tetracyclinen, Praziquantel, Felbamate, Estrogenen, Alcuronium, Diazoxid, Furosemid, Paroxetin, Digitoxin, Methadon, Itraconazol, Corticosteroiden, Pancuronium sowie bei verschiedenen Antipsychotika und Antidepressiva geboten.
- Phenytoin: Plasmakonzentration von Phenytoin kann durch Carbamazepin so-

wohl erhöht als auch vermindert werden, in Ausnahmefällen sind Verwirrheitszustände bis hin zum Koma möglich.

- Bupropion: Carbamazepin führt zu einer Reduktion der Plasmaspiegel von Bupropion senken und zu erhöhten Spiegeln des Metaboliten Hydroxbupropion, so dass die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion verringert wird.
- Trazodon: Carbamazepin kann den Plasmaspiegel von Trazodon senken, scheint jedoch den antidepressiven Effekt von Trazodon zu verstärken.
- Induktoren des Cytochrom-P-450 Systems wie andere Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure), Theophyllin, Rifampicin, Doxorubicin, Cisplatin, Johanniskraut: Durch Enzyminduktion von CYP450-Isoenzymen muss mit verminderten Carbamazepin-Plasmaspiegeln und damit mit Wirkungseinschränkungen gerechnet werden.
- Valproinsäure, Primidon: Diese Antiepileptika führen zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels des pharmakologisch wirksamen Metaboliten Carbamazepin-10,11-Epoxid.
- Felbamat: Der Plasmaspiegel von Carbamazepin kann durch Felbamat vermindert und der von Carbamazepin-10,11-Epoxid erhöht werden, gleichzeitig kann der Felbamat-Spiegel sinken.
- Cytochrom-P-450-Inhibitoren, wie Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin, Troleandomycin, Josamycin, Clarithromycin), Isoniazid, Calciumantagonisten (z.B. Verapamil, Diltiazem), Acetazolamid, Dextropropoxyphen/Propoxyphen, Viloxazin, Danazol, Ritonavir, Antimykotika vom Azol-Typ (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol), Nicotinamid (in hoher Dosierung bei Erwachsenen), Fluoxetin, Nefazodon, Terfenadin, Loratadin, Cimetidin möglicherweise auch Desipramin und Fluvoxamin: Diese Substanzen führen zu einer Erhöhung der Carbamazepin-Plasmaspiegel und damit zu einer Verstärkung der Wirkung und der Toxizität.
- Neuroleptika, Metoclopramid: Carbamazepin verstärkt die neurologischen UAW von diesen Substanzen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms oder eines Stevens-Johnson-Syndroms.
- Lithium: Zusammen mit Carbamazepin kommt es zu einer gegenseitigen Verstärkung der neurotoxischen Effekte beider Wirkstoffe.
- Isoniazid: Kombiniert eingesetztes Carbamazepin bewirkt ein erhöhtes Risiko für Lebertoxizität.
- Hydrochlorothiazid, Furosemid: Diese Diuretika verstärken die mit Carbamazepin assoziierte Gefahr einer symptomatischen Hyponatriämie.
- Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Pancuronium): Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel kann durch Carbamazepin beeinträchtigt werden. Dadurch ist eine raschere Aufhebung der neuromuskulären Blockade möglich. Patienten, die mit Muskelrelaxanzien behandelt werden, sollten diesbezüglich überwacht und die Dosierung dieser Arzneimittel ggf. erhöht werden.
- Isotretinoin: Der Carbamazepin-Plasmaspiegel sollte bei gleichzeitigem Einsatz von Isotretinoin regelmäßig kontrolliert werden.
- Paracetamol: Die Bioverfügbarkeit von Paracetamol wird durch kombiniert eingesetztes Carbamazepin vermindert.
- Schilddrüsenhormone: Carbamazepin scheint die Elimination von Schilddrüsenhormonen zu verstärken und den Bedarf an diesen bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen. Insbesondere die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin und anderen Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital) kann die Schilddrüsenfunktion verändern.
- MAO-Hemmer oder Antidepressiva vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Fluoxetin): Carbamazepin kann zusammen mit SSRI das Auftreten eines toxischen Serotonin-Syndroms begünstigen. Eine kombinierte Anwendung ist daher zu vermeiden. Für die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern besteht eine Kontraindikation.
- Nefazodon: Carbamazepin führt zu einer Reduktion des Nefazodon-Plasmaspiegels bis hin zum Wirkungsverlust. Darüber

hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und Carbamazepin der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-epoxid reduziert.

- Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (z. B. bestimmte Antiarrhythmika, Antidepressiva oder Makrolid-Antibiotika): Zusammen mit Carbamazepin ist das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen erhöht. Insbesondere im Zusammenhang mit einer Hypokaliämie kann es zu lebensbedrohlichen Torsades-de-pointes-Arrhythmien kommen.

### Schwangerschaft/Stillzeit

**Schwangerschaft:** Carbamazepin erreicht beim Feten 50–80 % der mütterlichen Plasmaspiegel. Bei allen Antikonvulsiva muss mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko gerechnet werden. Durch die Anwendung von Carbamazepin verdoppelt sich die Rate angeborener grobstruktureller Fehlbildungen, aber auch kognitive Beeinträchtigungen werden diskutiert. Möglicherweise aufgrund von reduzierten Folsäurespiegeln liegt das Risiko für Spina bifida bei etwa 1 %. Ohne medikamentöse Behandlung treten jedoch bei Epileptikerinnen während der Schwangerschaft verschiedene Komplikationen auf, die sowohl die Mutter als auch das Kind gefährden können. Unter Beachtung der Risiken und strenger Überwachung der betreffenden Patientin ist eine Monotherapie mit dem gut erprobten Carbamazepin während der Schwangerschaft vertretbar. Eine Kombinationstherapie erhöht das Fehlbildungsrisiko. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Kontrazeption auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen. Zur Vorbeugung von Blutungsstörungen bei den Carbamazepin-exponierten Nachkommen wird empfohlen, der Mutter in den letzten Wochen der Schwangerschaft sowie dem Neugeborenen Phytomenadion (Vitamin K<sub>1</sub>) zu geben. Die Zuverlässigkeit einer hormonellen Kontrazeption kann aufgrund der enzyminduzierenden Eigenschaften von Carbamazepin negativ beeinflusst oder sogar aufgehoben werden. Deshalb sollten Frauen im gebärfähigen Alter

andere, nicht hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen werden.

**Stillzeit:** Carbamazepin und sein aktiver Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid gehen in die Muttermilch über. Eine Monotherapie mit Carbamazepin ist während der Stillzeit dennoch möglich. Unerwünschte Effekte wurden bislang nicht dokumentiert. Der Säugling muss jedoch hinsichtlich Trinkschwäche, Müdigkeit, Erbrechens oder einer Veränderung der Leberwerte gut überwacht werden.

### Überdosierung/Anwendungsfehler

**Symptome akut:** Es kann zu Schwindel, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Nausea, Vomit, Unruhe, Verwirrtheit, unwillkürlichen Bewegungen, Mydriasis, Nystagmus, Flushing, Harnretention, Zyanose, Opisthotonus, Reflexanomalien (abgeschwächte oder gesteigerte Reflexe), Tremor, Erregung, tonisch-klonischen Konvulsionen sowie zu respiratorischen und kardiovaskulären Störungen mit meist hypotonen Blutdruckwerten (evtl. auch Hypertonus), Tachykardie und AV-Block sowie zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Atem- und Herzstillstand kommen. EEG-Dysrhythmien und EKG-Veränderungen (Arrhythmien, Überleitungsstörungen) sind ebenfalls möglich. In Einzelfällen wurden veränderte Laborparameter wie Leukozytose, Leukopenie, Neutropenie, Glucosurie oder Acetonurie festgestellt.

**Therapie:** Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Die Vitalfunktionen müssen unter klinischen Bedingungen gesichert werden. Die Plasmakonzentration von Carbamazepin und die Herzfunktion sind zu überprüfen, ggf. sind Korrekturen der Elektrolytverschiebungen notwendig. Bei Krampfanfällen können geeignete Antikonvulsiva verabreicht werden. Der Einsatz von Barbituraten wird in der Literatur, wegen der Induzierung einer respiratorischen Depression, besonders bei Kindern, nicht empfohlen. Ein spezifisches Antidot bei Intoxikation mit Carbamazepin ist bislang nicht verfügbar. Forcierte Diurese sowie Hämo- und Peritonealdialyse sind wegen der hohen Proteinbindung von Carbamazepin wenig erfolgversprechend.

**Hinweis:** Tödliche Vergiftungen wurden bei Erwachsenen nach Einnahme von 3,2 g Carb-

amazepin berichtet. Ein Kleinkind verstarb nach Applikation von 1,6 g. Allerdings wurden auch Fälle von Erwachsenen berichtet, die nach Einnahme von 40 g unter Intensivbehandlung überlebten.

**Art des Anwendungsfehlers:** Überdosierung bei ungenügend geschüttelter Suspension

**Akute Toxizität:** LD<sub>0</sub> oral 1920 mg/kg (Frau), 54 mg/kg (Mann) (Aplastische Anämie, Ataxie, gesteigerte Harnmenge, Agranulozytose)

TD<sub>0</sub> oral 19 mg/kg (Kind), 28 mg/kg (Frau), 94 mg/kg (Mann) (Somnolenz, Thrombozytopenie, gastrointestinale Beschwerden)

LD<sub>50</sub> oral 5620 mg/kg (Hund), 920 mg/kg (Meerschweinchen), 529 mg/kg (Maus), 2680 mg/kg (Kaninchen), 1957 mg/kg (Ratte)

## Aufbewahrung/Haltbarkeit

Retardtabletten:

Nicht über 25 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Saft:

Vor Licht geschützt nicht über 25 °C lagern

Die Suspension ist innerhalb von 12 Wochen nach Öffnen zu verbrauchen.

Tabletten:

Vor Feuchtigkeit geschützt nicht über 25 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

## Handelspräparate

**Originalpräparat:** Tegretal

**Generika (Bsp.):** Carbadura, Carbamazepin

Hexal, Carbamazepin-ratiopharm, Timonil

**Kombinationspräparate (Bsp.):**

Keine am Markt

## Bewertung

- Carbamazepin ist ein Antiepileptikum der 1. Wahl.
- Es wird eingesetzt zur Behandlung von einfachen und komplexen fokalen sowie sekundär generalisierten Anfällen. Weitere Anwen-

dungsgebiete sind die Trigeminusneuralgie und die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen. Zur Behandlung von Absencen ist Carbamazepin nicht geeignet.

- Im Vergleich zu Phenobarbital, Phenytoin und Primidon gibt es weniger Beeinträchtigungen von kognitiven Funktionen und des Verhaltens. Allerdings treten z.T. erhebliche UAW und Langzeitfolgen auf. Daher sollten andere Therapeutika mit erwiesener vergleichbarer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit stärker berücksichtigt werden.
- Eine breite Erfahrungslage und günstige Kosten gelten als Gründe für den bevorzugten Einsatz.

## Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2022  
DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Carbamazepine (Zugegriffen 04.04.2022)

Desitin. Fachinformation Timonil. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand Januar 2022

Friese K, Mörike K, Neumann G, Paulus W. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2021

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 04.04.2022)

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020

Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand Januar 2022

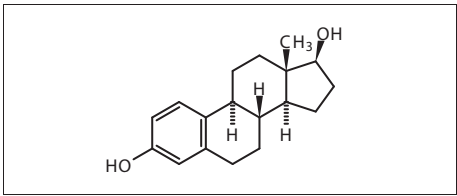
ratiopharm GmbH. Fachinformation Carbamazepin-ratiopharm. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand November 2021

Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

Christine Stanko / Monika Neubeck

# Estradiol

Status (Rx)



Estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (IUPAC)  
**In Handelspräparaten als** Estradiol, Estradiol-Hemihydrat (0821), Estradiolvalerat (1614), Estradiolbenzoat (0139)

### Einordnung

Estrogen  
**ATC:** D11AX34  
G03CA03  
G03CC13  
G03CD03  
G03AB08 (Kombination mit Dienogest)  
G03AA17 (Kombination mit Medroxyprogesteron)  
G03AA14 (Kombination mit Nomegestrol)  
H01CC54 (Kombination mit Relugolix und Norethisteron)  
G03CA53 (andere Kombinationen)  
G03CD53 (andere Kombinationen)  
**DDD-Erw.:** 0,3 mg nasal  
2 mg peroral  
1 mg parenteral als Depot mit kurzer Wirkdauer  
0,3 mg parenteral als Depot mit langer Wirkdauer  
5 mg rektal  
50 µg/24 h als Pflaster transdermal  
1 mg als Gel transdermal  
25 µg vaginal  
7,5 µg/24 h als Vaginalring  
**DDD-Kdr.:** Noch nicht festgelegt

### Pharmakodynamik

Als synthetisches Estradiol ist es chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Es substituiert den Verlust der Estrogen-Produktion bei postmenopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

### Pharmakokinetik: Estradiol

PB [%]	50–90
BV [%]	3 (peroral) 25 (parenteral/nasal) 6 (transdermal) 100 (intramuskulär)
HWZ [h]	21–26
t <sub>max</sub> [h]	1,5–2
WE [h]	4 Stunden (transdermale Hormonersatztherapie) 3 Tage (perorale Hormonersatztherapie)
WD [h]	24 (transdermale Hormonersatztherapie)
E	Hepatische Biotransformation u. a. mit CYP450-Isoenzymen, 90–95 % renale Exkretion

**Bioverfügbarkeit:** Nach peroraler Gabe wird die Substanz vollständig resorbiert. Innerhalb von 1,5–2 Stunden treten maximale Plasmaspiegel auf. Estradiol unterliegt jedoch einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Nur die mikronisierte Form erreicht mit 3–5 % eine akzeptable perorale Bioverfügbarkeit. Durch Umgehung des First-Pass-Effekts werden bei nasaler und transdermaler Applikation Bioverfügbarkeits-Werte von 25 bzw. 6 % erzielt.

**Verteilung:** Estradiol wird an Sexualhormon-bindendes-Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 50–90 %. Estradiol verteilt sich im Körper analog zu den endogenen Estrogenen.

**Metabolismus:** Estradiol wird in der Leber zu den etwas schwächer wirksamen Estrogenen Estron und Estriol umgewandelt. Die Biotransformation erfolgt mittels CYP1A2 und CYP3A4. Nach Konjugation mit Glucuronsäure und Sulfat unterliegen Estrogene einem enterohepatischen Kreislauf.

**Exkretion:** Die Ausscheidung erfolgt zu 90–95 % renal. Im Urin finden sich hauptsächlich Estriol, jedoch auch Estradiol, Estron und Konjugate. Etwa 5–10 % werden mit den Fäzes ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 21–26 Stunden.

Est  
Estradiol

## Abgabehinweise: Estradiol

**Beratung:** Frauen mit intaktem Uterus erhalten zusätzlich zu Estrogen noch ein Gestagen über 12–14 d/Zyklus, um eine estrogeninduzierte Endometriumhyperplasie zu verhindern. Falls während der Estradioltherapie Symptome wie Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion, signifikante Erhöhung des Blutdrucks, Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen, plötzliche Sehstörungen oder eine Schwangerschaft auftreten ist die Estradiol-Therapie sofort abubrechen und ein Arzt aufzusuchen. Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

**Dosierung:** Peroral:

Einmal täglich 2 mg (Dragee, Tablette)

Transdermal:

Zweimal wöchentlich 25–100 µg (Pflaster) oder 1,5 mg (drei Pumphübe eines 0,1 %igen Gels)

Nasal:

Einmal täglich 0,150 mg (1 Sprühstoß)

Vaginal:

Initial einmal täglich 25 µg, ab Woche 3 zweimal wöchentlich 25 µg (Vaginaltablette oder Creme mit 0,1 mg/g)

Vaginalring mit 2 mg über 3 Monate

Intramuskulär:

10 mg alle zwei Wochen

**Anwendung:** Gel: Zum Aufstreichen auf saubere, trockene und intakte Haut (etwa 200–400 cm<sup>2</sup>, nicht auf Brüste, Genitalorgane oder Schleimhäute)

Injektionszubereitung: Zur langsamen intramuskulären Injektion

Nasenspray: Zum Einsprühen in die Nase

Pflaster: Zur Applikation als transdermales therapeutisches System (TTS) auf eine saubere, trockene, gesunde, fettfreie Hautstelle des Abdomens

Tablette: Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit

Vaginalcreme: Zum Aufbringen auf die betroffenen Areale

Vaginalring: Zum tiefen Einführen in die Scheide

Vaginaltablette: Zum tiefen Einführen in die Scheide mit Hilfe eines Applikators

**Besondere Handhabung:** Das Gel möglichst immer zur gleichen Tageszeit anwenden, Einmassieren ist nicht notwendig, ein täglicher Wechsel der Applikationsstelle wird empfohlen.

Die nasale Anwendung sollte möglichst immer zur gleichen Tageszeit in zuvor gereinigte Nase erfolgen.

Eine Anwendung des Pflasters an der Taille sollte nicht stattfinden, da eine Ablösung durch anliegende Kleidung möglich ist.

Die Vaginalcreme ist äußerlich auf die erkrankten Hautstellen aufzutragen oder mit dem Applikator in die Scheide einzuführen.

Bei vaginaler Anwendung von Estradiol-haltiger Creme oder entsprechenden Ovula kann es bei Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit kommen.

**Anwendungsdauer:** Wird vom Arzt bestimmt

**Wichtige Wechselwirkungen:** Induktoren des CYP450-Systems (z. B. Phenobarbital, Rifampicin oder Johanniskraut): Aufgrund der beschleunigten Biotransformation kann die Wirkung von Estradiol eingeschränkt sein;

Antibiotika: Einige Antibiotika zerstören die intestinale Flora und führen so zu einer verringerten Resorption von Estradiol sowie zur Unterbrechung des entero-hepatischen Kreislaufs. Möglicherweise muss mit Wirkverlusten gerechnet werden;

Inhibitoren des CYP450-Systems (z. B. Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika oder Grapefruit): Durch die reduzierte Metabolisierung von Estradiol sind verstärkte Wirkungen und UAW möglich;

Antidiabetika oder Insulin: Estradiol hat Einfluss auf die Glucosetoleranz, so dass Antidiabetika oder Insulin evtl. neu dosiert werden müssen.

**Interaktion mit Nahrung:** Nicht bekannt

## Anwendungsgebiete

- Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogen-Mangelsymptomen in der Postmenopause
- Estrogen-Substitution nach Ovariectomie (operativ bedingter Menopause)

- Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporose-Prävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen

Abgabehinweise: Estradiol (Fortsetzung)

<p><b>Wichtige UAW:</b> Kopfschmerzen, Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Brustspannen, Brustschmerzen, Dysmenorrhö, Menstruationsbeschwerden, unregelmäßige vaginale Blutungen, Fluor vaginalis</p> <p><b>Fragen an den Patienten:</b> Nehmen Sie derzeit Antibiotika oder Antimykotika ein? (siehe Wechselwirkungen) Neigen Sie zu Thromboembolien? (s. Warnhinweise)</p> <p><b>Warnhinweise:</b> Eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt. Eine HRT ist mit einem für venöse Thromboembolien (VTE), Schlaganfälle, Brust-</p>	<p>krebs und Eierstockkrebs verbunden. Bei der Behandlung von Patientinnen mit Uterusmyom, Endometriose, Risikofaktoren für Thromboembolien, Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, Hypertonie, Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom), Diabetes mellitus, Cholelithiasis, Migräne oder anderen starken Kopfschmerzen, systemischem Lupus erythematodes, Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte, Epilepsie, Asthma bronchiale, Otosklerose, fibrozystischer Mastopathie, angeborener schwerer Fettstoffwechselstörungen, Adipositas permagna oder Sichelzellanämie ist besondere Vorsicht geboten. Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie in der Menopause/Postmenopause ohne regelmäßige Zusatzbehandlung mit einem Gestagen darf nur nach operativer Entfernung des Uterus erfolgen. Eine Estrogen-Monotherapie kann die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie mit evtl. Übergang in ein Uteruskarzinom fördern.</p>
<p>Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.</p>	

- Durch Estrogenmangel verursachte postmenopausale Beschwerden des Genitaltraktes wie z. B. trockene Scheide, verursacht durch atrophische Vaginitis mit oder ohne Pruritus vulvae (vaginale Anwendung)

Darreichungsform/Anwendung

**Gel:** Zum Aufstreichen auf saubere, trockene und intakte Haut (etwa 200–400 cm<sup>2</sup>, nicht auf Brüste, Genitalorgane oder Schleimhäute) Das Gel möglichst immer zur gleichen Tageszeit anwenden, Einmassieren ist nicht notwendig, ein täglicher Wechsel der Applikationsstelle wird empfohlen.

**Injektionszubereitung:** Zur langsamen intramuskulären Injektion

**Nasenspray:** Zum Einsprühen in die Nase Die Anwendung sollte möglichst immer zur gleichen Tageszeit in zuvor gereinigte Nase erfolgen.

**Pflaster:** Zur Applikation als transdermales therapeutisches System (TTS) auf eine saubere, trockene, gesunde, fettfreie Hautstelle des Abdomens

Eine Anwendung an der Taille sollte nicht erfolgen, da eine Ablösung durch anliegende Kleidung möglich ist. Die Hautstelle sollte frei

von Öl und ohne Hautschäden oder -verletzungen sein. Handelsübliche Pflaster werden im Allgemeinen 2-mal wöchentlich gewechselt und dürfen nicht nacheinander auf die gleiche Hautstelle geklebt werden (in einem Intervall von einer Woche möglich).

**Tablette:** Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit

Die Applikation sollte stets zur gleichen Tageszeit erfolgen.

**Vaginalcreme:** Zum Aufbringen auf die betroffenen Areale

Die Creme sollte äußerlich auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen oder mit dem Applikator in die Scheide eingeführt werden.

**Vaginalring:** Zum tiefen Einführen in die Scheide

**Vaginaltablette:** Zum tiefen Einführen in die Scheide mit Hilfe eines Applikators

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Die Notwendigkeit einer Estradioltherapie sollte in regelmäßigen Abständen geprüft werden.

Die Behandlung mit der Estradiol-haltigen Creme (100 µg/g) ist aufgrund fehlender Daten zur Langzeitsicherheit auf einen einmaligen

## Therapieregime: Estradiol

### Symptome eines Hormonmangels (Systemische und topische Applikation)

Peroral:

Einmal täglich 2 mg (Dragee, Tablette)

Transdermal:

Zweimal wöchentlich 25–100 µg (Pflaster) oder 1,5 mg (drei Pumphübe eines 0,1 %igen Gels) Nasal:

Einmal täglich 0,150 mg (1 Sprühstoß)

Vaginal:

Initial einmal täglich 25 µg, ab Woche 3 zweimal wöchentlich 25 µg (Vaginaltablette oder Creme mit 0,1 mg/g)

Vaginalring mit 2 mg über 3 Monate

Intramuskulär:

10 mg alle zwei Wochen

Für Frauen über 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

gen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Wochen zu begrenzen.

### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Estradiol
- Estrogen-abhängige Tumoren
- Bestehende oder frühere Brustkrebs-Erkrankung
- Diagnostisch nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurück liegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Akute Lebererkrankung oder zurück liegende Lebererkrankungen, so lange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- Schwangerschaft und Stillzeit

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

### Warnhinweise

- Eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität

beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

- Eine HRT ist mit einem 1,3–3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, vor allem für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später. Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert.
- Pharmakokinetische Daten zu Estradiol-haltigen Arzneimitteln zur intravaginalen Anwendung zeigen eine erhebliche systemische Bioverfügbarkeit von Estradiol mit Werten, die über dem normalen postmenopausalen Bereich liegen. Eine systemische Exposition kann mit Risiken verbunden sein, die auch für orale und transdermale Arzneimittel zur Hormonersatztherapie bekannt sind.
- Die Linoladiol-haltige Creme sollte nicht bei Patientinnen angewendet werden, die mit peroralen oder transdermalen Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie behandelt werden.
- Bei der Behandlung von Patientinnen mit Uterusmyom, Endometriose, Risikofaktoren für Thromboembolien, Risiko-

UAW: Estradiol

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Kopfschmerzen, Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Brustspannen, Brustschmerzen, Dysmenorrhö, Menstruationsbeschwerden, unregelmäßige vaginale Blutungen, Fluor vaginalis
≥ 1 % < 10 %	Depression, Nervosität, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Akne, Hautausschlag, trockene Haut, Pruritus, Brustvergrößerung, Menorrhagie, Uteruskrämpfe, Vaginitis, Endometriumhyperplasie, Schmerzen, Rückenschmerzen, Asthenie, periphere Ödeme als Folge einer Natrium- und Wasserretention, Gewichtsveränderungen, Krämpfe in den Beinen; transdermale Behandlung: Chloasma an den für die Applikation verwendeten Hautpartien
≥ 0,1 % < 1 %	Migräne, Schwindel, Blutdruckerhöhung, Erbrechen, Hautverfärbung, erhöhte Transaminasen, nach einigen Anwendungsjahren erhöhtes Brustkrebsrisiko, ansteigend mit zunehmender Behandlungsdauer, reversibel spätestens 5 J. nach Behandlungsende, Sehstörungen, Kontaktlinsenunverträglichkeit, Cholelithiasis, Urtikaria, Juckreiz; lokale/vaginale Behandlung: Vorübergehend vermehrter Ausfluss, lokale Reizungen des Vaginalepithels
≥ 0,01 % < 0,1 %	Erhöhtes Risiko für Estrogen-abhängige gutartige und maligne Neubildungen, v. a. Endometriumhyperplasie und -karzinom, Parästhesie, venöse Thromboembolie (Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen, Lungenembolie), Gallensteine, Myasthenie, Uterusleiomyome, paratubare Zysten, endozervikale Polypen, Libidoveränderungen, allergische bzw. anaphylaktoide Reaktionen, vaginale Candidiasis, Juckreiz, Alopezie, Blutdruckerhöhung, Palpitationen, Myokardinfarkt, Schlaganfall; lokale/vaginale Behandlung: Erosion des Vaginalepithels, vaginale Blutungen
< 0,01 %	Asymptomatisch verschlechterte Leberfunktion, cholestatischer Ikterus, plötzliche Sehstörungen, sensorische Ausfälle wie Hörstörungen, Verschlimmerung variköser Venen, Blutdruckanstieg, Lebertumore
In Abhängigkeit vom Applikationsweg können die Inzidenzen abweichen.	

Est  
Estradiol

- faktoren für estrogenabhängige Tumore, Hypertonie, Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom), Diabetes mellitus, Cholelithiasis, Migräne oder anderen starken Kopfschmerzen, systemischem Lupus erythematodes, Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte, Epilepsie, Asthma bronchiale, Otosklerose, fibrozystischer Mastopathie, angeborener schwerer Fettstoffwechselstörungen, Adipositas per magna oder Sichelzellanämie ist besondere Vorsicht geboten.

  - Falls Symptome wie Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion, signifikante Erhöhung des Blutdrucks, Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen, plötzliche Sehstörungen oder eine Schwangerschaft auftreten ist die Estradiol-Therapie sofort abzubrechen und ein Arzt aufzusuchen.
  - Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie in der Menopause/Postmenopause ohne regelmäßige Zusatzbehandlung mit einem Gestagen darf nur nach operativer Entfernung des Uterus erfolgen.
  - Bei intaktem Uterus ist die zyklische Kombination mit einem Gestagen erforderlich, eine Estrogen-Monotherapie kann die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie mit evtl. Übergang in ein Uteruskarzinom fördern.
  - Eine ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä malignen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher sollte in Betracht gezogen werden, bei Patientinnen bei denen auf Grund einer Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde und bei denen eine residuale Endometriose vorliegt, ein Gestagen zusätzlich

zur Estrogensubstitutionstherapie zu geben.

- Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u.U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.
- Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig. Die behandelten Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen. Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.
- Das Ovarialkarzinom tritt unter einer HRT viel seltener auf als Brustkrebs.
- Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist.
- Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken. Daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.
- Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die

bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

## Wechselwirkungen

- Induktoren des CYP450-Systems (z.B. Phenobarbital, Rifampicin oder Johanniskraut): Aufgrund der beschleunigten Bio-transformation kann die Wirkung von Estradiol eingeschränkt sein.
- Antibiotika: Einige Antibiotika zerstören die intestinale Flora und führen so zu einer verringerten Resorption von Estradiol sowie zur Unterbrechung des entero-hepatischen Kreislaufs. Möglicherweise muss mit Wirkverlusten gerechnet werden.
- Inhibitoren des CYP450-Systems (z.B. Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika oder Grapefruit): Durch die reduzierte Metabolisierung von Estradiol sind verstärkte Wirkungen und UAW möglich.
- Imipramin und Ciclosporin: Estradiol kann die Wirkspiegel dieser Substanzen erhöhen und damit deren Wirkung und Toxizität steigern.
- Antidiabetika oder Insulin: Estradiol hat Einfluss auf die Glucosetoleranz, so dass Antidiabetika oder Insulin evtl. neu dosiert werden müssen.
- HCV-Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: In Zusammenhang mit gleichzeitig verabreichten Estrogenen traten in klinischen Studien verstärkt Transaminase(ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes auf. Bis zum Vorliegen weiterer Daten ist besondere Vorsicht geboten, auch bei dem weiteren HCV-Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir.

## Schwangerschaft/Stillzeit

**Schwangerschaft:** Während der Schwangerschaft gibt es keine Indikation für die Behandlung mit Estrogenen. Sollte es während einer Behandlung zu einer Schwangerschaft kommen, ist die Behandlung (auch eine lokale/vaginale Behandlung) sofort abzubrechen. Die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogen-Exposition des Fetus

relevant sind, zeigen allerdings keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

**Stillzeit:** Estradiol tritt nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Wenn die normalerweise während der Stillzeit empfohlene Minipille (niedrig dosiertes Gestagenpräparat zur hormonellen Verhütung) nicht vertragen wird, kann bei ausreichender Rückbildung ein Estradiol-haltiger Vaginalring verwendet werden.

## Überdosierung/Anwendungsfehler

**Symptome akut:** Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen kommen. Eine toxische Grenzdosis wurde nicht ermittelt.

**Symptome chronisch:** Bei längerfristiger hochdosierter Anwendung sind Fluor vaginalis, Durchbruchblutung, Wasserretention, Mastodynie, Angstzustände und Reizbarkeit möglich.

**Therapie:** Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert.

**Akute Toxizität:** LD<sub>50</sub> s. c. 300 mg/kg (Ratte)

## Aufbewahrung/Haltbarkeit

Creme:

Nicht über 25 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 2 Jahre

Nach Anbruch verwendbar, solange die Beschaffenheit der Creme nicht deutlich verändert ist

Gel:

Keine besonderen Anforderungen

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Nach Anbruch 3 Monate verwendbar

Pflaster:

Im intakten Beutel nicht über 25 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 2 Jahre

Ring:

Keine besonderen Anforderungen

Dauer der Haltbarkeit 2 Jahre

Tabletten:

Nicht über 30 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 5 Jahre

Transdermales Spray:

Nicht über 25 °C oder im Kühlschrank lagern, nicht einfrieren

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Nach Anbruch über 56 Tage verwendbar

Vaginaltabletten:

Vor Licht geschützt aufbewahren

Dauer der Haltbarkeit 2 Jahre

## Handelspräparate

**Originalpräparat:** Progynova, Lenzetto, Linoladiol, Gynokadin

**Generika (Bsp.):** Aerodiol, Cutanum, Demestril, Estraderm TTS, Estradot, Estreva, Estrifam, Estring, Estronorm, Fem7 Sequi, Femoston mono, Sisare, Vagirux

**Kombinationspräparate (Bsp.):** Estradiol (E.) + Cyproteron (Climen)

E. + Dienogest (Climodien, Lafamme)

E. + Dydrogesteron (Femoston, Femphasyl)

E. + Drospirenon (Angeliq, Klimedix)

E. + Estriol (CycloÖstrogynol)

E. + Flupredniden (Crinothermal fem)

E. + Levonorgestrel (Cyclo-Progynova, Fem 7 combi, Klimonorm, Wellnara)

E. + Medroxyprogesteron (CycloPolar, Indivina, Osmil, Östronara, Sisare)

E. + Norethisteron (Activelle, Clionara, Clionelle, Estalis, Estragest TTS, Gynamon, Kliogest, Mericomb, Merigest, Novofem, Sequidot, Trisequens)

E. + Normegestrol (Zoely)

E. + Prasteron (Gynodian Depot)

E. + Prednisolon (Linoladiol-H N)

E. + Prednisolon + Salicylsäure (Alpicort F)

E. + Progesteron (Bijuva)

E. + Relugolix + Norethisteron (Ryeqo)

## Bewertung

- Estradiol ist das biologisch aktivste estrogene Hormon und wird zur postmenopausalen Ersatztherapie bei Estrogen-Mangelsymptomen in der Postmenopause und bei signifikantem Osteoporose-Risiko eingesetzt.
- In äquieffektiven Dosierungen ist keine therapeutische Überlegenheit für ein bestimmtes Estrogen bei der Behandlung menopausaler Symptome oder von Osteoporose feststellbar.
- Mittel der Wahl zur Osteoporosetherapie sind jedoch Bisphosphonate.
- Estradiol sollte nur angewendet werden, wenn der Nutzen die von Estrogenen ausgehenden Gefahren wie Brustkrebskrankungen oder Thromboembolien überwiegt.

Est

Estradiol

- Bei Frauen mit hohem Leidensdruck einer vulvovaginalen Atrophie steht als Alternative zu vaginal angewandtem Estradiol das peroral applizierte Ospemifen zur Verfügung. Der erzielte Effekt ist ähnlich dem durch lokal applizierte Estrogene. Allerdings ist der Estrogen-Modulator Ospemifen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome, für thrombotische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie für tiefen Venen-thrombosen assoziiert.
- Aufgrund der von der systemisch applizierten Medikation ausgehenden Gefährdung sollte die Anwendung jedoch auf Patientinnen beschränkt bleiben, für die keine topische Applikation von Estrogen-haltigen Zubereitungen möglich ist. Unter diesen Umständen sollte eine Behandlung allenfalls für Patientinnen mit hohem Leidensdruck in Erwägung gezogen werden.
- Estradiol wird in Kombination mit Relugolix und Norethisteron zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter angewendet.
- Seit Einführung der Gonadolibherine ist die Anwendung von Estrogenen bei Prostatakarzinom nicht mehr üblich.

## Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2022

Besins Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Gynokadin. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand Dezember 2021

Dr. August Wolff GmbH. Fachinformation Linoladiol. FachInfo-Service – Fachinforma-

tionsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand August 2020

DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Estradiol (Zugegriffen 29.03.2022)

Friese K, Mörike K, Neumann G, Paulus W. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2021

Gedeon Richter Pharma GmbH. Fachinformation Lenzetto. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand März 2021

Gedeon Richter Pharma GmbH. Fachinformation Vagirux. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand Januar 2021

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020

Jenapharm GmbH. Fachinformation Estradio fem. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand Januar 2022

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 29.03.2022)

Meda Pharma GmbH. Fachinformation Dermostril. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand August 2020

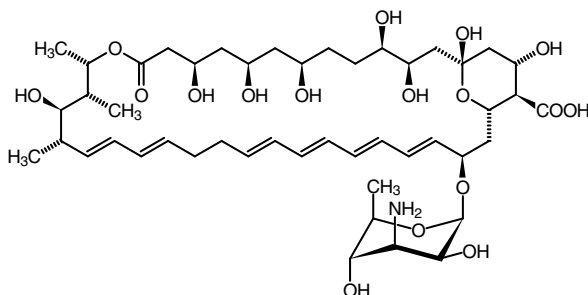
Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Estring. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen) Rote Liste® Service GmbH, Stand Mai 2021

Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

Ulrike Bindl / Monika Neubeck

# Nystatin

Status (OTC)



(1S,15S,17R,18S,19E,21E,25E,27E,29E,31E)-33-[(3S,4S,5S,6R)-4-amino-3,5-dihydroxy-6-methyl-oxan-2-yl]oxy-1,3,4,7,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,25,27,29,31-hexaen-36-carboxylsäure (IUPAC)

In Handelspräparaten als Nystatin (0517)

## Einordnung

Antimykotikum

**ATC:** A01AB33

A07AA02

D01AA01

G01AA01

D01AA51 (Kombinationen)

G01AA51 (Kombinationen)

D01AA91 (Kombination mit Zinkoxid)

**DDD-Erw.:** 2,5 g topisch

0,1 Mio Einheiten vaginal

1,5 Mio Einheiten peroral

500 000 Einheiten peroral

**DDD-Kdr.:** Noch nicht festgelegt

## Pharmakodynamik

Das Polyen Nystatin wirkt in Abhängigkeit von der Dosierung fungistatisch oder fungizid. Die Substanz ist ein amphoter Tetraen und gehört zur Gruppe der Polyene. Durch irreversible Bindung an Sterole der Zellmembran entstehen Komplexe, die zu einem Anstieg der Membranpermeabilität führen. Bei Zusammenschluss mehrerer solcher Komplexe bilden sich Poren, durch die Zytoplasmabestandteile, insbesondere Kaliumionen, nach außen dringen können. Das pH-Optimum für

die antimykotische Wirkung liegt bei 4 bis 6, bei pH > 7 erfolgt eine rasche Inaktivierung der Substanz. Die hohe Selektivität gegen Hefen und Schimmelpilze beruht auf der großen Affinität zu Ergosterol, das in deren Zellmembran vorkommt. Das Wachstum von Dermatophyten wird etwas weniger gehemmt. Die Affinität zu Cholesterol, dem Bestandteil tierischer Zellmembranen, ist deutlich geringer. Bisher wurden in vivo noch keine resistenten Hefen beobachtet. Es besteht Parallelresistenz zu Amphotericin B. Nystatin ist nicht effektiv gegen Bakterien, Protozoen und Viren.

## Pharmakokinetik: Nystatin

PB [%]	k. A.
BV [%]	minimal
HWZ [h]	k. A.
t <sub>max</sub> [h]	k. A.
WE [h]	24–72 (topisch)
WD [h]	k. A.
E	Exkretion der unveränderten Substanz mit den Fäzes

**Bioverfügbarkeit:** Die Bioverfügbarkeit nach topischer Applikation ist minimal. Auch nach peroraler Gabe werden keine wesentlichen Substanzmengen resorbiert. Lediglich bei Patienten mit Niereninsuffizienz können messbare Plasmaspiegel auftreten.

**Verteilung:** Nach bukkaler Applikation ist Nystatin über zwei Stunden im Speichel nachweisbar.

Nys

Nystatin

## Abgabehinweise: Nystatin

**Beratung:** Bei vaginalem Pilzbefall sollte der Partner untersucht und ggf. mitbehandelt werden. Zudem ist unbedingt auf eine sorgfältige Körperhygiene zu achten. Weiterhin sollte täglich die Unterwäsche gewechselt werden, am besten sind Einmalslips zu verwenden oder Damenbinden vorzulegen.

Durch das Arzneimittel verursachte gelbliche Verfärbungen der Unterwäsche lassen sich durch übliches Waschen wieder entfernen.

**Dosierung:** Oral: 3-mal täglich 500.000 bis 1 Million I.E. Bukkal: 4-mal täglich 50.000 bis 150.000 I.E. Vaginal, Instillation: 1- bis 2-mal täglich 100.000 I.E.

Aerosol: Mehrmals täglich 100.000 I.E. (inhalativ)  
Ohrentropfen: Stündliche Applikation einer Lösung mit 100.000 I.E./ml

*Kinder unter 6 Jahren*

Oral: 4-mal täglich 100.000 bis 200.000 I.E.

Bukkal: 4-mal täglich 50.000 bis 100.000 I.E.

Topisch bei Windeldermatitis: Applikation einer Paste mit 100.000 I.E./g nach jedem Wickeln

**Anwendung:** Tabletten oder Dragees: Nach dem Essen mit etwas Flüssigkeit einnehmen  
Bukkale Zubereitungen zur Behandlung der Mundschleimhaut: Nach den Mahlzeiten gleichmäßig im Mundraum verteilen, möglichst lange einwirken lassen und danach schlucken  
Vaginalovula: Im Liegen tief in die Scheide einführen  
Salben und Cremes: Auf die betroffenen Hautregionen auftragen

Die Blaseninstillation nach Entleerung der Harnblase durchführen und die Suspension möglichst lange in der Blase belassen

**Besondere Handhabung:** Bei Fußpilzbefall können auch Schuhe und Wäsche mit Nystatin-haltigem Puderspray besprüht werden.

**Anwendungsdauer:** Die Behandlungsdauer dauert in der Regel ca. 2 Wochen, die Instillationstherapie ca. 10 Tage.

**Wichtige Wechselwirkungen:** Nicht bekannt

**Interaktion mit Nahrung:** Nicht bekannt

**Wichtige UAW:** Allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden nach (per)oralen Anwendung

**Fragen an den Patienten:** Neigen Sie zu allergischen (Haut)Reaktionen? (s. UAW)  
Welche empfängnisverhütenden Maßnahmen setzen Sie derzeit ein? (s. Warnhinweise)

**Warnhinweise:** Beim Auftreten einer irritativen oder allergischen Kontaktdermatitis sowie bei Erbrechen oder Diarrhö sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei der Behandlung von Pilzinfektionen müssen sämtliche Pilzherde auf der Haut und auf den Schleimhäuten beseitigt werden, um Rückfälle zu vermeiden. Bei vaginaler Anwendung kann es wegen der in den Fertigpräparaten enthaltenen Stearate zur Beeinträchtigung der kontrazeptiven Sicherheit latexhaltiger Kondome oder Diaphragmen kommen. Geschlechtsverkehr sollte während der Behandlungsdauer ohnehin unterbleiben, da Krankheitserreger auch auf den Partner übertragen werden können.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

**Metabolismus:** Nystatin wird nicht biotransformiert.

**Exkretion:** Nach peroraler Gabe wird die unveränderte Substanz mit den Fäzes ausgeschieden.

### Anwendungsgebiete

Topische Behandlung von Candidosen im Mundraum, Intestinaltrakt, Windel-, Vulvovaginal- und Anorektalbereich sowie der Lunge und der Harnblase

### Darreichungsform/Anwendung

**Creme:** Zur topischen (vaginalen) Applikation

**Gel:** Zur bukkalen Applikation und gleichmäßigen Verteilung im Mundraum nach den Mahlzeiten (Zahnspangen oder Zahnprothesen sollten zusätzlich mit dem Gel bestrichen werden)

**Kapsel:** Zur peroralen Einnahme nach dem Essen mit ausreichend Flüssigkeit

**Ohrennarznei:** Zum Eintropfen in den Gehörgang

**Paste:** Zur topischen Anwendung

**Pulver:** Zur Inhalation oder Instillation

**Salbe:** Zur topischen Anwendung

**Tablette:** Zur peroralen Einnahme nach dem Essen mit ausreichend Flüssigkeit

## Therapieregime: Nystatin

### Candidosen (Topische Applikation)

Oral: 3-mal täglich 500.000 bis 1 Million I.E.  
 Bukkal: 4-mal täglich 50.000 bis 150.000 I.E.  
 Vaginal, Instillation: 1- bis 2-mal täglich 100.000 I.E.  
 Aerosol: Mehrmals täglich 100.000 I.E. (inhalativ)  
 Ohrentropfen: Stündliche Applikation einer Lösung mit 100.000 I.E./ml

#### Kinder unter 6 Jahren

Oral: 4-mal täglich 100.000 bis 200.000 I.E. Bukkal: 4-mal täglich 50.000 bis 100.000 I.E.  
 Topisch bei Windeldermatitis: Applikation einer Paste mit 100.000 I.E./g nach jedem Wickeln

**Tropfen:** Zur bukkalen Applikation und gleichmäßigen Verteilung im Mundraum

**Vaginaltablette:** Zum Einführen in die Scheide in Rückenlage, bei einmal täglicher Anwendung vorzugsweise vor dem Schlafengehen

### Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Normalerweise ist eine zweiwöchige Applikation ausreichend. Falls erforderlich kann sie jedoch auch über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden.

Die Anwendung des Mundgels ist nur für eine Anwendung über 14 Tage erprobt.

### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Nystatin

### Unerwünschte

### Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

### Warnhinweise

- Suspensionen mit hoher Osmolarität sollten nicht bei untergewichtigen Frühgeborenen angewendet werden.
- Bei der Behandlung von Pilzinfektionen müssen sämtliche Pilzherde auf der Haut und auf den Schleimhäuten beseitigt werden, um Rückfälle, die von unbehandelten Pilzherden ausgehen, zu vermeiden.
- Für die Anwendung bei mit Zytostatika behandelten Patienten liegen keine Erfahrungen vor.
- Bei Symptomen einer irritativen oder allergischen Kontaktdermatitis (Juckreiz, Rötung, Bläschen, auch über das behandelte Areal hinaus) sollte die Behandlung abgebrochen werden.

- Beim Auftreten von Erbrechen und Diarrhö nach extrem hohen Dosen ist das Präparat abzusetzen.

- Bei vaginalem Pilzbefall ist unbedingt auf eine sorgfältige Körperhygiene zu achten. Weiterhin sollte täglich die Unterwäsche gewechselt werden, am besten sind Einmalslips zu verwenden oder Damenbinden vorzulegen. Durch das Arzneimittel verursachte gelbliche Verfärbungen der Unterwäsche lassen sich durch übliches Waschen wieder entfernen. Geschlechtsverkehr sollte während der Behandlungsdauer unterbleiben, da Krankheitserreger auch auf den Partner übertragen werden können.

- Bei vaginaler Anwendung kann es wegen der in den Fertigpräparaten enthaltenen Stearate zur Beeinträchtigung der kontrazeptiven Sicherheit latexhaltiger Kondome oder Diaphragmen kommen.

### Wechselwirkungen

- Nicht bekannt

### Schwangerschaft/Stillzeit

**Schwangerschaft:** Nystatin kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Aufgrund seiner Molekülgröße wird die Substanz über die intakte Haut oder über die Schleimhäute kaum resorbiert. Aus tierexperimentellen Untersuchungen und aus Daten über eine begrenzten Anzahl exponierter Schwangerer liegen keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Wirkungen vor.

**Stillzeit:** Nystatin kann während der Stillzeit angewendet werden. Ein Übertreten der Substanz in die Muttermilch ist nicht zu erwarten.

Nys

Nystatin

## UAW: Nystatin

UAW nach (per)oraler Applikation	
Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Nicht berichtet
≥ 1 % < 10 %	Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö)
≥ 0,1 % < 1 %	Exantheme, Urtikaria
≥ 0,01 % < 0,1 %	Lokale Hautreaktionen bei topischer Applikation (Jucken, Brennen) auch über das Anwendungsareal hinaus (Streuereaktionen), Stevens-Johnson-Syndrom
< 0,01 %	Schwere allergische Reaktionen
UAW ohne Angabe der Häufigkeit: Akute generalisierte exanthemische Pustulose	

UAW nach vaginaler Applikation
Gelegentlich können Hautreaktionen, z. B. Brennen oder Juckreiz in der Vagina auftreten. Sehr selten sind Hautentzündungen, Juckreiz oder Brennen.

## Überdosierung/Anwendungsfehler

**Symptome akut:** Es muss mit gastrointestinalen Störungen, Brechreiz, Erbrechen und Diarrhö gerechnet werden.

**Therapie:** Die Behandlung erfolgt symptomatisch und ggf. resorptionsverhindernd. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

**Hinweis:** Auch hohe orale Dosen verursachen auf Grund der schlechten Resorbierbarkeit normalerweise keine Beschwerden. Nach Applikation von mehr als 5 Millionen Einheiten kam es lediglich zu Übelkeit und gastrointestinalen Beschwerden.

**Akute Toxizität:** LD<sub>50</sub> i. p. 4,4 mg/kg (Maus), 24,3 mg/kg (Ratte)

LD<sub>50</sub> i. v. 3 mg/kg (Maus)

LD<sub>50</sub> p. o. 8000 mg/kg (Maus), 10 mg/kg (Ratte)

## Aufbewahrung/Haltbarkeit

Nicht über 25 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 2 bis 3 Jahre

Die Salbe ist nach Anbruch über 4 Wochen verwendbar, Mundgel und Vaginalcreme über 6 Monate.

## Handelspräparate

**Originalpräparat:** Adiclair, Biofanal, Candio-Hermal, Moronal, Nystaderm

**Generika (Bsp.):** Mykundex, Nystatin acis, Nystatin Lederle, Nystatin STADA

**Kombinationspräparate (Bsp.):** Candio-Hermal Plus (Nystatin + Flupredniden)

Mykundex Heilsalbe, Multilind Heilpaste (Nystatin + Zinkoxid)

Moronal V Salbe (Nystatin + Triamcinolon-acetonid)

Nystaderm comp. Paste (Nystatin + Hydrocortisonacetat)

Nystalocal (Nystatin + Chlorhexidin + Dexamethason)

## Bewertung

- Nystatin ist ein Antimykotikum und wird topisch zur Therapie und Prophylaxe oberflächlicher Candida-Infektionen verwendet.
- Es wirkt fungistatisch und in hoher Konzentration auch fungizid.
- Andere topisch anwendbare Antimykotika wie Clotrimazol oder Miconazol sind gegen *Candida albicans* mindestens so gut wirksam wie Nystatin.
- Nystatin wird nach peroraler Gabe kaum resorbiert.
- Zur Behandlung schwerer Infektionen ist die Applikation systemischer Antimykotika wie Fluconazol oder Ketoconazol erforderlich.
- Die Anwendung von Nystatin zur sogenannten „Darmsanierung“ ist nicht indiziert.

## Informationsquellen

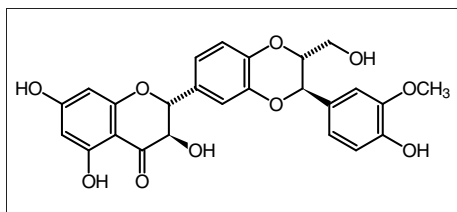
acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Nystatin acis. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich

- EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand März 2021
- Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Candido-Hermal. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Oktober 2020
- Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2022
- Ardeypharm GmbH. Fachinformation Adclair. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Juni 2019
- Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH. Fachinformation Bioanal. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Juli 2020
- DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Nystatin (Zugegriffen 12.03.2022)
- Frieße K, Mörike K, Neumann G, Paulus W. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2021
- Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020
- Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 12.03.2022)
- Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

*Monika Neubeck / Martina Düfer*

# Silibinin

Status (OTC, Rx)



(2R,3R)-3,5,7-Trihydroxy-2-[3-(R)-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-(R)-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxan-6-yl]chroman-4-on (IUPAC)

In Handelspräparaten als Silibinin-C-2',3-dihydrogensuccinat, Dinatriumsalz

## Einordnung

Antidot für hepatische Intoxikationen (z. B. durch Knollenblätterpilze), Lebertherapeutikum

**ATC:** V03AB48 (Silymarin)

**DDD-Erw.:** Mariendistel Früchte, 13,5 g oral; bezogen auf Silymarin, 0,3 g oral

**DDD-Kdr.:** Noch nicht festgelegt

## Abgabehinweise: Silibinin

**Beratung:** Die perorale Behandlung mit Silibinin-haltigen Arzneimitteln ersetzt nicht die Vermeidung der die Leber schädigenden Ursachen von Alkohol.

Falls unter einer peroralen Silibinin-Therapie eine Gelbsucht mit Gelbfärbung der Haut und des Augenweiß auftritt, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

**Dosierung:** Perorale Therapie bei Leberschäden: Initial 3-mal 140 mg/d, Erhaltungstherapie 2-mal 140 mg/d  
Intravenöse Therapie bei Knollenblätterpilzvergiftung: 20 mg/kg × d als Infusion

**Anwendung:** Kapseln/Dragees: Zur peroralen Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit  
Infusionszubereitung: Zur intravenösen Infusion über jeweils 2 Stunden

**Besondere Handhabung:** Aufgrund der raschen Elimination und Metabolisierung sollten die Infusionsfreien Intervalle nach einer 2-stündigen Infusion 3–4 Stunden nicht überschreiten. Eine Dauerinfusion ist am besten geeignet.

**OTC/Rx-Ausnahme:** Nur die parenteralen Anwendung unterliegt der Verschreibungspflicht.

## Pharmakodynamik

Silibinin wirkt hepatoprotektiv und erhöht die Reparationskapazität der Leber. Seine Wirksamkeit wurde in klinischen Studien für Vergiftungen mit grünem Knollenblätterpilz, Lanthaniden, Tetrachlorkohlenstoff, Galaktosamin, Thioacetamid sowie hepatotoxischem Kaltblüter-Virus FV 3 nachgewiesen. Aufgrund seiner Eigenschaft als Radikalfänger wird der pathophysiologische Prozess der Lipidperoxidation, der für die Zerstörung von Zellmembranen verantwortlich ist, unterbrochen. Zusätzlich erfolgt in bereits geschädigten (Leber-)Zellen eine Stimulation der Proteinsynthese und eine Normalisierung des Phospholipidstoffwechsels. Insgesamt kommt es zu einer Stabilisierung der Zellmembran. Weiterhin werden durch Silibinin hepatotoxische Substanzen wie z. B.

**Anwendungsdauer:** Bei Pilzvergiftungen sind die Infusionen über mehrere Tage so lange fortzuführen, bis die Intoxikationserscheinungen abgeklungen sind.

**Wichtige Wechselwirkungen:** Nicht berichtet

**Interaktion mit Nahrung:** Nicht bekannt

**Wichtige UAW:** Intravenöse Applikation: Hitzegefühl, Fieber, erhöhte Bilirubin-Werte  
Perorale Applikation: Laxierende Wirkung, allergische Reaktionen

**Fragen an den Patienten:** Wie sah der Pilz aus, den Sie gegessen haben?  
Neigen Sie zu allergischen Reaktionen? (s. UAW)

**Warnhinweise:** Bei Kindern unter 12 Jahren sollte insbesondere die intravenöse Behandlung mit Silibinin wegen fehlender Erfahrung nicht durchgeführt werden. Nach Intoxikationen ist die Infusionsbehandlung so früh wie möglich zu beginnen, auch wenn die endgültige Diagnose einer Pilzvergiftung noch nicht feststeht.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

die Gifte des Knollenblätterpilzes (Phalloidin und Amanitin) am Eintritt in die Zelle hindert. Die Steigerung der Proteinsynthese durch Silibinin beruht auf einer Stimulierung der im Zellkern lokalisierten RNA-Polymerase-Aktivität, es werden vermehrt Struktur- und Funktionsproteine synthetisiert. Zur Unterstützung der Wirkung von Silibinin werden bei Vergiftungen mit grünen Knollenblätterpilzen zusätzlich hohe Dosen von Penicillin G appliziert.

### Pharmakokinetik: Silibinin

PB [%]	90–95
BV [%]	k. A.
HWZ [h]	6,3
t <sub>max</sub> [h]	1,3
WE [h]	k. A.
WD [h]	3 (nach Infusionsende)
E	Hepatische Biotransformation mit Konjugatbildung, Exkretion überwiegend mit den Fäzes

**Bioverfügbarkeit:** Silibinin wird nach oraler Applikation schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Innerhalb von etwa 1,5 Stunden treten maximale Plasmaspiegel auf.

**Verteilung:** Die Plasmaeiweißbindung beträgt 90–95 %. Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf.

**Metabolismus:** Während einer Infusion zirkuliert hauptsächlich der Silibinin-Ester in unkonjugierter Form. Es kommt weiterhin zur Konjugation des Silibinin-C2',3-bis(hydrogensuccinats) mit Glucuron- und Schwefelsäure.

**Exkretion:** Die Ausscheidung der Metabolite erfolgt zu mehr als 80 % biliär bzw. mit den Fäzes. Im Urin werden innerhalb von 24 Stunden lediglich 1–2 % unveränderten Silibinins wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6,3 Stunden.

### Anwendungsgebiete

- Leberintoxikation durch Knollenblätterpilze
- Prophylaxe und Therapie toxischer Leberschäden

- Unterstützende Behandlung bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und Leberzirrhose

### Darreichungsform/Anwendung

**Dragee:** Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

**Infusionszubereitung:** Herstellung der Infusionslösung mit 5 %iger Glucose- oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung, so dass eine Wirkstoffkonzentration mit 10 mg/ml erreicht wird.

Aufgrund der raschen Elimination und Metabolisierung sollten die infusionsfreien Intervalle nach einer 2-stündigen Infusion 3–4 Stunden nicht überschreiten. Eine Dauerinfusion ist am besten geeignet.

**Kapsel:** Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

### Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Bei Pilzvergiftungen sind die Infusionen über mehrere Tage so lange fortzuführen, bis die Intoxikationserscheinungen abgeklungen sind. Die perorale Einnahme unterliegt prinzipiell keinen zeitlichen Begrenzungen, eine ärztliche Überwachung der zugrundeliegenden Erkrankung sollte jedoch gewährleistet sein.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Silibinin, Mariendistelfrüchte und/oder andere Korbblütler

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

### Warnhinweise

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Insbesondere die intravenöse Behandlung mit Silibinin sollte deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht durchgeführt werden.

Nur intravenöse Applikation:

- Extrakorporale Entgiftungsmaßnahmen wie Hämo-perfusion oder Hämodialyse sollten in den infusionsfreien Intervallen begonnen werden, um die Entfernung von Silibinin aus dem Blutkreislauf möglichst gering zu halten.

Therapieregime: Silibinin

Intoxikation mit Knollenblätterpilzen (Intravenöse Applikation)				
	Einzeldosis	Initialdosis	Erhaltungsdosis	TMD
Erwachsene	5 mg/kg KG	4 x 5 mg/kg x d	4 x 5 mg/kg x d	
Ältere	Dosierung entsprechend „Erwachsene“ (keine Anpassung der Dosis erforderlich)			
Nierenkranke	Keine Einschränkung bekannt			
Leberkranke	Keine Einschränkung bekannt			
Falls keine Dauerinfusion möglich ist, sollten die Infusion jeweils über 2 Stunden im Abstand von höchstens 4 Stunden verabreicht werden. Die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird wegen fehlender Erfahrung nicht empfohlen.				

Toxische Leberschäden, chronisch entzündliche Lebererkrankungen (Perorale Applikation)				
	Einzeldosis	Initialdosis	Erhaltungsdosis	TMD
Erwachsene	100–140 mg	3-mal 100–140 mg/d	250–300 mg/d	
Ältere	Dosierung entsprechend „Erwachsene“ (keine Anpassung der Dosis erforderlich)			
Nierenkranke	Keine Einschränkung bekannt			
Leberkranke	Keine Einschränkung bekannt			
Wegen mangelnder Erfahrung liegen bislang keine allgemeinen Empfehlungen für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren vor. Ggf. sollte Rücksprache mit dem Arzt gehalten werden.				

UAW: Silibinin

UAW nach intravenöser Applikation
Es muss mit Fieber, erhöhten Bilirubin-Werten und in sehr seltenen Fällen mit Hitzegefühlen (Flush) gerechnet werden.
UAW nach peroraler Applikation
Selten werden gastrointestinale Beschwerden wie z. B. eine leicht laxierende Wirkung beobachtet. Sehr selten können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag oder Atemnot auftreten.

- Nach Intoxikationen sollte die Infusionsbehandlung so früh wie möglich beginnen, auch wenn die endgültige Diagnose einer Pilzvergiftung noch nicht feststeht.
  - Unter der Behandlung ist eine strenge Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie der Flüssigkeitsbilanz vorzunehmen.
- Nur perorale Applikation:
- Bei Gelbsucht mit Gelbfärbung der Haut und des Augenweiß sollte ein Arzt aufgesucht werden.
  - Die Behandlung mit Silibinin-haltigen Arzneimitteln ersetzt nicht die Vermei-

dung der die Leber schädigenden Ursachen von Alkohol.

Wechselwirkungen

Nicht berichtet

**Schwangerschaft/Stillzeit**

**Schwangerschaft:** Aufgrund unzureichender Erfahrung zur Anwendung von Silibinin während der Schwangerschaft sollte die Substanz aus Sicherheitsgründen gemieden werden.

**Stillzeit:** Aufgrund fehlender Erfahrung zur Anwendung von Silibinin während der Still-

zeit wird von dessen Einnahme abgeraten. Bei zwingender Indikation sollte das Stillen unterbrochen werden.

## Überdosierung/Anwendungsfehler

**Symptome akut:** Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet. Es können Durchfälle sowie u. U. schwere allergische Reaktionen auftreten.

**Therapie:** Ein Antidot ist nicht bekannt. Ggf. sind symptomatische Maßnahmen zu ergreifen.

**Hinweis:** Bislang wurde keine toxische Grenzdosis ermittelt.

**Akute Toxizität:** LD<sub>50</sub> i. v. 1056 mg/kg (Maus)

LDL<sub>0</sub> 300 mg/kg (Kaninchen)

## Aufbewahrung/Haltbarkeit

Weichkapseln:

Nicht über 30 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Kapseln:

Keine besonderen Anforderungen

Dauer der Haltbarkeit 5 Jahre

Infusionszubereitung:

Nicht über 25 °C lagern

Dauer der Haltbarkeit 5 Jahre

Die fertig zubereitete Infusionslösung sollte möglichst sofort verwendet werden. Eine Aufbewahrung bei 20 °C über einen Zeitraum von 12 Stunden erscheint vertretbar.

## Handelspräparate

**Originalpräparat:** Legalon SIL

**Generika (Bsp.):** Keine am Markt

**Kombinationspräparate (Bsp.):** Silibinin bzw. Silymarin aus Mariendistelfrüchte-Extrakten (HepaBesch, Legalon forte bzw. protect, Silymarin STADA, Silimarit)

## Bewertung

- *Silibinin, ein Wirkstoff aus der Mariendistel, ist ein Antidot zur Behandlung von Knollenblätterpilz-Vergiftungen.*
- *Es wird zusammen mit hohen Dosen von Penicillin G appliziert.*
- *Wegen der sehr hohen Letalität der Knollenblätterpilz-Vergiftung sind neben der Gabe von Silibinin/Penicillin G weitere Maßnahmen wie Hämodialyse, Schockbehandlung, Wasser- und Elektrolytausgleich sowie die intravenöse Applikation von Glucocorticoiden erforderlich.*

## Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2022

Bionorica AG. Fachinformation Silimarit. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand August 2021

DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Silybum marianum (Zugegriffen 14.03.2022)

Friese K, Mörike K, Neumann G, Paulus W. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2021

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020

MEDA Pharma GmbH. Fachinformation Legalon forte Madaus. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand September 2020

MEDA Pharma GmbH. Fachinformation Legalon SIL. FachInfo-Service – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand September 2020

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 14.03.2022)

Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

Monika Neubeck / Mareike Kunkel