

Otto Benkert

Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z

5. Auflage

 Springer

Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z

Otto Benkert

Pocket Guide

Psychopharmaka von A bis Z

5., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Unter Mitarbeit von I.-G. Anghelescu, G. Gründer, P. Heiser,
C. Hiemke, H. Himmerich, F. Kiefer, C. Lange-Asschenfeldt,
M.J. Müller, M. Paulzen, F. Regen, A. Steiger, F. Weber



Prof. Dr. med. O. Benkert, Mainz
Prof. Dr. med. I.-G. Anghelescu, Liebenburg
Prof. Dr. med. G. Gründer, Mannheim
Prof. Dr. med. P. Heiser, Nordhausen/Freiburg
Prof. Dr. rer. nat. C. Hiemke, Mainz
Prof. Dr. med. H. Himmerich, London
Prof. Dr. med. F. Kiefer, Mannheim
Prof. Dr. med. C. Lange-Asschenfeldt, Düsseldorf
Prof. Dr. med., Dr. rer. nat., Dipl.-Psych. M.J. Müller, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med., Dipl.-Kfm. M. Paulzen, Aachen
Dr. med. F. Regen, Berlin
Prof. Dr. med. A. Steiger, München
Prof. Dr. med. F. Weber, Cham

ISBN 978-3-662-57335-8

978-3-662-57336-5 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-57336-5>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2010, 2013, 2015, 2017, 2019

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Einleitung und Leseanweisung

■ Zielgruppe dieses Buches

Der *Pocket Guide* ist primär für alle klinisch tätigen Psychiater geschrieben, denen das *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* für die Kitteltasche zu umfangreich oder zu schwer geworden ist, die aber dennoch wesentliche Inhalte zu jedem Psychopharmakon täglich bei sich tragen und/oder sehr schnell informiert sein möchten. Es hat sich nun in vier Auflagen gezeigt, dass auch der Arzt in der Praxis den **schnellen Zugriff** auf das psychopharmakologische Wissen sehr schätzt.

Das Wissen über Psychopharmaka ist hier im *Pocket Guide* – wie vom *Kompendium* gewohnt – aktuell, kompetent und kompakt und zugleich kritisch bewertet. Mit einem Blick sind die Vorteile und Nachteile des entsprechenden Psychopharmakons erkennbar. Die **Bewertung** eines jeden Psychopharmakons ist besonders hervorgehoben. Empfehlungen und Warnungen werden direkt ausgesprochen. Symbole erleichtern das schnelle Auffinden.

Der Leser wird über den **aktuellen Wissensstand** unseres Fachgebietes in dreifacher Weise informiert: ausführlich im *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, komprimiert im vorliegenden *Pocket Guide* und schließlich über aktuelle Entwicklungen in den *News*, die über www.kompendium-news.de abrufbar sind. In diesen *News* werden die aktuellen relevanten klinischen Veröffentlichungen und die Veränderungen im Zulassungsstatus der Präparate regelmäßig und kostenlos dargestellt.

Die Empfehlungen des *Kompendiums* gelten für das **Erwachsenenalter** (Ausnahmen: Medikamente zur Behandlung von ADHS).

■ Spezielle Klassifikationen im Pocket Guide

Es wird die **Klassifikation des Interaktions-Risikos (IRis)** nach folgenden Kriterien angegeben:

IRis 1: Es gibt einige wenige zumeist pharmakodynamische Interaktionen mit klinischer Relevanz (sie werden genannt).

IRis 2: Es gibt pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen, die in jedem Fall sorgfältig beachtet werden müssen. Wenn in einigen Fällen auf ► **Anhang INT**¹ (ohne Hervorhebung) hingewiesen wird, sind solche Interaktionen bekannt, eine klinische Relevanz konnte aber bisher bei angezeigter Dosierung nicht nachgewiesen werden.

IRis 3: Es gibt mehrere kritische Kombinationen mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Interaktionen, ggf. auch nur bei bestimmten Risiko-Patientengruppen (die wichtigsten werden genannt). Manchmal wird auf ► **Anhang INT** mit Hervorhebung durch Fettdruck und Unterstreichung hingewiesen; die Interaktionen sind dann sorgfältig zu beachten, die klinische Relevanz ist aber geringer als bei den Arzneimitteln der folgenden Gruppe IRis 4.

IRis 4: Es gibt kritische Kombinationen mit stark erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Interaktionen (die wichtigsten werden genannt). Zumeist wird auf ► **Anhang INT**, manchmal auch auf ► **Anhang SUB**¹ verwiesen; die Prüfung dieser Tabellen wird dringend angeraten. Häufig wird eine Kontrolle der Plasmakonzentration empfohlen.

IRis 5: Es gibt viele kritische Kombinationen mit stark erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von In-

1 Eine Erläuterung ist den Interaktionstabellen in ► **Anhang INT** und ► **Anhang SUB** (mit blauer Randmarkierung) vorangestellt.

teraktionen, oder die klinische Relevanz ist höher als in der IRis 4-Gruppe. Zumeist wird zusätzlich auf ► **Anhang INT** und/oder ► **Anhang SUB** verwiesen. Wenn sich dabei die vorgesehenen Kombinationen nur auf Psychopharmaka beziehen, ist die Prüfung der Anhangstabellen ausreichend; bei Kombinationen mit anderen Arzneimitteln (also Nichtpsychopharmaka) ist die Anwendung von *www.psiac.de* (oder einem vergleichbaren Programm zur Interaktionsprüfung) zu empfehlen. Eine Alternative ist der Verzicht auf diese Psychopharmaka.

Der Leser hat jetzt die Möglichkeit, mit einem Blick über die IRis-Klassifikation des Psychopharmakons die klinisch relevanten Risiken und möglichen **Wechselwirkungen schnell abzuschätzen**. Darüber hinaus kann er sich mithilfe der Anleitung zu den Interaktionstabellen in ► **Anhang INT** und ► **Anhang SUB** in das System der Psychopharmaka-Interaktionen vertiefen (so wie ihm diese Möglichkeit auch im *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* geboten wird).

Die **Klassifikation des Risikos in der Schwangerschaft (RS)** unter Psychopharmaka erlaubt es, bei einer notwendigen Verordnung das Risiko gegenüber Alternativen zu vergleichen.

[RS 1] Es gibt mehrere Studien, die ein fehlendes Risiko für das Arzneimittel in der Schwangerschaft zeigen. Das Präparat wird über einen langen Zeitraum beobachtet. Empfehlung: Das Arzneimittel gehört nach dem derzeitigen Wissensstand zu den Präparaten, die in der Schwangerschaft gegeben werden können.

[RS 2] Es gibt einige Studien, die auf ein relativ geringes Risiko für das Arzneimittel in der Schwangerschaft hinweisen. Daneben gibt es andere Studien mit fehlendem Risiko. Oder: Es gibt mehrere Studien, die ein fehlendes Risiko für das Arzneimittel in der Schwangerschaft zei-

gen (wie bei RS 1); dennoch wird in der Fachinformation vor einer Verordnung gewarnt. **Empfehlung:** Wenn möglich, in der Schwangerschaft alternative Therapien vorziehen, z. B. Psychotherapie; nur wenn die Folgen nach Absetzen für die Mutter sehr hoch sind, sollte das Arzneimittel weiter eingenommen werden, und wenn kein Arzneimittel aus der Gruppe RS 1 zur Verfügung steht.

[RS 3] In mehreren Studien wird ein Risiko belegt (> 2 Studien). Es gibt relativ wenige Studien oder Fallserien, die auf ein fehlendes teratogenes Risiko hinweisen. In der Fachinformation wird vor einer Verordnung gewarnt. **Empfehlung:** Wenn möglich, alternative Therapien bevorzugen, z. B. Psychotherapie. Wenn die Folgen nach Absetzen für die Mutter aber sehr hoch sind, müssen sehr sorgfältig die möglichen Risiken für das Kind und die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

[RS 4] Es wird in mehreren Studien ein Risiko belegt. Studien mit fehlendem Risiko sind in der Minderzahl, oder es handelt sich um kleine Fallserien. In der Fachinformation wird vor einer Verordnung gewarnt. **Empfehlung:** Die Verordnung sollte vermieden werden. Alternative Therapien haben grundsätzlich Vorrang.

[RS 5] Es wird in mehreren Studien ein Risiko belegt, oder es gibt keine Fallserien (oder eine zu geringe Zahl), die ein fehlendes teratogenes Risiko belegen. Oft wird das Arzneimittel auch erst über einen im Vergleich zu anderen Präparaten kurzen Zeitraum beobachtet. In der Fachinformation wird vor einer Verordnung gewarnt. **Empfehlung:** Von einer Verordnung in der Schwangerschaft wird abgeraten.

■ Wie ist das Buch aufgebaut?

Psychopharmaka sind von A bis Z sortiert.

Es werden alle **zugelassenen Wirkstoffe** für eine *psychiatrische Indikation* (kursiv gedruckt) bei Erwachsenen beschrieben; ebenso die Indikationen für die Kinder- und Jugendpsychiatrie, soweit sie in das Erwachsenenalter hineinreichen. Spezielle Indikationen erscheinen im Normaldruck. Einige zugelassene Psychopharmaka, die aufgrund ihrer Risiken nach Meinung des Autors nicht mehr verordnet werden sollten oder nur eingeschränkt empfohlen werden können, werden nur verkürzt im *Pocket Guide* dargestellt.

Es wird in der Regel neben dem Wirkstoff das Handelspräparat des Erstanbieters genannt. Weitere Handelspräparate sind im ► **Präparateverzeichnis** gelistet.

Bei den Angaben zur **Dosierung** werden zunächst die Dosierungen für die zugelassenen Indikationen genannt. In einigen Fällen werden die Dosen für wichtige Off-label-Indikationen aufgeführt. Auch werden hier die empfohlenen Plasmakonzentrationen [PS], soweit sie bekannt und klinisch sinnvoll sind, an dieser Stelle mit aufgenommen (^P Zielbereich der Plasmakonzentration für die Hauptindikation, (^P) zu erwartende mittlere Plasmakonzentration bei weniger gut belegtem therapeutischem Bereich).

Die **sehr häufigen, häufigen und gelegentlichen Nebenwirkungen** sind aus der Fachinformation übernommen. Wichtige seltene Nebenwirkungen werden unter ► **Sonstige Nebenwirkungen** aufgeführt. Bei den älteren Präparaten wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen oftmals nicht untergliedert. Bei den Benzodiazepinen wird nur auf die wichtigsten Nebenwirkungen hingewiesen.

Oftmals werden bei den neueren Psychopharmaka mehr Nebenwirkungen oder Interaktionen als bei den

älteren Präparaten genannt. Dies liegt an den gründlichen Untersuchungen, die jetzt für eine Zulassung nötig sind. Bei Hinweisen auf Risiken schließen die übergeordneten Diagnosen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) spezifische Symptome (z. B. QTc-Zeit-Verlängerung) mit ein. In der Regel wird aber auch auf diese hingewiesen. Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen, die zum allgemeinen pharmakologischen Wissen des Arztes gehören – etwa die Risiken bei Kombination von Psychopharmaka mit zentral dämpfenden Arzneimitteln und Alkohol, Überempfindlichkeitsreaktionen, die Notwendigkeit niedrigerer Dosierung bei älteren Patienten oder der Ausschluss einer Medikation bei hirnorganischen Erkrankungen – werden in der Regel nicht erwähnt.

Die **Kontraindikationen** werden im *Pocket Guide* in dem Abschnitt ► Bewertung unter Vorsichtsmaßnahmen [!] zusammengefasst.

Da aufgrund immer wieder aktualisierter behördlicher Auflagen die Hersteller oftmals ihre Fachinformationen zu Nebenwirkungen, Risiken oder Kontraindikationen schnell erweitern müssen, wird darauf hingewiesen, dass zur Verordnung eines in diesem *Pocket Guide* beschriebenen Präparates nur die aktualisierte Fachinformation für den Arzt rechtlich bindend ist. Vom wissenschaftlichen und ärztlichen Standpunkt aus kann nicht jede der vorgegebenen Auflagen nachvollzogen werden. Wenn etwa bei einem Basis-Antipsychotikum wie *Haloperidol* die „gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern“ jetzt kontraindiziert ist, müsste der Arzt auf die Verordnung dieses wichtigen Präparates weitgehend verzichten. Denn viele unentbehrliche Arzneimittel wären dann für eine Kombinations- oder Notfalltherapie ausgeschlossen, weil sie, wenn auch oft nur geringfügig, das QT-Intervall verlän-

gern können. Weiterhin werden hier im *Pocket Guide* die Risiken eines Präparates sehr ausführlich dargestellt; dem Arzt soll allerdings der Freiraum bleiben, Arzneimittel unter Berücksichtigung der Risiken eigenständig zu bewerten. Die Nutzen-Risiko-Abwägung bleibt eine individuelle ärztliche Entscheidung.

Otto Benkert

Mainz, im Herbst 2018

Abkürzungsverzeichnis

A	Österreich
AAP	atypisches Antipsychotikum
ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ACh	Acetylcholin
AChE-I	Acetylcholinesterasehemmer
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AM	Arzneimittel
BB	Blutbild
BMI	Body-Mass-Index
BPSD	behavioral and psychological symptoms in dementia
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
BZ	Blutzucker
BZD	Benzodiazepin
CH	Schweiz
CK	Kreatinphosphokinase
CPAP	continuous positive airway pressure
CYP	Cytochrom P450
D₁	Dopaminrezeptor Typ 1
DA	Dopamin
DAR	Disulfiram-Alkohol-Reaktion
DAT	Dopamintransporter
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
ER	extended release
FDA	Food and Drug Administration
GABA	γ-Aminobuttersäure
GAS	generalisierte Angststörung
GHB	γ-Hydroxybuttersäure

H₁	Histaminrezeptor Typ 1
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
5-HT	Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin)
HWZ	Halbwertszeit
IFIS	intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mACh	muskarinischer Acetylcholinrezeptor
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
NA	Noradrenalin
NAION	nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie
NaSSA	noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NDRI	Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
NW	Nebenwirkung(en)
OROS	osmotic controlled release delivery system
OTC	over-the-counter
PDE-5	Phosphodiesterase Typ 5
PSIAC	Protein Structure Advisory Committee
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
RLS	Restless-legs-Syndrom
RR	Blutdruck
SAD	saisonale affektive Störung (»Winterdepression«)
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SNRI	selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
SRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
SSNRI	selektiver Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer

XIV Abkürzungsverzeichnis

$t_{1/2}$	β -Eliminationshalbwertszeit (bzw. Freisetzungshalbwertszeit bei Depotpräparaten)
TdP	Torsades de Pointes
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TTS	transdermales therapeutisches System
TZA	trizyklisches Antidepressivum
UGT	UDP-Glykosyltransferase
ZNS	Zentralnervensystem

Symbole

- * Für derart gekennzeichnete Wirkstoffe gibt es zurzeit nur ein Handelspräparat.
- [PS] Plasmaspiegel
- [+] Vorteile
- [-] Nachteile
- [R] Routineuntersuchungen bzw. -hinweise
- [!] Warnhinweise, auch mit **Cave**. Kontraindikationen („Keine Verordnung“) werden hier genannt.
- [RS] Schwangerschaftsrisiko (RS 1–RS 5)

Inhaltsverzeichnis

Psychopharmaka von A bis Z	1–420
Serviceteil	421
Anhang INT	422
Anhang SUB	432
Präparateverzeichnis	437

Psychopharmaka von A bis Z

Otto Benkert

Unter Mitarbeit von I.-G. Anghelescu, G. Gründer,
P. Heiser, C. Hiemke, H. Himmerich, F. Kiefer,
C. Lange-Asschenfeldt, M. J. Müller, M. Paulzen,
F. Regen, A. Steiger, F. Weber

© Springer-Verlag GmbH Deutschland,
ein Teil von Springer Nature 2019
O. Benkert, *Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z*
https://doi.org/10.1007/978-3-662-57336-5_1

Acamprosat*

- Entwöhnungsmittel; Anti-Craving-Mittel.
- Indirekter antagonistischer Effekt auf NMDA-Rezeptorkomplex. *Acamprosat* hat eine abstinenzerhaltende Wirkung.

Campral (AWD Pharma)
Tbl. 333 mg (48, 84 Tbl.)

■ Indikationen

- Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei alkoholabhängigen Patienten.
- Beginn der Behandlung unmittelbar nach der Entgiftung.

- *Acamprosate* weist im Gegensatz zu *Naltrexon* keine trinkmengenreduzierenden Effekte auf, der Einsatz setzt die Durchführung einer Alkoholentgiftungsbehandlung zur Erreichung der Ausgangsabstinenz voraus. Ein rückfallverhütender Effekt besteht in der Regel nur, solange die Substanz eingenommen wird. Die Anwendung ist auf Patienten mit eindeutiger Abstinenzabsicht beschränkt.

■ Dosierung

- Körpergewicht bis 60 kg: 4 Tbl./Tag (1332 mg), > 60 kg 6 Tbl. (1998 mg)/Tag; Einnahme 3 × täglich.
- Empfohlene Behandlungsdauer 1 Jahr, wobei die Therapie im Falle eines Rezidivs nicht unterbrochen werden sollte.

[PS] 250–620 ng/ml^(p) morgens 12 h nach letzter Einnahme (3 Dosen/Tag) von täglich 1998 mg.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Durchfall.

Häufig Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Juckreiz, makulopapulöser Hautausschlag, erniedrigte Libido, Frigidität oder Impotenz.

Gelegentlich Erhöhte Libido.

■ Interaktionen: IRis 1

- Keine Wirkungsverstärkung von Alkohol.
- Keine Wechselwirkungen mit *Diazepam* oder *Disulfiram*.
- Bei der Kombination mit *Naltrexon* verbesserte Wirkung zur Alkoholrückfallprophylaxe. Eine Dosisanpassung von *Acamprosate* ist nicht nötig.

- Die Einnahme von *Acampros* mit Nahrungsmitteln vermindert die Bioverfügbarkeit.

■ Bewertung

[+] Sinnvoll in der Anwendung mit begleitenden psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen. Rückfallverhütender Effekt ist belegt. Sicher belegt ist der abstinenzhaltende Effekt. Kein Abhängigkeitspotenzial. Nach abruptem Absetzen keine Entzugssymptome. Gute Verträglichkeit. Keine Interaktionen.

[–] Der dreimal tägliche Einnahmemodus muss eingehalten werden.

[R] Routinelabor mit Serum-Kalzium. Nierensteinanamnese.

[!] *Acampros* ist **nicht** zur Behandlung des Alkoholentzugs geeignet. **Keine Verordnung** bei Niereninsuffizienz und schwerer Leberinsuffizienz.

[RS 5] Es fehlen ausreichende Studien. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Agomelatin*

- Antidepressivum.
- Melatoninrezeptoragonist (MT₁, MT₂). Durch Antagonismus am 5-HT_{2C}-Rezeptor vermittelte Verstärkung dopaminerger und noradrenerger Neurotransmission. Keine anticholinergen und antihistaminergen Eigenschaften.

Valdoxan (Servier)
Tbl. 25 mg (28, 98 Tbl.)

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression.*

■ Dosierung

- Initial 25 mg, max. 50 mg/Tag in einer spätabendlichen Einzeldosis (**direkt** vor dem Schlafengehen).
- Beim Absetzen kein Ausschleichen der Dosis erforderlich (keine Absetzeffekte). Bei Rauchern höhere Dosis (► Interaktionen).

[PS] Wegen kurzer HWZ keine messbaren Talspiegel von *Agomelatin* zu erwarten.

■ Nebenwirkungen

Häufig Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Angst, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Bauchschmerzen, Erbrechen, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, erhöhte Transaminasenwerte.

Gelegentlich Agitiertheit, Aggression, Albträume, ungewöhnliche Träume, Parästhesien, Restless-Legs-Syndrom, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Ekzeme, Pruritus, Urtikaria.

Sonstige NW Selten Hepatitis, erhöhte Werte für γ -GT (> 3-fach höher als der obere Normbereich), erhöhte alkalische Phosphatase (> 3-fach höher als der obere Normbereich), Leberschädigung, einschließlich Leberinsuffizienz (bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung in wenigen Ausnahmefällen mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation), Ikterus.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit **CYP1A2-Inhibitoren** (► **Anhang INT**); besonderes Risiko mit *Ciprofloxacin* oder *Fluvoxamin*.

- Bei Rauchern kann es aufgrund der Metabolisierung über CYP1A2 sinnvoll sein, die Tagesdosis auf 50 mg/Tag zu erhöhen, wenn nach 2 Wochen keine ausreichende Wirksamkeit beobachtet wird.

■ Bewertung

[+] Neuer Wirkmechanismus. Günstiges NW-Profil: Keine Gewichtszunahme, keine sexuellen Funktionsstörungen, in der Regel keine Tagesmüdigkeit, keine gastrointestinalen NW, keine Verlängerung des QTc-Intervalls. Mögliche Wirksamkeitsvorteile bei Anhedonie, ängstlich-depressiven Patienten und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus. Keine Absetzsymptome.

[-] Regelmäßige Transaminasenkontrolle.

[R] Routinelabor. **Transaminasenkontrolle** zu Beginn und nach Dosissteigerung nach 3, 6, 12 und 24 Wochen sowie bei klinischer Indikation. Nach Dosissteigerung auf 50 mg Leberfunktionstests wie zu Beginn der Behandlung wiederholen. Dosisabhängiges Risiko für Transaminasenerhöhung.

[!] Bei Anstieg der Transaminasen über das 3-Fache des oberen Normbereichs: *Agomelatin* absetzen, bei allen Patienten mit erhöhten Transaminasen Leberfunktionstests innerhalb von 48 h wiederholen. Sofort absetzen, wenn Symptome einer möglichen Leberschädigung auftreten, z. B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit. Vorsicht bei schweren Nierenfunktionsstörungen (keine Daten). Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva; bisher aber bei Erwachsenen kein erhöhtes Risiko erkennbar. **Keine Verordnung** bei eingeschränkter Leberfunktion.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Alprazolam

- Anxiolytikum.
- Triazolobenzodiazepin, HWZ 10–14 h.

Tafil¹ (Pfizer PFE)

Tbl. 0,5/ 1,0 mg (10, 20, 50 Tbl.)

¹ In CH auch als Xanax und Xanax ret. im Handel.

■ Indikationen

- *Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.*

■ Dosierung

- 3 × 0,25–0,5 mg; max. 4 mg/Tag. Wegen HWZ mehrfache Verabreichung über den Tag.
- Xanax ret: initial 0,5–1,0 mg/Tag verteilt auf 1–2 Dosen; max. 6 mg/Tag.

[PS] 20–40 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Tagesmüdigkeit, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Fatigue, Depression, Ataxie, Vergesslichkeit, Nervosität, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltagssicherheit. Selten sind Hypotonie, trockener Mund, Speichelfluss, Halluzinationen, Manie. Atemdepression, Le-

berfunktionsstörung. Beim Absetzen Rebound-Effekte. Sehr selten anterograde Amnesie. Sturzgefahr.

Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf.

■ Interaktionen: IRis 4

- Die Kombination mit Narkoanalgetika (z. B. Opioiden) kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.
- Unter *Fluvoxamin* wurde ein Anstieg des Serumspiegels von *Alprazolam* um ca. 100% beobachtet, wahrscheinlich durch Hemmung des Abbaus von *Alprazolam*.
- Vorsicht bei Kombination von *Alprazolam* mit *Digoxin*, besonders bei älteren Patienten, Anstieg der Plasmakonzentration von *Digoxin*.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren** (z. B. *Erythromycin*): Anstieg der Plasmakonzentration von *Alprazolam*, evtl. verstärkte Sedierung (► **Anhang INT**).
- **CYP3A4-Induktoren** wie *Carbamazepin*, *Phenytoin* oder *Johanniskraut* können die Plasmakonzentration von *Alprazolam* senken (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Relativ schneller Wirkungseintritt. Bei Panikstörungen gut untersucht (in den USA ist mit Xanax XR die retardierte Form von *Alprazolam* auch zur Behandlung der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie zugelassen). Indiziert auch bei Myokardinfarkt. Im Vergleich zu anderen BZD weniger Tagesmüdigkeit.

[–] Abhängigkeitsrisiko (möglicherweise höher als bei anderen BZD), Toleranzentwicklung.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, eingeschränktes Reaktionsvermögen.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Von einer Verordnung während des 1. Trimenons wird dringend abgeraten. Auch die Verordnung nach dem 1. Trimenon sollte, wenn möglich, vermieden werden, obwohl nur in relativ wenigen Studien Fehlbildungen beobachtet wurden.

Amisulprid

- Atypisches Antipsychotikum.
- Benzamid; selektive Blockade von D₂-artigen Rezeptoren (D₂ = D₃ > D₄).

Solian (Sanofi-Synthelabo)

Tbl.¹ 100 mg (20, 50, 100 Tbl.); 200 mg (50, 100 Tbl.)

Filmtbl. 400 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Lsg. 100 mg/ml (60 ml)

¹ Amisulprid-Generika auch: 50 mg.

■ Indikationen

- *Akute und chronische schizophrene Störungen.*
- *Primäre Negativsymptomatik mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug.*

■ Dosierung

- **Akutsymptomatik/Positivsymptomatik:** 400–800, max. 1200 mg/Tag (auf 2 Einnahmezeitpunkte verteilt, 400 mg/Tag als Einzelgabe nicht überschreiten, Maximaldosis nicht generell empfohlen).
- **Primäre Negativsymptomatik:** 50–300 mg/Tag.
- **Rezidivprophylaxe:** mindestens 400 mg/Tag.

[PS] 100–320 ng/ml^P.

■ Nebenwirkungen

In niedriger Dosierung geringe NW-Rate; Akathisie; EPS bei > 400 mg/Tag möglich, aber in Frequenz und Intensität gering ausgeprägt.

Sehr häufig Dosisabhängig und in der Regel gering ausgeprägt EPS, vermehrter Speichelfluss, Akathisie, Dyskinesien (sehr gering bis 300 mg).

Häufig Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Angst, Agitiertheit, akute Dystonien, Hypotension, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Prolaktinanstieg u. U. mit Galaktorrhö, Amenorrhö, Zyklusstörungen, Gynäkomastie, Brustschmerzen, Brustvergrößerung, Prolaktinome, erektile Dysfunktion.

Gelegentlich Krampfanfälle, Spätdyskinesien, Bradykardie, Hyperglykämie, Transaminasenanstieg, allergische Reaktionen.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, dosisabhängige QTc-Zeit-Verlängerung, v. a. bei Überdosierung, ventrikuläre Arrhythmien, venöse Thromboembolien, tiefe Venenthrombose, möglicherweise Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose.

Akute Absetzsymptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit *L-Dopa*.
- Keine Kombination mit AM, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auslösen können (z. B. *Amiodaron*, *Chinidin*, *Disopyramid*, *Flecainid*, *Methadon*, *Mexiletin*, *Pimozid*, *Propafenon*, *Sotalol*, *Thioridazin*).
- Vorsicht bei Kombinationen mit QTc-Zeit-verlängernden AM oder AM, die zu Hypokaliämie führen können (Diuretika, Abführmittel, *Amphotericin*, z. B. Glukokortikoide [Tetracosactide], TZA, Lithiumsalze, Antihistaminika [*Astemizol*, *Terfenadin*] oder bestimmte Antimalariamittel, z. B. *Mefloquin*).
- Vorsicht bei Kombination mit Bradykardie-induzierenden AM (z. B. β -Rezeptorenblocker, *Diltiazem*, *Verapamil*, *Clonidin*, *Guanfacin*, Digitalisglykoside).

■ Bewertung

[+] Nur geringe Gewichtszunahme. Relativ geringes Risiko für Sedierung und EPS. Zugelassen auch bei Negativsymptomatik. Keine pharmakokinetischen Interaktionen bekannt. Kombination mit *Clozapin* und *Olanzapin* ist möglich und kann vorteilhaft sein. Bei Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung.

[-] Deutliche Prolaktinerhöhung; hoher Prolaktinanstieg korreliert streng mit Amenorrhö. Verordnung bei jungen Frauen eher vermeiden.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG, Prolaktin.

[!] Vorsicht bei leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Dosis reduzieren (1/2 bis 1/3). Signale für erhöhtes Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung und TdP, v. a. bei Überdosierung. **Keine Verordnung** bei Parkinson-Erkrankung, stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie, Prolaktinom.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Amitriptylin

- Trizyklisches Antidepressivum.
- Gleich starke Hemmung der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme. Stark ausgeprägte antiadrenerge, anticholinerge und antihistaminerge Wirkung.

Saroten¹ (Bayer Vital)

Tbl.² 50 mg (20, 50, 100 Tbl.) (**Saroten Tabs**)

Tbl. 75 mg (20, 50, 100 Tbl.) (**Saroten retard Tabs**)

Amp. 50 mg/2 ml (5 Amp.)

¹ Kombinationspräparat aus *Chlordiazepoxid* und *Amitriptylin* als Limbitrol in A und CH im Handel.

² Amitriptylin-Generika auch: Tbl. 10/ 25/ 100 mg; Kps. 25/ 50/ 75 mg (Retard); Lsg. 40 mg/ ml.

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen*; ausgeprägter (akuter) sedierender Effekt (bei gleichzeitigen Schlafstörungen oder Suizidalität vorteilhaft).
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts.

■ Dosierung

Oral

- **Depression:** Initial 25 mg vor dem Schlafengehen, dann $2-3 \times 25$ mg, Erhaltungsdosis $\rightarrow 3 \times 50$ mg oder 2×75 mg; max. ambulant 150 mg/Tag, stationär 300 mg/Tag. Dosisanpassung bei geschwächten Patienten, Patienten mit kardialen oder zerebralen Schädigungen sowie Kreislauf- und Atemschwäche, eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Retardpräparation: auch Einmalgabe (abends) möglich. Langsame Dosisreduktion zur Vermeidung von Absetzsyndromen.
- **Schlafstörungen** ohne depressive Symptomatik: 25–50 mg (für diese Indikation allein aber nicht zugelassen).
- **Schmerzsyndrome:** Initial 25 mg abends, Erhaltungsdosis meist 25–75 mg abends, in Einzelfällen bis 150 mg/Tag. Fibromyalgiesyndrom: 25–50 mg/Tag; Migräneprophylaxe: 25–150 mg/Tag.
- Ältere Patienten: In der Regel halbe Dosis.

[PS] Summe *Amitriptylin* plus *Nortriptylin*: 80–200 ng/ml^P.

Parenteral

- Tropfinfusion 25–100 mg in 500 ml Standardinfusionslösung in aufsteigender Dosierung (3–7 Tage über mindestens 90 min mit Tropfgeschwindigkeit von 1,5 ml/min); dann orale Medikation; auch i.m.-Injektion möglich, jedoch ohne klinischen Nutzen.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation (insbesondere bei älteren Patienten), Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Schwitzen, Sprachstörungen, Tremor, Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Aggression, Akkommodationsstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme, meist passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität.

Häufig Innere Unruhe, Durstgefühl, Hyponatriämie, Miktionsstörungen, Hautausschläge, Libidoverlust, Impotenz. Bei älteren Patienten erhöhtes Risiko für delirante Syndrome, insbesondere unter rascher Dosissteigerung.

Gelegentlich Kollapszustände, Erregungsleitungsstörungen, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz, allergische Reaktionen der Haut, allergische Vaskulitis; Ileus, Harnsperre, Blutbildveränderungen (insbesondere Leukopenien), Leberfunktionsstörungen (z. B. cholestatische Hepatose), Galaktorrhö.

Sonstige NW Sehr selten Agranulozytose, Krampfanfälle, Glaukomanfälle, Kardiomyopathien, Verlängerung der QTc-Zeit mit TdP. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH (bei therapieresistenten Depressionen und unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und langsamer Dosissteigerung zusätzliche Gabe von MAOH im Einzelfall möglich).
- Keine Kombination mit anticholinergen Substanzen, z. B. *Biperiden*, *Benztropin*, *Trihexiphenyl* oder *Metixen*.

- QTc-Zeit-Verlängerung bekannt: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit *Tramadol*, potenziell erhöhtes Risiko eines Krampfanfalls oder Serotoninsyndroms.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme zentral dämpfend wirkender AM: mögliche Wirkverstärkung.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Bei Kombination mit Antikoagulanzen regelmäßige Kontrolle der Blutgerinnung.
- Vorsicht bei Kombination mit CYP2D6- oder CYP1A2-Inhibitoren, z. B. *Bupropion*, *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Paroxetin* oder *Propranolol*, ebenso bei Kombination mit CYP3A4-Induktoren, z. B. *Carbamazepin* (► **Anhang INT**); Kontrolle der Plasmaspiegel empfohlen.

! Unter Kombination mit *Fluoxetin* ist über schwere Intoxikationen berichtet worden.

! Keine TZA bei kardialer Vorschädigung; keine Kombination mit Antiarrhythmika und AM, die zur QTc-Zeit-Verlängerung oder zu Erregungsleitungsstörungen führen, z. B. *Pimozid*, *Thioridazin*. Bei > 100 mg/Tag steigt das Risiko für kardiale NW.

■ Bewertung

[+] Sedierende Wirkung und Vorteile bei depressiven Patienten mit Schlafstörungen, körperlichen Symptomen,

chronischen Schmerzen und/oder gleichzeitig bestehender Suizidalität.

[–] Oft ausgeprägter (meist anfänglicher) sedierender Effekt. Starke anticholinerge Eigenschaften. Gewichtszunahme. Therapeutische Breite geringer als bei neueren Präparaten.

[R] Routinelabor (Blutbild!), Elektrolyte. Gewicht. EKG und RR regelmäßig. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, bei gleichzeitiger Anwendung von AM, die ebenfalls das QTc-Intervall verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können, bei erhöhter Anfallsbereitschaft. Vorsicht insbesondere bei älteren Patienten wegen der anticholinergen NW. Störungen der Blutbildung möglich. **Keine Verordnung** bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie, Delir, Pylorusstenose, Ileus, Hypokaliämie, kardialer Vorschädigung wie insbesondere Erregungsleitungsstörungen und koronare Herzerkrankung, Bradykardie, angeborenes Long-QT-Syndrom. Besonders zu Beginn der Therapie engmaschiges Monitoring der Suizidalität.

[RS 4] Das Risiko im Vergleich zu anderen Antidepressiva in der Schwangerschaft ist nur schwer einzuschätzen; die Verordnung sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Amitriptylinoxid

- Trizyklisches Antidepressivum.
- Pharmakodynamik wie ► *Amitriptylin*. Metabolisierung zu *Amitriptylin* und *Nortriptylin*. Im Vergleich zu

Amitriptylin etwas geringere anticholinerge und sedierende Eigenschaften.

Amioxid-neuraxpharm (neuraxpharm)

Tbl. 30/ 60/ 90/ 120 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ **Indikationen**

- *Depressive Erkrankungen.*

■ **Dosierung**

- Initial 60 mg, danach 90–120 mg; max. ambulant 150 mg, stationär 300 mg/Tag.
- Dosisverteilung wie ► *Amitriptylin*.
- Ältere Patienten: In der Regel halbe Dosis.

[PS] Wie ► *Amitriptylin*.

■ **Nebenwirkungen**

Wie ► *Amitriptylin*, vegetative NW sollen geringer sein.

■ **Interaktionen: IRis 4**

Wie ► *Amitriptylin*.

■ **Bewertung**

Wie ► *Amitriptylin*. Verträglichkeit und therapeutische Breite geringer als bei den neueren Antidepressiva.

Amphetamin

- Psychostimulans, Medikament zur Behandlung der ADHS.
- *D,L-Amphetamin* bzw. *D-Amphetamin*.

Attentin¹ (D-Amphetamin, Medice)

Tbl. 5 mg (20, 50 Tbl.); 10 mg/ 20 mg (30 Tbl.) Dexamfetaminhemisulfat

Elvanse¹ (Lisdexamphetamin, LDX) (Shire)

Retardtbl. 20 mg (5,9 mg D-Amphetamin)/ 30 mg (8,9 mg)/ 40 mg (11,9 mg)/ 50 mg (14,8 mg)/ 60 mg (17,8 mg)/ 70 mg (20,8 mg) (30 Tbl.)

¹ Da nur für Kinder und Jugendliche von 6–17 J. zugelassen, folgt hier eine Kurzbeschreibung.

BtM-pflichtig.

■ Indikationen

— Keine Zulassung für Erwachsene.

- **Attentin:** zugelassen zur Behandlung einer therapieresistenten ADHS, die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht anspricht, bei Kindern und Jugendlichen ab 6 J.

- **Elvanse:** zugelassen im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 J., wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

- Es besteht eine Off-label-Indikation bei primärer Hypersomnie und Narkolepsie.

■ Dosierung

- D-Amphetamin (Attentin): 5–40 mg/Tag.
- Lisdexamfetamin (Elvanse): Einschleichender Beginn mit 10–30 mg, max. 70 mg/Tag. Das Retardpräparat Lisdexamfetamin erleichtert den Einnahmemodus.

- **BtM-Rezepte: Höchstdosis für Amphetamin 600 mg/30 Tage und für Lisdexamfetamin 2100 mg/30 Tage.**

■ Bewertung

Da bei Erwachsenen nur eine Off-label-Verordnung möglich ist und *Amphetamin*-Präparate bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren nicht gegeben werden sollen, ist von einer Verschreibung bei Erwachsenen abzuraten. *Amphetamin* besitzt als dopaminerg wirkendes Psychostimulans grundsätzlich ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial. Vor und während Verordnungen von *Amphetamin* ist eine sorgfältige kardiale Abklärung mit Aufzeichnung dringend zu empfehlen.

Aripiprazol

- Atypisches Antipsychotikum.
- Partieller Agonist an D_2 - und D_3 -Rezeptoren und damit keine Hochregulierung dieser Rezeptoren; partieller Agonismus an $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren und reiner Antagonismus an $5-HT_{2A}$ - und $5-HT_{2c}$ -Rezeptoren.

Abilify (Lundbeck/Otsuka)

Tbl.¹ 5 mg (49 Tbl.); 10/ 15 mg (14, 49, 98 Tbl.); 30 mg (49 Tbl.)

Schmelztbl. 10/ 15 mg (49 Tbl.)

Lsg. 150 ml (1 ml = 1 mg)

Durchstechfl. 9,75 mg (1,3 ml); Injektionslsg. nur i.m.

Depotpräparat (nur i.m.)

Abilify Maintena (Lundbeck/Otsuka)

Durchstechflasche 300/ 400 mg Pulver und Lösungsmittel

zur Herstellung einer Depotlösung 150 ml (1 ml = 1 mg

Aripiprazol)

Injektionssuspension 1 ml Suspension enthält 200 mg

Aripiprazol

¹ Aripiprazol-Generika auch: 20 mg.

■ Indikationen

Oral

- *Schizophrenie (ab 15 J.).*
- *Mäßige bis schwere manische Episoden der Bipolar-I-Störung und Prävention manischer Episoden (bei Patienten, die überwiegend manische Episoden hatten und auf Aripiprazol ansprachen).*

Parenteral akut

- *Schnelle Kontrolle von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei Patienten mit Schizophrenie oder bei Patienten mit manischen Episoden der Bipolar-I-Störung.*
- *Zur kurzzeitigen Anwendung, wenn eine orale Behandlung nicht angebracht ist.*

Parenteral, Depot (Abilify Maintena)

- *Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei Erwachsenen, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden.*

■ Dosierung

Oral

- **Schizophrenie:** Initial 10–15 mg, Erhaltungsdosis 15 mg, max. 30 mg/Tag. Bei empfindlichen Patienten eher langsame Dosissteigerung; > 20 mg in der Regel keine gesteigerte Wirksamkeit.
- Dosis einmal täglich unabhängig von der Mahlzeit.
- **Manische Episoden bei bipolarer Störung:** Anfangs- und Erhaltungsdosis 15 mg/Tag. Bei Kindern/Jugendlichen Zieldosis 10 mg/Tag.
- Umsetzen: Beibehaltung der Vormedikation über 2 Wochen nach Erreichung der Zieldosis von *Aripiprazol*, danach langsames Ausschleichen der Vormedikation, ggf. über mehrere Wochen (Plateautitration). Bei anfänglicher Agitation kann es sich auch um ein Rebound-Phänomen handeln.

- Off-label-Augmentation bei unipolarer oder bipolarer Depression: 2,5–5 mg/Tag.

[PS] *Aripiprazol* 100–350 ng/ml^(p); Summe *Aripiprazol* plus *Dehydroaripiprazol* 150–500 ng/ml^(p).

Parenteral, akut

- Anfangsdosis 9,75 mg (1,3 ml) als einmalige i.m.-Injektion. Wirksamer Dosisbereich von 5,25–15 mg Injektionslösung. Zweite Injektion 2 h nach der ersten; max. 3 Injektionen innerhalb von 24 h (entspricht der max. Tagesdosis von 30 mg).

Parenteral, Depot

- Bei Patienten, die vorher nie *Aripiprazol* eingenommen haben, muss vor Beginn der Behandlung eine Verträglichkeit von oralem *Aripiprazol* gegeben sein.
- Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis für Abilify Maintena beträgt 400 mg, einmal monatlich als einmalige i.m.-Injektion (Gluteal- oder Deltamuskel); nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion.
- Nach der ersten Injektion sollte die Behandlung mit 10–20 mg oralem *Aripiprazol* für 14 aufeinanderfolgende Tage fortgesetzt werden.
- Bei NW unter 400 mg → Dosisreduzierung auf 300 mg.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Am häufigsten Akathisie und Übelkeit (> 3%).

Häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Abgeschlagenheit, Sedierung, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, EPS (neben Akathisie auch Tremor), Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Hypersalivation, verschwommenes Sehen.

Gelegentlich Depression, Hypersexualität, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Diplopie, Prolaktinerhöhung.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Krampfanfälle, Sprachstörungen, Dysphagie, malignes neuroleptisches Syndrom, Suizidalität, Spätdyskinesien, Blutbildungsstörungen (Leuko-, Thrombo-, Neutropenie), Hyperglykämie, Hyponatriämie, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust, geringe QTc-Zeit-Verlängerung und TdP (eine Fallbeschreibung bei 2,5 mg), Bradykardie, Synkopen, Hypertonie, zerebrovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse, Alopezie, Hyperhidrosis, Rhabdomyolyse und Myalgien, periphere Ödeme, Priapismus, pathologische Spielsucht, Pankreatitis, Durchfall, Ikterus, Transaminasenanstieg, Harninkontinenz und Harnverhalt, Dystonien (Laryngospasmus), Brustschmerzen, gestörte Thermoregulation. Depressivität und Suizidalität, Agitation, Hypersexualität; es wurden auch Fälle mit einer Verschlechterung der psychotischen Symptomatik berichtet und auf den partiell dopaminagonistischen Wirkmechanismus der Substanz zurückgeführt. Zunehmend wird über Impulskontrollstörungen, v. a. **pathologisches Spielen**, unter *Aripiprazol* als Folge des partiellen DA-Agonismus berichtet (auch unter DA-Agonisten). Als seltene NW wurde ein Fall von hartnäckigem Singultus beschrieben, der erst nach Absetzen sistierte.

Parenteral, akut Unter *Aripiprazol* i.m. besonders auf Hypotonie achten (RR, Puls, Atemfrequenz, Bewusstseinszustand).

Parenteral, Depot Es gibt zusätzliche NW, die der Fachinformation zu entnehmen sind.

➤ Bei gleichzeitiger Gabe von *Aripiprazol* i.m. und einem parenteralen BZD kann es zu exzessiver Sedierung, kardiorespiratorischer Depression und Blutdruckabfall kommen. Dagegen wird die Kombination *Aripiprazol* i.m. und orales BZD vertragen.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine bedeutsame Verlängerung des QTc-Intervalls im Vergleich zu den anderen Antipsychotika.
- Ein durch *Haloperidol*, *Risperidon*, *Paliperidon* oder andere Antipsychotika (Ausnahme *Amisulprid*) induzierter Anstieg der Prolaktinspiegel kann im Einzelfall durch *Aripiprazol* gesenkt werden.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP3A4-** (z. B. *Ketokonazol*) oder **CYP2D6-Inhibitoren** (z. B. *Chinidin*, *Fluoxetin* oder *Paroxetin*): Dosis verringern (bis 50%). Bei Verabreichung von **CYP3A4-Induktoren** (z. B. *Carbamazepin*, *Efavirenz*, *Johanniskraut*-Präparate, *Nevirapin*, *Phenytoin*, *Primidon*, *Rifabutin*, *Rifampicin*): Dosis erhöhen (bis zur Verdopplung) (► **Anhang INT**).
- Keine Plasmaspiegelveränderungen von *Aripiprazol* bei Kombination mit *Lamotrigin*, *Lithium* oder *Valproat*.

■ Bewertung

[+] Einziges Antipsychotikum mit partiellem Dopaminagonismus. Im Vergleich zu anderen AAP relativ geringes Risiko von EPS, kardialen und metabolischen NW, zumeist keine Prolaktinerhöhung. Keine bedeutsame Verlängerung der QTc-Zeit. Allenfalls gelegentliche geringe Gewichtszunahme (oral) und Lipiderhöhungen. Kaum Sedierung. *Aripiprazol* vermag bei den meisten Patienten die Agitation ohne Sedierung zu dämpfen. Vorteile für Patienten mit Hyperprolaktinämie und mit Diabetes, Lipidstörungen, Gewichtszunahme/Adipositas. Zur Augmentation mit Antidepressiva in Dosen von 2,5–10 mg geeignet; in der Schweiz

und den USA zur Augmentationstherapie bei unipolarer Depression zugelassen (2,5–5 mg/Tag). Metabolische Störungen inkl. Gewichtszunahme unter anderen AAP werden bei Umsetzen auf *Aripiprazol* signifikant reduziert. Die Depot-Formulierung ist geeignet für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit schizophrenen Störungen.

[–] Zu Beginn oft Unruhe und Agitation. Relativ hohes Risiko für Akathisien und psychomotorische Hyperaktivität. Bei Umstellung von stark sedierenden Antipsychotika bei akut psychotischen Patienten auf *Aripiprazol* kann es zu Beginn ebenfalls zur Agitation kommen; es ist eine mehrwöchige Plateautitration angezeigt; die Abbruchrate ist leicht erhöht. Eine Kombination mit BZD kann die Agitation reduzieren.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen, schwerer Leberinsuffizienz, erhöhter Anfallsbereitschaft, Niereninsuffizienz. **Cave:** Enge Überwachung bei Patienten mit hohem Risiko für Suizidalität.

[RS 5] Im Tierversuch Hinweise auf Teratogenität. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms). **Verordnung** bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Asenapin*

- Atypisches Antipsychotikum; Antimanikum.
- Dibenzoxepinpyrrol; tetrazyklisches Antipsychotikum. Hochaffiner Antagonist an 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren und an D₂- und D₃-Rezeptoren. Antagonismus auch an D₁- und D₄-Rezeptoren. Keine nennenswerte Affinität zu Acetylcholinrezeptoren und β -adrenergen Rezeptoren.

Sycrest (Lundbeck)
Sublingualtbl. 5/ 10 mg (60 Tbl.)

■ Indikationen

- *Mäßige bis schwere manische Episoden bei Bipolar-I-Störung.*

■ Dosierung

- Anfangs- und Erhaltungsdosis 2 × 10 mg/Tag, bei NW auf 2 × 5 mg reduzieren.
- Die Sublingualtabletten sollen unter die Zunge gelegt werden bis zur vollständigen Auflösung (erfolgt innerhalb weniger Sekunden) und dürfen nicht gekaut oder geschluckt werden. Essen und Trinken innerhalb von 10 min nach Einnahme vermeiden.

[PS] 3–5 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Angst, Somnolenz.

Häufig Appetit- und Gewichtszunahme, Akathisie, Dystonie, Muskelrigidität, Dykinesien, Parkinsonoid, Sedierung,

Schwindel, Geschmacksstörungen, orale Hypästhesie, Transaminasenerhöhung.

Gelegentlich Hyperglykämie, Synkopen, Dysarthrie, Krampfanfälle, QTc-Zeit-Verlängerung, Schenkelblock, Hypotonie, geschwollene Zunge, sexuelle Funktionsstörungen, Amenorrhö, EPS, Sinusbradykardie, Dysphagie, Glosodynie, orale Parästhesie.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Neutropenie, Akkommodationsstörungen, malignes neuroleptisches Syndrom, Rhabdomyolyse, Lungenembolie, Gynäkomastie, Galaktorrhö, Schlafwandeln.

■ Interaktionen: IRis 3

- Verstärkung der Wirkung einiger Antihypertonika.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von **CYP1A2-Inhibitoren** (z. B. *Fluvoxamin*, *Ciprofloxazin*) sollte die Dosis verringert werden (► **Anhang INT**). Bei Rauchern ist möglicherweise eine Dosissenkung notwendig wegen Induktion von CYP1A2.

■ Bewertung

[+] Relativ geringes Risiko für EPS (entspricht *Olanzapin*) und Gewichtszunahme (geringer als *Risperidon*, trotz H₁-Rezeptorblockade) und relativ geringes Risiko für Prolaktinanstieg. In den USA auch bei Schizophrenie zugelassen.

[–] Ausschließlich sublinguale Darreichungsform. Weitere Wirksamkeitsvergleiche gegen bekannte AAP bei Manie fehlen. Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung vorhanden. Interaktionsrisiko.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen, erhöhter Anfallsbereitschaft, mäßigen Leberfunktionsstörungen und schweren Nierenfunktionsstörungen. **Cave:** Enge Überwachung bei Patienten mit hohem Risiko für Suizidalität. **Keine Verordnung** bei schwerer Leberinsuffizienz und bei Patienten mit bekannter QTc-Zeit-Verlängerung, angeborenem Long-QT-Syndrom, bei Patienten > 65 J. und mit Demenz.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms). **Verordnung** bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Atomoxetin*

- Medikament zur Behandlung der ADHS.
- Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer.

Strattera (Lilly)

Tbl. 10/ 18/ 25/ 100 mg (7, 28 Tbl.), 40 mg (7, 28, 56 Tbl.),
60 mg (28, 56 Tbl.), 80/100 mg (28 Tbl.)

Lsg. 4 mg/ml (100 ml Lsg.)

■ Indikationen

- *Erwachsene, Kinder und Jugendliche (ab 6 J.): ADHS im Rahmen eines umfassenden Behandlungsprogramms.*
- *Atomoxetin ist eine alternative Therapieoption zu den Psychostimulanzien in der Behandlung der ADHS. Es gilt als Mittel der ersten Wahl, wenn zusätzlich Tic- oder Angststörungen vorhanden sind oder eine 24-Stunden-Wirkung erzielt werden soll. Auch bei komorbider Suchterkrankung kann es Mittel der ersten Wahl sein.*
- *Nach 8 Wochen ist die Wirksamkeit in der Regel zu beurteilen.*

■ Dosierung

- **Erwachsene, Kinder und Jugendliche > 70 kg KG:** Initialdosis 40 mg für mindestens 7 Tage, dann Dosis entsprechend klinischer Wirksamkeit ggf. auf 80 mg steigern; max. Tagesdosis 100 mg.
- **Kinder und Jugendliche bis 70 kg KG:** Initialdosis ca. 0,5 mg/kg KG/Tag für mindestens 7 Tage, dann Dosis entsprechend der klinischen Wirksamkeit auftitrieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt etwa 1,2 mg/kg KG.
- *Gesamte Tagesdosis kann am Morgen eingenommen werden, bei fehlendem Ansprechen und mangelnder Verträglichkeit Verteilung der Dosis auf den Morgen und den späten Nachmittag. Langsam aufdosieren.*
- *Umstellung von Methylphenidat überlappend möglich.*

[PS] Bei Tagesdosis 40 mg bzw. 80 mg: ca. 55 bzw. 110 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen (für Erwachsene)

Sehr häufig Verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, abdominelle Schmerzen, Mundtro-

ckenheit, Erbrechen, Übelkeit, erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz.

Häufig Appetitlosigkeit, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Agitiertheit, Angst, Depression, Tics, Schwindel, Mydriasis, Verstopfung, Dyspepsie, Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Müdigkeit, Lethargie, Brustschmerzen, Gewichtsverlust, reduzierte Libido, Schwindel, Dysgeusie, Zittern, Parästhesie, Palpitation, Tachykardie, Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, Dysurie, Pollakisurie, verzögerte Blasenentleerung, Harnverhalt, Dysmenorrhö, Ejakulationsstörungen, erektile Dysfunktion, Prostatitis, Asthenie, Schüttelfrost, Gefühl der inneren Unruhe, Reizbarkeit, Durst.

Gelegentlich Suizidale Verhaltensweisen, Aggression, Feindseligkeit, emotionale Labilität, Psychose, Ohnmacht, Migräne, Krampfanfall, Dyspnoe, Erhöhung des Bilirubins, Kraftlosigkeit, Ruhelosigkeit, verschwommenes Sehen, QTc-Intervall-Verlängerung, Urtikaria, Muskelkrämpfe, Brustschmerzen.

Sonstige NW Raynaud-Syndrom, erhöhte Leberwerte, Ikterus, Hepatitis, Leberschäden, akutes Leberversagen, Harnverhalt, Priapismus.

➤ **Es wurde über suizidale Verhaltensweisen, Feindseligkeit sowie emotionale Labilität bei allen Altersgruppen berichtet. Sorgfältiges Monitoring ist auch bei Erwachsenen indiziert.**

■ **Interaktionen: IRis 4**

- Vorsicht bei Kombination mit *Salbutamol* oder anderen α_2 -Agonisten, da die blutdrucksteigernde Wirkung verstärkt werden kann.

- Vorsicht bei Kombination mit Antihypertensiva; *Atomoxetin* kann die blutdrucksenkende Wirkung verhindern.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM, insbesondere bei hohen Dosen von *Atomoxetin*.
- Patienten mit einem nichtfunktionalen CYP2D6-Enzym oder mit einem **CYP2D6-Inhibitor** als Begleitmedikation, wie z. B. *Paroxetin* oder *Melperon* (► **Anhang INT**), bauen einen mehrfach höheren *Atomoxetin*-Spiegel auf im Vergleich zu Patienten mit funktionalem Enzym (*extensive metabolizers*, EM). *Poor metabolizers* (PM) weisen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen auf. Eine entsprechende Dosisanpassung wird dann notwendig. Es gibt allerdings auch Hinweise auf besseres Ansprechen von PM als von EM. Bei Patienten mit bekanntem PM-Genotyp langsames Auftitrieren!
- Umstellung von oder auf *Methylphenidat* überlappend möglich.

■ Bewertung

[+] Im Gegensatz zu den Psychostimulanzien verändert *Atomoxetin* nicht direkt den Dopaminstoffwechsel, daher kein Abhängigkeitsrisiko. Bei zusätzlichen begleitenden emotionalen Auffälligkeiten, Tic-Störungen, Gefahr eines Substanzmissbrauchs und bei einer notwendigen 24-Stunden-Wirkung gehört *Atomoxetin* bei ADHS zur ersten Wahl bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

[–] Relativ hohes Interaktionsrisiko. Intensives Herz-Kreislauf-Monitoring.

[R] Routinelabor. **Kardiale Diagnostik** mit regelmäßiger Puls- und RR-Kontrolle (eine sorgfältige Aufzeichnung ist dringend zu empfehlen). Anfallsanamnese. Zu Beginn Kon-

trollen der Leberenzyme und des Längenwachstums bei Kindern und Jugendlichen.

[!] Vorsicht bei Leberinsuffizienz (Dosis reduzieren), Engwinkelglaukom, Suizidalität. **Keine Verordnung** bei Anfallsleiden in der Anamnese; Herz-Kreislauf-Erkrankungen müssen sicher ausgeschlossen werden.

[RS 5] Ausreichende Daten liegen nicht vor. Von einer Einnahme in der Schwangerschaft wird abgeraten.

Avanafil*

- Medikament zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.
- Selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5).

Spedra (Berlin-Chemie)
Tbl. 50/ 100/ 200 mg (4, 8, 12 Tbl.)

■ Indikationen

- *Erektile Dysfunktion* bei erwachsenen Männern.
- *Avanafil* wirkt nur bei sexueller Stimulation, kein pharmakologischer Effekt auf die Libido.

■ Dosierung

- Beginn mit 100 mg oral pro Bedarfsanwendung, ggf. Dosisreduktion auf 50 mg; max. 200 mg^z.
- Einnahme bei Bedarf ca. 15–30 min vor sexueller Aktivität.
- Höchstens eine Bedarfsanwendung pro Tag.

■ Nebenwirkungen

Häufig Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Nasenverstopfung.

Gelegentlich Schwindel, Somnolenz, Nebenhöhlenschmerzen, verschwommenes Sehen, Palpitationen, Hitzewallungen, Sinussekretstauung, Belastungsdyspnoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Rückenschmerzen, Muskelverspannungen, Müdigkeit, Leberwerterhöhung, EKG-Veränderungen, Tachykardie.

Selten Influenza, Nasopharyngitis, saisonale Allergie, Gicht, Schlaflosigkeit, Ejaculatio praecox, Affektstörungen, psychomotorische Hyperaktivität, Angina pectoris, Tachykardie, Hypertonie, Rhinorrhö, Verstopfung der oberen Atemwege, Mundtrockenheit, Gastritis, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flankenschmerz, Myalgie, Muskelspasmen, Pollakisurie, Penisstörungen, Spontanerektionen, Juckreiz im Genitalbereich, Asthenie, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, peripheres Ödem, Hypertonie, Hämaturie, PSA-Erhöhung, Gewichtszunahme, Bilirubinerhöhung, Kreatininerhöhung, Temperaturerhöhung.

! Bei einseitigem plötzlichem Sehverlust nach Anwendung von PDE-5-Inhibitoren ist die Einnahme sofort einzustellen. **Cave:** Plötzlicher Netzhautgefäßverschluss; nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION).

■ Interaktionen: IRis 4

- Addition des blutdrucksenkenden Effekts von Antihypertensiva oder anderen Substanzen mit blutdrucksenkenden Eigenschaften möglich.
- Vorsicht bei Kombination von *Avanafil* mit QTc-Zeitverlängernden AM.

- Alkohol in Kombination mit PDE-5-Inhibitoren kann das Potenzial für eine symptomatische Hypotonie erhöhen.
 - Erhöhung der Plasmakonzentration durch **CYP3A4-Inhibitoren** wie *Erythromycin*, *Indinavir*, *Ritonavir* oder Grapefruitsaft (► **Anhang INT**).
 - Mit beschleunigter Elimination und verminderter Wirkung ist bei Einnahme von **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Carbamazepin*, zu rechnen (► **Anhang INT**).
- !** Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitraten (z. B. *Glyceroltrinitrat*) oder anderen NO-Donatoren (z. B. *Molsidomin*, *Nitroprussid-Natrium*) ist eine Potenzierung hypotensiver Effekte möglich. Daher ist die Einnahme von PDE-5-Inhibitoren bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate einnehmen (seit der letzten Einnahme von *Avanafil* sollten mindestens 12 h vergangen sein). Von einer Kombination mit α -Adrenozeptorenblockern ist abzuraten.

■ Bewertung

[+] Effektives und gut verträgliches AM gegen erektile Dysfunktion mit raschem Wirkungseintritt.

[-] Vor der Ersteinnahme müssen Interaktionen, kardiales Risiko und Kontraindikationen sorgfältig beachtet werden. Vorsichtsmaßnahmen noch nicht in dem Ausmaß wie bei den anderen PDE-5-Hemmern bekannt; diese sollten aber ebenso berücksichtigt werden.

[R] Routinelabor. Kardiovaskulärer Status.

[!] **Keine Verordnung** bei schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz; bei erblich bedingter Retinaerkrankung (z. B. Retinitis pigmentosa), Galaktose-Stoffwechselstörungen,

schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienz, Hypotonie mit $RR < 90/50$ mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt ($< 3-6$ Monate), Schlafapnoe-Syndrom, NAION in der Anamnese.

[RS] Nicht relevant.

Benperidol

- Hochpotentes konventionelles Antipsychotikum.
- Butyrophenon; Antagonist mit hoher Affinität zu D_2 - und mittelstarker Affinität zu D_3 -Rezeptoren; Blockade von $5-HT_2$ -Rezeptoren; geringe Wirkung auf α_1 - und H_1 -Rezeptoren.

Glianimon (Bayer Vital)

Tbl. 2 mg (20, 50 Tbl.), 5/ 10 mg (50 Tbl.)

Pipettenfl. 100 ml

Amp. 2 mg/2 ml (5 Amp.)

■ Indikationen

- *Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denk-Störungen und Ich-Störungen; katatone Syndrome; delirante und andere exogen psychotische Syndrome.*
- *Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe bei chronisch verlaufenden endogenen und exogenen Psychosen.*
- *Maniforme Syndrome.*
- *Psychomotorische Erregungszustände.*

■ Dosierung

Oral

- Initial und Erhaltungsdosis 1–6 mg, max. 40 mg/Tag. 2–4 Einzeldosen, Hauptdosis zur Nacht.
- Ältere Patienten: niedrigere Dosis, Beginn mit 0,3–3 mg/Tag.

[PS] 1–10 ng/ml^(p).

Parenteral (i.v. oder i.m.)

- Beginn mit 1–3 mg; dann 1–3 × täglich 0,5–4 mg (1/4–2 Amp.); max. 40 mg/Tag.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Dosisabhängig EPS (*Benperidol* wird meist in schweren Akutphasen eingesetzt, daher oft hohe Dosierung): Früh dyskinesien, Parkinson-Syndrom und Akathisie, Müdigkeit, insbesondere bei höherer Dosierung (Sedierung ist in Notfallsituationen meist erwünscht), nach langfristiger hochdosierter Anwendung Spätdyskinesien.

Häufig Initial orthostatische Hypotonie und Tachykardie, QTc-Zeit-Verlängerung und/oder ventrikuläre Arrhythmien, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Diabetes, Menstruationsstörungen, Brustvergrößerung, Verminderung von Libido und Potenz (durch Hyperprolaktinämie), Galaktorrhö.

Gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindel, Lethargie, depressive Verstimmungen (insbesondere bei Langzeitanwendung), Erregungszustände, delirante Symptomatik, Leukopenie, passagere Erhöhung der Leberenzymaktivität.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, cholestatische Hepatose.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Keine Kombination mit Polypeptid-Antibiotika (z. B. *Capreomycin*, *Colistin*, *Polymyxin B*) wegen möglicher Verstärkung der Atemdepression.
- In Kombination mit *Lithium* Gefahr neurotoxischer Symptome.
- In Kombination mit α_1 -Adrenozeptorantagonisten Verstärkung der Wirkung von Antihypertensiva möglich.
- Erniedrigung der *Benperidol*-Plasmakonzentration durch *Carbamazepin*, *Phenobarbital*, *Phenytoin* oder *Rifampizin* möglich.

■ Bewertung

[+] Sedierung bei psychomotorischen Erregungszuständen, wenn ein hochpotentes konventionelles Antipsychotikum indiziert ist. Keine anticholinergen Effekte. Relativ geringes Interaktionspotenzial.

[-] Hohes EPS-Risiko. Prolaktinerhöhung. i.v.-Gabe ► Dosierung.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, EKG und RR. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Hyperthyreose, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, kardialer Vorschädigung, prolaktinabhängigen Tumoren, Epilepsie. **Cave:** i.v.-Verabreichung nicht ohne EKG-Monitoring (das Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung ist mindestens so hoch wie bei *Haloperidol*). **Keine Verordnung** bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Parkinson-Erkrankung.

[RS 5] Bisherige wenige Daten erlauben keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); große Vorsicht bei QTc -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Bromazepam

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 15–28 h.

Lexotanil (Roche)
Tbl. 6 mg (10, 20, 50 Tbl.)

■ Indikationen

- *Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.*
- Der Einsatz von *Bromazepam* als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig eine Tranquilisation am Tage erforderlich ist.

■ Dosierung

- Initial 3–6 mg/Tag in 2–4 Einzeldosen, in Einzelfällen bis 12 mg, stationär bis 18 mg/Tag.

[PS] 50–200 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Tagesmüdigkeit, Somnolenz, Benommenheit, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltagssicherheit, Angstzustände, Herzversagen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, reversible Sehstörungen, Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Muskelschwäche, Appetitzunahme, Hypotonie, Sturzgefahr. Beim Absetzen Rebound-Effekte. Sehr selten anterograde Amnesie.

Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vorsicht bei Kombination mit CYP2C19-Inhibitoren (z. B. *Fluvoxamin*): Anstieg der Plasmakonzentration von *Bromazepam*, evtl. verstärkte Sedierung (► Anhang INT).

■ Bewertung

[+] Bewährtes Anxiolytikum.

[–] **Abhängigkeitsrisiko**, Toleranzentwicklung, Interaktionsrisiken.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem

Olanzapin mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Es gibt keine Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Bromperidol

- Hochpotentes konventionelles Antipsychotikum.
- Butyrophenon; hohe Affinität zu D₂-artigen Rezeptoren.

Impromen (Janssen-Cilag)

Trpf. 2 mg = 20 Trpf. = 1 ml (100 ml)

Impromen Kohlpharma (Kohlpharma)

Tbl. 5 mg (50 Tbl.)

■ Indikationen

- *Akute, subakute und chronische Schizophrenien.*

■ Dosierung

- Erhaltungsdosis: 1–10 mg, durchschnittlich 4–6 mg (1 × täglich); max. 50 mg. Hauptdosis zur Nacht.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Da auf *Bromperidol* in der psychiatrischen Pharmakotherapie verzichtet werden kann, werden die NW und Interaktio-

nen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ **Bewertung**

[+] Als hochpotentes Antipsychotikum wahrscheinlich geringeres Risiko für metabolisches Syndrom als AAP.

[–] Hohes EPS-Risiko. Prolaktinerhöhung. Nicht geeignet zur Behandlung ausgeprägter Erregungszustände. Wegen fehlender besserer Verträglichkeit gegenüber *Haloperidol* ist *Benperidol* **verzichtbar**.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, EKG und RR. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Parkinson-Erkrankung, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, kardiovaskulären Störungen. **Keine Verordnung** bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Hyperthyreose, Krampfanfällen.

[RS 5] Bisherige wenige Daten erlauben keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QT_c < 480$ ms); große Vorsicht bei QT_c -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Brotizolam

- Hypnotikum.
- Thienodiazepin, HWZ 4–7 h.

Lendormin (Boehringer Ingelheim)
Tbl. 0,25 mg (10, 20 Tbl.)

■ Indikationen

- *Kurzzeitige Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen.*

■ Dosierung

- 0,125–0,25 mg zur Nacht.
- Ältere Patienten: zumeist 0,125 mg/Tag.

[PS] 1 h nach Einnahme von 0,25 mg: 4–10 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Benommenheit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen, Muskelschwäche, veränderte Libido, Schwindel, Ataxie, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Erhöhung der Leberwerte, Sturzgefahr.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten) bekannt.

Unter BZD sind auch paradoxe Disinhibitionssphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen auf.

Beim Absetzen Rebound-Effekte, Muskelschwäche, Ataxie, Sturzgefahr, Sehstörungen, Mundtrockenheit, erhöhte Leberwerte. Sehr selten anterograde Amnesie.

■ Interaktionen: IRis 3

- Bei Kombination mit **Inhibitoren** oder **Induktoren** von **CYP3A4** (► **Anhang INT**) kann es zu einer veränderten Pharmakokinetik kommen. Die Effekte scheinen klinisch nicht relevant zu sein. Bei Risikopatienten und im Alter allerdings besondere Vorsicht.

■ Bewertung

[+] Keine Kumulationsgefahr.

[–] **Abhängigkeitsrisiko.** *Brotizolam* sollte nicht bei Einschlafstörungen (dafür eher *Zaleplon*, *Zolpidem*, *Zopiclon*), sondern möglichst nur bei Durchschlafstörungen verordnet werden.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz) möglichst vermeiden. **Keine Verordnung** bei schweren Leberschäden, schwerer chronischer Ateminsuffizienz (obstruktive Atemwegserkrankungen), Myasthenia gravis, Schlafapnoe-Syndrom.

[RS 5] Es gibt zu wenige Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Buprenorphin

- Substitutionsmittel bei Opioidabhängigkeit.
- Kombiniertes Opioidrezeptoragonist/-antagonist.

Subutex (RB Pharmaceuticals-Indivior)

Sublingual-Tbl. 0,4/ 2/ 8 mg (7, 28 Tbl.)

Buprenorphin-neuraxpharm (neuraxpharm)

Buprenorphin-neuraxpharm 7 Tage (neuraxpharm)

5/ 10/ 20 µg/h (9 Varianten transdermales Pflaster)

BtM-pflichtig.

■ Indikationen

- *Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit.*
- Es gelten die gleichen Richtlinien der Bundesärztekammer zum Einsatz von Substitutionsmitteln, die Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) und der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) wie für die Substitutionsbehandlung mit *Methadon*.
- Auch im Rahmen einer **Detoxifikationsbehandlung** einsetzbar (hierbei sind allmähliche Dosisreduktionen nach Möglichkeit vorzuziehen).
- *Buprenorphin* in ausreichender Dosierung (mindestens 8 mg/Tag) ist in der Regel einer *Methadon*-Substitution gleichwertig; in Einzelfällen ist eine bessere Wirkung der *Methadon*-Substitution beschrieben worden.

Umstellung

- Eine Umstellung von Patienten, die bereits auf *Methadon/Levomethadon* stabil eingestellt sind, ist möglich.

- Die unmittelbare Verabreichung von *Buprenorphin* insbesondere nach der Gabe eines reinen μ -Opioidagonisten kann jedoch ein Entzugssyndrom auslösen.
- Vor der Umstellung sollte daher die maximale Tagesdosis *Methadon* auf 60 mg reduziert werden.
- Eine Medikationspause von mindestens 36 h bei einer bisherigen Tagesdosis von 30–60 mg *Methadon* bzw. von 24 h bei einer bisherigen Tagesdosis von < 30 mg *Methadon* ist einzuhalten.

■ Dosierung

- Mit der Gabe der ersten Dosis sollte bis zum Auftreten eines **Opioidentzugssyndroms** gewartet werden, in der Regel ca. 6–8 h nach der letzten Heroininjektion, 24–36 h nach der letzten *Methadon*-Einnahme.
- Initial 4 mg, bei stärkster Abhängigkeit 8 mg, bei Vorliegen einer Alkohol- oder BZD-Intoxikation 2 mg. Bei ausreichender Behandlungsdosis sollten innerhalb von 60 min die Entzugssymptome nachhaltig zurückgehen, bei persistierenden Entzugszeichen sollte die Erstdosis nochmals verabreicht werden.
- Weitere Nachuntersuchungen sollten jeweils in Abständen von 2–4 h erfolgen. Bei persistierenden Entzugssymptomen sollten weitere 4–8 mg *Buprenorphin* bis zu einer max. Tagesdosis von 24 mg gegeben werden. Bei einer begleitenden Alkohol- oder BZD-Intoxikation bzw. therapeutischer BZD-Gabe ist eine Dosisreduktion erforderlich, eine sorgfältige Überwachung ist zu gewährleisten. Die kumulative Tagesdosis des 1. Tages sollte am 2. Tag als Einmalgabe morgens verabreicht werden. Ziel der Behandlung ist eine vollständige Sup-

pression der Entzugssymptome, insbesondere des Opioidverlangens.

- Bei weiter bestehenden Entzugssymptomen kann die Tagesdosis erhöht werden, bei Müdigkeit und anderen Intoxikationszeichen sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden.
- Der effektive Dosisbereich zur Substitutionsbehandlung liegt in der Regel bei 8–16 mg/Tag; max. Tagesdosis in Deutschland 24 mg, in Österreich 32 mg, in der Schweiz 16 mg. Dosierungen < 8 mg/Tag sind in der Regel nicht ausreichend wirksam.
- Die *Buprenorphin*-Einnahme kann bei Ausschluss eines Alkohol- oder BZD-Gebrauchs auf ein Intervall von 2–3 Tagen (Alternate-day-Verordnung) umgestellt werden. Bei dieser Verordnungsweise nimmt der Patient die doppelte bzw. 3-fache *Buprenorphin*-Tagesdosis alle 2–3 Tage ein. Während der Umstellungsphase sollte der Patient mindestens 4–6 h auf das Auftreten von Intoxikationszeichen überwacht werden. In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von *Buprenorphin* für die alternierende Gabe jeden 2. Tag in Dosen von 8–34 mg/70 kg KG sublingual bzw. bei alternierender Gabe für ein 3-Tages-Intervall in Dosen von 12–44 mg/70 kg KG *Buprenorphin*-Lösung sublingual gezeigt.
- Bei Durchführung einer **opioidgestützten Entgiftungsbehandlung** – insbesondere *Methadon* – oder bei **buprenorphinsubstituierten Patienten** sollte die *Buprenorphin*-Dosis auch unter stationären Bedingungen über einen Zeitraum von ca. 4 Wochen ausgeschlichen werden. Bei Dosierungen von > 8 mg/Tag wird eine wöchentliche Dosisreduktion um 4 mg, bei Dosierungen von ≤ 8 mg/Tag eine wöchentliche Dosisreduktion um 2 mg empfohlen. Im ambulanten Be-

handlungssetting werden teilweise doppelt so lange Reduktionsintervalle empfohlen.

- Bei der **Opioiddetoxifikation nur heroinabhängiger Patienten** unter stationären Bedingungen kann möglicherweise ein rascheres Absetzen über einen Zeitraum von 2–3 Wochen erwogen werden. Der Vorteil liegt in der etwas kürzeren Behandlungsdauer, der Nachteil besteht in den höheren Abbruchraten bei der kürzeren Behandlung. Bei der beschleunigten Opioidentgiftung sollte die *Buprenorphin*-Dosis initial bis zum Sistieren der Entzugszeichen aufdosiert, dann täglich um 2 mg bis zu einer Tagesdosis von 8 mg reduziert, danach alle 2–3 Tage um 2 mg bis zu einer Tagesdosis von 2 mg reduziert und anschließend abgesetzt werden. Bei Auftreten erheblicher Entzugszeichen sind die Dosisintervalle zu strecken.

[PS] 0,4–1,0 ng/ml^(p) 6 h nach Einnahme von 8 mg. So wie die Dosen sind für die Unterdrückung von Entzugssymptomen auch die erforderlichen Wirkstoffkonzentrationen individuell in Abhängigkeit von der Toleranzentwicklung unterschiedlich.

- ❗ Bei parenteralem Missbrauch durch nasale Applikation oder i.v.-Injektion sollte auf *Buprenorphin/Naloxon* (Suboxone) zurückgegriffen werden.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Asthenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Entzugssyndrom.

Häufig Abhängigkeitsentwicklung vom Opioidtyp (geringer als bei reinen Opioidagonisten); Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Angst, Frösteln, Schwitzen, Bauchschmerzen, gastrointestinale Störungen, Blutdruckab-

fall, Verlängerung des QTc-Intervalls möglich (jedoch wohl seltener als unter *Methadon/Levomethadon*), Rückenschmerzen, Nasenfluss, Tränenfluss.

Gelegentlich Halluzinationen, Atemdepression, Lebernekrose, Hepatitis.

Sonstige NW In Einzelfällen TdP-Arrhythmien, im Gegensatz zu *Methadon* sind Todesfälle nicht beschrieben.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH, BZD (wechselseitige Wirkungsverstärkung mit dem Risiko einer letalen Überdosierung), insbesondere *Flunitrazepam*, Opioidantagonisten (Ausnahme: Intoxikationstherapie), partiellen und vollen Agonisten.
- Kein Alkoholkonsum wegen möglicher Wirkverstärkung bis hin zur Atemdepression.
- Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM. Vorsicht bei Kombination mit Antiarrhythmika der Klassen I und III wegen möglicher QTc-Zeit-Verlängerungen.
- Die Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren muss engmaschig überwacht werden. Erniedrigte Serumkonzentrationen sind möglich bei gleichzeitiger Einnahme von **CYP3A4-Induktoren**, wie z. B. *Carbamazepin* (► **Anhang INT**).
- Erhöhte Serumkonzentrationen sind bei gleichzeitiger Einnahme von **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. *Clarithromycin*, *Erythromycin* oder *Ketoconazol* (► **Anhang INT**), zu erwarten.

■ Bewertung

[+] Der Vorteil von *Buprenorphin* besteht in der relativ breiten **Sicherheitsspanne** im Vergleich zu reinen μ -Opioid-

rezeptoragonisten. Überbrückung von Feiertagen und Wochenenden ohne tägliche Kontakte möglich. Niedrigere Rate von Komplikationen unter *Buprenorphin* im Vergleich zu *Methadon*.

[–] Mangelhafte Suppression des Opioidverlangens bei Schwerstabhängigen oder Unterdosierung.

[R] Sorgfältige kardiologische Voruntersuchung. Regelmäßig EKG.

[!] Dosisanpassung ist bei begleitender Gabe von BZD erforderlich. Vorsicht bei verlängerter QTc-Zeit (► Interaktionen), Bradykardie, gleichzeitiger Behandlung mit Antiarrhythmika Klasse I–III, Hypokaliämie, nach Schädel-Hirn-Traumata, bei erhöhtem intrakraniell Druck, Erkrankungen der Atemorgane, Erkrankungen der Nieren, Diabetes, Prostatahypertrophie, abdominalen Erkrankungen, Suizidalität oder im höheren Lebensalter. **Keine Verordnung** bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, schwerer respiratorischer Insuffizienz, akuter Alkoholintoxikation oder Delirium tremens.

[RS 4] Relative Kontraindikation: Bei korrekter Anwendung sind die Gefahren im Vergleich zu einem fortgesetzten i.v.-Heroinkonsum mit rezidivierend auftretenden Entzugserscheinungen geringer einzuschätzen.

Buprenorphin/Naloxon*

- Substitutionsmittel bei Opioidabhängigkeit.
- Kombinationspräparat aus dem partiellen Opioidagonisten *Buprenorphin* und dem reinen Opioidantagonisten *Naloxon*. Durch *Naloxon* wird die initial eupho-

risierende Wirkung von *Buprenorphin* in der Anflutungsphase gehemmt, um das Abhängigkeitspotenzial zu minimieren.

Suboxone (Indivior)

Tbl. 2 mg Buprenorphin/0,5 mg Naloxon und 8 mg

Buprenorphin/2 mg Naloxon (7, 28 Tbl.)

BtM-pflichtig.

■ **Indikationen**

- *Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit bei Erwachsenen und Jugendlichen > 15. Lj.; ► Buprenorphin.*
- Auch im Rahmen einer **Detoxifikationsbehandlung** einsetzbar (► *Buprenorphin*).

Umstellung

- Eine Umstellung von Patienten, die bereits auf *Methadon/Levomethadon* stabil eingestellt sind, ist möglich.
- Die unmittelbare Verabreichung von *Buprenorphin/Naloxon* insbesondere nach der Gabe eines reinen μ -Opioidagonisten kann jedoch ein Entzugssyndrom auslösen.
- Vor der Umstellung sollte daher die max. Tagesdosis *Methadon* auf 30 mg reduziert und eine Medikationspause von 24 h eingehalten werden.

■ **Dosierung**

- Mit der Gabe der ersten Dosis sollte bis zum Auftreten eines Opioidentzugssyndroms gewartet werden, in der Regel ca. 6–8 h nach der letzten Heroininjektion, 24–36 h nach der letzten *Methadon*-Einnahme.

- Initiale Dosierung 4/1 mg *Buprenorphin/Naloxon*, bei stärkster Abhängigkeit 8/2 mg *Buprenorphin/Naloxon*, bei Vorliegen einer Alkohol- oder BZD-Intoxikation 2/0,5 mg *Buprenorphin/Naloxon*. Weitere Behandlungsdetails ► *Buprenorphin*.
- Der effektive Dosisbereich zur Substitutionsbehandlung liegt in der Regel zwischen 8/2–16/4 mg *Buprenorphin/Naloxon* pro Tag; max. Tagesdosis 24/6 mg *Buprenorphin/Naloxon*, Dosierungen < 8/2 mg/Tag sind nicht ausreichend wirksam.
- *Buprenorphin/Naloxon* eignet sich aufgrund der langen HWZ für die Gabe einer entsprechend höheren Einzeldosis alle 2–3 Tage (Alternate-day-Verordnung) sowie ggf. für eine Take-home-Vergabe (► *Buprenorphin*); max. Einzeldosis 24/6 mg *Buprenorphin/Naloxon*.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Entzugssyndrom; Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, gastrointestinale Störungen, Schwitzen.

Häufig Schwindel, Somnolenz, Migräne, Nervosität, Depressionen, abnormes Denken, Fieber, Frösteln, Schmerzen, Myalgie, Krämpfe in den Beinen, Hypertonie, Gewichtsabnahme, Albuminurie, Leberfunktionsstörung, verstärkter Husten, Rhinitis, Pharyngitis, Amblyopie, Tränenflussstörung, Parästhesien, Urtikaria, Ödeme, verminderte Libido.

Gelegentlich Entwicklung einer **Drogenabhängigkeit**; Gähnen, abnorme Träume, Euphorie, Apathie, Agitiertheit, Krämpfe, Tremor, Tachykardie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Hypotonie, Dyspnoe, Blutzellstörungen, Hyper- und Hypoglykämie, Hyperlipidämie, Miosis, Konjunktivitis, exfoliative Dermatitis, Alopezie, Hauttrockenheit, Arthritis, Nierenstörungen, sexuelle Störungen, Hypothermie.

■ Interaktionen: IRis 4

— ► *Buprenorphin*.

■ Bewertung

[+] Vorteil von Suboxone gegenüber Subutex (*Buprenorphin*) oder *Methadon* ist das geringere Risiko einer missbräuchlichen i.v.-Anwendung. Im Gegensatz zu Subutex bei Jugendlichen > 15 J. zugelassen.

[-] Mangelhafte Suppression des Opioidverlangens bei Schwerstabhängigen oder Unterdosierung. Klinische Erfahrungen sind im Vergleich zu *Buprenorphin* noch begrenzt.

[R] Kardiologische Voruntersuchung. EKG (QTc-Zeit-Verlängerung bekannt).

[!] Gleiche Vorsichtsmaßnahmen wie ► *Buprenorphin*.

[RS 5] Von einer Anwendung in der Schwangerschaft wird abgeraten. Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter *Buprenorphin*-/*Naloxon*-Behandlung sollte auf eine *Buprenorphin*-Monotherapie umgestellt werden.

Bupropion

Antidepressivum

— Kombiniertes selektives Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI).

Elontril (GlaxoSmithKline)

Tbl. 150/ 300 mg (30, 90 Tbl.)

■ Indikationen

- Episoden einer Major Depression.
- In Kombination mit Naltrexon (Mysimba) zum Gewichtsmanagement (► Bupropion/Naltrexon).

■ Dosierung

- Morgens 150 mg → max. 300 mg/Tag als Einmalgabe möglich.
- Bei älteren Patienten, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen: 150 mg/Tag.
- Tablette mit veränderter, d. h. diffusionskontrollierter Wirkstofffreisetzung (im Gegensatz zur Retardtablette Zyban/s. unten).

[PS] *Hydroxybupropion* allein 850–1500 ng/ml^(p). *Bupropion* ist bei Raumtemperatur instabil.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schlaflosigkeit; Kopfschmerzen; Mundtrockenheit, Übelkeit und Erbrechen.

Häufig Erhöhter Blutdruck (manchmal schwerwiegend), Schwindel, Zittern, Agitiertheit, Angst, Asthenie, Appetitlosigkeit, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Tinnitus, Gesichtsröte, Hautausschlag, Schwitzen, Fieber, Brustschmerzen, Bauchschmerzen, Obstipation.

Gelegentlich Konzentrationsstörungen, Depressionen, Verwirrtheit, Gewichtsverlust, Tachykardie.

Sonstige NW Dosisabhängiges Risiko für Krampfanfälle (1/1000). Sehr selten erhöhte Leberenzymwerte, Ikterus, Hepatitis, Änderungen in der Miktionsfrequenz und/oder Harnverhalt, Halluzinationen, ungewöhnliche Träume, paranoide Vorstellungen, Aggressivität, Reizbarkeit, Unruhe.

Aus der klinischen Anwendung liegen Berichte über teils schwerwiegende Blutdruckerhöhungen sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorbestehende Hypertonie vor. Einzelfallberichte über missbräuchliche Anwendung mit Inhalation von zerkleinerten Tabletten oder Injektion von gelöstem *Bupropion*. Berichte über Krampfanfälle und/oder Todesfälle bei intranasaler oder parenteraler Injektion. Erhöhtes Risiko für Engwinkelglaukom.

Die NW sind in der Häufigkeit ihres Auftretens und der Relevanz bezüglich einer Nutzen-Risiko-Bewertung je nach Anwendung von *Bupropion* als Antidepressivum oder in der Raucherentwöhnungsbehandlung (s. unten) unterschiedlich bewertet worden. Manche der als NW aufgeführten Symptome können auch in der jeweils anderen Indikation aufgetreten sein.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH. *Bupropion* kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. 24 h nach Absetzen von *Moclobemid* angesetzt werden.
- Keine Kombination mit *Tamoxifen* wegen Hemmung von CYP2D6 und Bildung der aktiven Metaboliten von *Tamoxifen* (*Citalopram*, *Escitalopram*, *Venlafaxin* können mit *Tamoxifen* kombiniert werden).
- Keine Kombination mit *Metoprolol*, da *Bupropion* CYP2D6 hemmt, stattdessen eher *Bisoprolol*.
- Vorsicht bei Kombination mit Dopaminergika (*L-Dopa*) (vermehrte NW möglich).
- Die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die die Krampfschwelle herabsetzen können (Antipsychotika, Antidepressiva, *Theophyllin*, systemische Steroide, Antimalariamittel, Chinolone, sedierende Antihistaminika) kann das Risiko für Krampfanfälle erhöhen.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP2B6-Inhibitoren** (► **Anhang INT**). *Bupropion* hemmt CYP2D6. Vorsicht

ist daher geboten mit AM, die **Substrate** von **CYP2D6** (► **Anhang SUB**) sind.

- **Rauchen** steigert die Aktivität von CYP1A2 durch Enzyminduktion. Wenn *Bupropion* zur Raucherentwöhnung eingesetzt wird, ist mit einer verminderten Clearance und einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von solchen AM zu rechnen, die **Substrate** von **CYP1A2** (► **Anhang SUB**), z. B. *Clozapin*, *Olanzapin*, sind.
- Vor Kombinationen wird *www.psiac.de* dringend empfohlen.
- **Wenn bei fehlender Therapie-Response unter *Bupropion* mit einem SSRI kombiniert werden soll, ist im unteren Dosisbereich mit dem SSRI zu beginnen.**

■ **Bewertung als Antidepressivum**

[+] Fehlende Gewichtszunahme und QTc-Zeit-Verlängerung sowie geringeres Risiko von sexuellen Funktionsstörungen und Müdigkeit. Keine Prolaktinerhöhung. Bei bipolarer Depression Hinweise auf geringeres Switch-Risiko als unter *Venlafaxin*. Zur Kombination mit SSRI bei SSRI-Non-Respondern geeignet. In den USA bei der SAD zugelassen. Vorteile bei Anhedonie. Positive Wirkung auf Erschöpfung und Hypersomnie.

[–] Blutdruckkontrolle, v. a. bei vorbestehender Hypertonie. Erhöhtes, dosisabhängiges Risiko für Krampfanfälle, wenn Risikofaktoren für eine Herabsetzung der Krampfschwelle vorliegen. Mögliche Nachteile bei Patienten mit ausgeprägter innerer Unruhe, Schlafstörungen sowie bei komorbiden Angststörungen.

[R] Routinelabor. Elektrolyte. RR regelmäßig. **Cave:** Krampfanfälle in der Anamnese müssen sicher ausgeschlossen werden.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion: unterer Dosisbereich ► **Dosierung.** Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen und Hypertonie. **Keine Verordnung** bei Krampfanfällen in der Anamnese, schwerer Leberfunktionsstörung, abruptem Entzug von Alkohol oder abhängigkeits erzeugenden AM, Bulimie und Anorexia nervosa (auch anamnestisch), unzureichend eingestellter arterieller Hypertonie.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Raucherentwöhnungsmittel

- Retardtablette (andere Darreichungsform als in Elontril-Tabletten).
- Kombiniertes selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI); gleicher Wirkstoff wie Elontril.

Zyban (GlaxoSmithKline)
Tbl. 150 mg (60, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Hilfe bei der Raucherentwöhnung nikotinabhängiger Patienten* in Verbindung mit unterstützenden motivierenden Maßnahmen.
- Zyban ist im Gegensatz zu Nikotinersatzstoffen verschreibungspflichtig, jedoch nicht erstattungsfähig; Ausschluss aus dem Leistungskatalog der GKV; Verordnung auf Privatrezept.

- Die Behandlung sollte noch während des aktiven Rauchens begonnen werden. Ab der 2. Behandlungswoche sollte das Rauchen beendet werden.
- Empfohlene Behandlungsdauer: 7–9 Wochen.

■ Dosierung

- Raucherentwöhnung: Initial 150 mg, ab dem 7. Tag 300 mg (in 2 Einzelgaben in mindestens 8-stündigem Abstand), max. 300 mg/Tag.
- Ältere Personen: 1 × 150 mg/Tag.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

► Antidepressivum, s. oben. Beim Einsatz von *Bupropion* in der Raucherentwöhnung gilt das Vorliegen einer bipolaren Störung aufgrund einer möglichen Induktion einer manischen Episode als Kontraindikation. In der Indikation als Antidepressivum scheint das Risiko dagegen geringer als unter *Venlafaxin*.

■ Bewertung als Raucherentwöhnungsmittel

[+] Alternative bei Versagen von Nikotinersatzstoffen.

[–] **Mittel der zweiten Wahl** nach Nikotinersatzstoffen. *Vareniclin* zeigt im Vergleich eine höhere Wirksamkeit, aber auch ein höheres Risiko für neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Komplikationen. Blutdruckkontrolle, v. a. bei vorbestehender Hypertonie. Hohes Interaktionsrisiko.

[R] Routinelabor. Elektrolyte. RR engmaschig. Krampfanfälle in der Anamnese müssen sicher ausgeschlossen werden.

[!] Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion: unterer Dosisbereich. Auf eine mögliche Entwicklung depressiver Symptome ist zu achten. Vorsicht bei kardiovaskulären Störungen und Hypertonie. **Cave:** Sorgfältiges Monitoring von

Verhaltensänderungen, insbesondere Suizidalität, und Verschlimmerung bestehender psychiatrischer Erkrankungen (Depression, bipolare Störung, Schizophrenie); Aufklärung über die Symptome des Nikotinentzugs (Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Depression, Schlafstörungen). **Keine Verordnung** bei Anfallsleiden in der Anamnese, schwerer Leberfunktionsstörung, abruptem Entzug von Alkohol oder abhängigkeitserzeugenden AM, Bulimie und Anorexia nervosa (auch anamnestisch).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Bupropion/Naltrexon*

- Medikament zur Behandlung der Adipositas.
- Kombination Antidepressivum (*Bupropion*) und Opioidantagonist (*Naltrexon*).

Mysimba (Orexigen)

Tbl. 78 mg Bupropion und 7,2 mg Naltrexon (112 Tbl.)

■ Indikationen

- *Gewichtsmanagement Adipöser ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sowie Übergewichtiger ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$) mit einem weiteren gewichtsabhängigen Risikofaktor (Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes, erhöhtes Gesamtcholesterin) zusätzlich zu kalorienreduzierter Ernährung und körperlicher Aktivität.*
- Die Behandlung sollte nach 16 Wochen abgesetzt werden, wenn zu diesem Zeitpunkt das Ausgangsgewicht nicht mindestens um 5% reduziert werden konnte.

■ Dosierung

- In der 1. Woche 1 Tbl. morgens (78 mg/7,2 mg), in der 2. Woche je 1 Tbl., in der 3. Woche je 2 Tbl., ab der 4. Woche 2 × täglich je 2 Tbl. morgens und abends.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Obstipation, Schlafstörungen, Angst, Unruhe, Gelenk- und Muskelschmerzen.

Häufig Lymphopenie, Schwindel, Tremor, Reizbarkeit, Fieber, verminderter Appetit, Diarrhö, verändertes Geschmacksempfinden, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Schläfrigkeit, Tinnitus, Herzrhythmusstörungen und EKG-Veränderungen, verzögerte Ejakulation, Hyperhidrose, Exanthem, Pruritus, Alopezie.

■ Interaktionen: IRis 4

- ► *Bupropion* und ► *Naltrexon*.

■ Bewertung

[+] *Bupropion/Naltrexon* ist für adipöse Patienten geeignet.

[–] Noch wenig klinische Erfahrung. *Bupropion/Naltrexon* ist vom G-BA als Lifestyle-Medikament bewertet worden und kann nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden.

[R] Routinelabor, besonders Leber- und Nierenfunktion. Krampfanfälle. Weiter ► *Bupropion* und ► *Naltrexon*.

[!] ► *Bupropion* und ► *Naltrexon*. **Keine Verordnung** bei Hypertonie, Epilepsie, Alkoholabhängigkeit, bipolarer Störung, Anorexia und Bulimia nervosa, Leber- oder Niereninsuffizienz.

[RS 5] Es gibt keine Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Buspiron

- Anxiolytikum.
- Azapiron; HWZ 2–3 h. Kompletter Agonist präsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren, partieller Agonist an 5-HT_{1A}-Rezeptoren.

Anxut¹ (Eisai)

Tbl. 5/ 10 mg (20, 50, 100 Tbl.)

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt. Erstanbieter bietet *Buspiron* nicht mehr an.

■ Indikationen

- *Symptomatische Behandlung von Angstzuständen mit der Leitsymptomatik Angst, innere Unruhe und Spannungszustände.*

■ Dosierung

- Initial 3 × 5 mg → 3 × 10 mg, max. 60 mg/Tag. Dosis langsam steigern. Verteilung der Tagesdosis auf 3–4 Einzelgaben. Eine Einzeldosis von 30 mg sollte nicht überschritten werden.

[PS] Bei einer Dosis von 10 mg sind die nach 1 h zu erwartenden Konzentrationen für die Muttersubstanz 1–2 ng/ml und für den anxiolytisch wirksamen Metaboliten 1-[2-Pyrimidinyl]-Piperazin 5–10 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Häufig Nichtspezifische Brustschmerzen, Nervosität, Erregung, Albträume, Schläfrigkeit, Tinnitus, Halsentzündung, Muskelschmerzen, Taubheitsgefühle, Ekzeme, Schwitzen, feuchte Hände.

Gelegentlich Synkopen, Hyper- oder Hypotonie, Augenreizung, verändertes Geruchs- und Geschmacksempfinden, Entfremdungserlebnisse, Suizidalität, Hypersalivation, Fieber, Dröhnen im Kopf, Muskelverspannungen, Kurzatmigkeit.

Sonstige NW Zungenbrennen, Galaktorrhö, Amenorrhö.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH.
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM: Einzelfallberichte über zentrales Serotoninsyndrom.
- **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. *Erythromycin*, können die *Buspiron*-Plasmakonzentration erhöhen (► **Anhang INT**). **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Carbamazepin* oder *Phenytoin*, können die Plasmakonzentration von *Buspiron* senken (► **Anhang INT**).
- Die Bioverfügbarkeit von *Buspiron* wird durch Grapefruitsaft durch Hemmung von intestinalem CYP3A4 erhöht.

■ Bewertung

[+] Keine sedierenden oder muskelrelaxierenden Eigenschaften. Keine Abhängigkeitsentwicklungen. Keine Interaktion mit Alkohol. Keine paradoxen Disinhibitionsphänomene. Keine sexuelle Dysfunktion.

[–] Lange Wirklatenz. Sehr viele NW (u. a. Tinnitus). Schwächere anxiolytische Wirkung als BZD.

[R] Routinelabor. Anfallsanamnese.

[!] **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörung, BZD-Entzug, Krampfanfällen in der Anamnese.

[RS 4] Wenige Daten, aber auch keine besonderen Hinweise auf teratogene Wirkung. Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Carbamazepin

- Medikament zur Behandlung bipolarer Störungen, Stimmungsstabilisierer, Antikonvulsivum.

Tegretal (Novartis Pharma)

Tbl. 200/ 600 mg (50, 200 Tbl.)

Retardtbl. 200 mg (100, 200 Tbl.); 400/ 600 mg (50, 200 Tbl.)

(**Tegretal retard**)

Suspension 100 mg/5 ml, Suspension zum Einnehmen (250 ml)

Timonil (Desitin)

Tbl. 200 mg (50, 100, 200 Tbl.); 400 mg (50, 200 Tbl.)

Retardtbl. 150/ 200/ 400 mg (50, 100, 200 Tbl.); 300/ 600 mg (80, 160 Tbl.) (**Timonil retard**)

Saft 20 mg/ml, Suspension zum Einnehmen (250 ml)

■ Indikationen

- *Rezidivprophylaxe bipolarer affektiver Störungen*, wenn *Lithium* nicht oder nicht ausreichend wirksam ist (z. B. schneller Phasenwechsel) oder wenn Kontraindikationen gegen *Lithium* bestehen.
- Verhütung zerebraler Krampfanfälle im *Alkoholentzugssyndrom* (nur unter stationären Bedingungen).

■ Dosierung

- Langsam aufdosieren mit 200–400 mg, → Steigerung um 200 mg, max. 800 mg/Tag (Timonil, Tegretal, Tegretal retard) bzw. 900 mg/Tag (Timonil retard).
- Verteilung auf 3–4 Einnahmen täglich (Retardpräparate 1–2).
- **Cave:** Einschleichend aufdosieren, da NW v. a. initial bei hohen Anfangsdosen und rascher Dosissteigerung verstärkt auftreten.
- Dosierung nach Plasmakonzentration: 6–12 mg/l ($12 \pm 0,5$ h nach der letzten und vor der morgendlichen Einnahme).

[PS] 4–12 mg/l^(p).

■ Nebenwirkungen

Sie treten bei alleiniger Verabreichung von *Carbamazepin* (Monotherapie) seltener als bei gleichzeitiger Gabe anderer Antikonvulsiva (Kombinationstherapie) auf. Ein Großteil der NW kann dosisabhängig, insbesondere bei Behandlungsbeginn, auftreten und verschwindet meist nach 8–14 Tagen oder nach vorübergehender Dosisreduktion. Daher einschleichend dosieren.

Sehr häufig Schwindel, Somnolenz, Sedierung, Ataxie, Veränderungen von Leberfunktionswerten, Leukopenie.

Häufig Kopfschmerzen, Doppelbilder, allergische Hautreaktionen mit/ohne Fieber, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Nausea, Hyponatriämie, Ödeme.

Gelegentlich Verwirrtheitszustände, unwillkürliche Bewegungsstörungen.

Sonstige NW Selten Halluzinationen, Leukozytose, Agranulozytose, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Leberversagen, aseptische Meningitis mit Myoklonus, Pankreatitis, erhöhte Prolaktinspiegel, Geschmacksstörungen. Es wurde in einigen Studien unter langfristiger Gabe von *Carbamazepin* eine **verminderte Knochendichte** festgestellt. Bei Risikopatienten (über lange Perioden immobilisiert, keine Sonnenexposition, geringe Kalziumaufnahme) sollte eine Vitamin-D-Substitution erwogen werden.

- **Aufklärung über Frühsymptome bei einer Knochenmarkschädigung (Fieber, Halsschmerzen, Mundulzera, Hämatome) und bei Leberfunktionsstörung (Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut).**
- — **Patienten Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung sollten vor einer Behandlung auf die Genvariante HLA-B*1502 hin untersucht werden. Dieses Allel ist ein starker Prädiktor für das Risiko des Auftretens des Stevens-Johnson-Syndroms bei einer Behandlung mit *Carbamazepin*.**
- **Das Allel HLA-A*3101 ist mit einem erhöhten Risiko von *Carbamazepin*-induzierten unerwünschten AM-Wirkungen der Haut assoziiert. Es wird diskutiert, ob vor Beginn einer Behandlung mit *Carbamazepin* das Vorliegen des Allels bestimmt werden soll.**
- **Interaktionen: IRis 5**
- Keine Kombination mit potenziell knochenmark-toxischen Substanzen (z. B. *Clozapin* oder TZA).
- Keine Kombination mit MAOH.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypo-natriämie induzieren können, z. B. SSRI, *Venlafaxin*, Diuretika (SIADH!).

- Die gleichzeitige Anwendung von *Levetiracetam* kann die Toxizität von *Carbamazepin* erhöhen.
- Besonders bedeutsam sind die CYP3A4-induzierenden Effekte von *Carbamazepin*. Dadurch kann es zu einem beschleunigten Abbau und Wirkverlust von AM kommen, die **Substrate** von **CYP3A4** sind (z. B. *Quetiapin*, *Midazolam* oder *Aripiprazol*, *Ciclosporin*, *Voriconazol*) mit dem Risiko einer Wirkabschwächung bis hin zum Wirkverlust (► **Anhang SUB**).
- Nach Absetzen von *Carbamazepin* kann es durch **Nachlassen der Induktion** von CYP3A4 zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Präparaten kommen, die **Substrate** von **CYP3A4** sind (► **Anhang SUB**). Dies kann zu vermehrten NW bis hin zur Toxizität führen.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren**, wie z. B. *Erythromycin* oder *Ritonavir*, wegen des Anstiegs der *Carbamazepin*-Plasmakonzentration (► **Anhang INT**).
- Bei Kombination mit *Paliperidon* oder *Risperidon* kann es durch Induktion des Effluxtransporters P-Glykoprotein zu einer verminderten Bioverfügbarkeit der beiden Antipsychotika kommen.
- Vor Kombinationen wird *www.psiac.de* dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Antimanische Wirkung ist nachgewiesen (aber *off label*). *Carbamazepin* hat gegenüber *Lithium* wahrscheinlich Vorteile bei der Akutbehandlung schizoaffektiver Störungen.

[-] Phasenprophylaktische Wirksamkeit von *Carbamazepin* relativ schlecht belegt. Ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen Stimmungsstabilisierern.

Oft starke Sedierung. Sehr hohes Interaktionsrisiko. Verminderung der kontrazeptiven Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden.

[R] Regelmäßig Blutbildkontrolle: bei Leukozytenzahl $< 4000/\text{mm}^3$ Kontrolle von Differenzialblutbild. Kreatinin, Elektrolyte, Leber- und Pankreasenzyme. EKG. Schilddrüsenfunktion. Plasmakonzentration (zunächst monatlich, dann halbjährlich), vor Behandlungsbeginn Schwangerschaftstest. Vor Behandlungsbeginn über die Frühsymptome der Hautreaktionen (Gesichtsödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) aufklären.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenerkrankungen und kardialer Vorschädigung (insbesondere Reizleitungsstörungen), EKG-Veränderungen mit QTc-Zeit-Verlängerung. **Cave:** Unter Antikonvulsiva scheint das Risiko für das Auftreten von Suizidalität bei depressiven Patienten leicht erhöht zu sein: sorgfältiges Monitoring! **Keine Verordnung** bei Allergie unter TZA (Strukturähnlichkeit), Reizleitungsstörungen, insbesondere AV-Block, schwerer Leberinsuffizienz, bekannten Knochenmarkschäden, akuter intermittierender Porphyrie. Genetisch gesicherte Träger der Allele HLA-A*3101 und HLA-B*1502 dürfen nicht mit *Carbamazepin* behandelt werden.

[RS 5] Die meisten Studien zeigen für *Carbamazepin*, besonders $> 400 \text{ mg}$, ein sehr hohes Risikoprofil. Das Risiko ist höher als bei *Lamotrigin*. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten. Es gibt Autoren, die das Risiko aufgrund neuerer Literatur aber insgesamt geringer einschätzen. Ist die Einnahme unumgänglich, sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden.

Cariprazin*

- Atypisches Antipsychotikum.
- Hohe Affinität und partialagonistische Wirkung an D₂- und D₃-Rezeptoren sowie 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Antagonistische Wirkung an 5-HT_{2A/B}- und H₁-Rezeptoren. Geringere Affinität zu 5-HT_{2C}- und α₁-Rezeptoren, kaum Affinität zu mACh(M₁)-Rezeptoren.

Reagila (Recordati Pharma)

Kps. 1,5/ 3/ 4,5/ 6 mg (21, 49, 98 Kps.)

■ Indikationen

- *Schizophrenie.*

■ Dosierung

- Beginn mit 1,5 mg, empfohlene Dosis 1,5–6 mg/Tag.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Akathisie, Parkinsonoid.

Häufig Gewichtszunahme, Appetitänderungen, Dyslipidämie, Schlafstörungen, Angst, Sedierung, Schwindelgefühle, Dystonien und weitere extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, verschwommenes Sehen, Tachyarrhythmien, Hypertonie, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Leberenzymserhöhung, CK-Erhöhung, Ermüdung.

Gelegentlich Anämie, Eosinophilie, TSH-Erniedrigung, Natriumserumkonzentrations-Veränderungen, erhöhte Glukosekonzentrationen, Diabetes mellitus, suizidales Verhalten, Delir, Depression, Libidostörungen, erektile Dysfunk-

tion, Lethargie, Dysästhesie, Dyskinesie, tardive Dyskinesien, Augenreizung, Erhöhung des intraokulären Drucks, Akkommodationsstörungen, Visusminderung; Vertigo, Erkrankungen des Reizleistungssystems, Bradyarrhythmien, QTc-Zeit-Verlängerungen, T-Wellen-Anormalität, Hypotonie, Schluckauf, gastroösophagealer Reflux, Bilirubin-erhöhung, Pruritus, Ausschlag, Dysurie, Pollakisurie; Durst.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit moderaten und starken **CYP3A4-Inhibitoren** (► **Anhang INT**), z. B. *Erythromycin*, und **CYP3A4-Induktoren** (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Günstiges kardiovaskuläres Risikoniveau zu erwarten; Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung wahrscheinlich gering, dennoch regelmäßige Kontrollen bei kardialen Vorerkrankungen. Ein möglicher Zusatznutzen bei Negativsymptomatik muss in weiteren Studien gesichert werden.

Der G-BA beschließt im Oktober 2018 „einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung“; ein Zusatznutzen in der Akutbehandlung und bei einer Langzeitbehandlung ohne Negativsymptomatik wird nicht gesehen.

[–] Fehlende klinische Erfahrung.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, EKG, RR.

[!] Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen, bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird aufgrund fehlender Erfahrung abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms). **Verordnung** bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Chloralhydrat*

- Hypnotikum.
- Trichlorethandiol; Verstärkung der GABA-Wirkung; HWZ Metabolit 7–9 h.

Chloraldurat 250 mg (Desitin)

Kps. 250 mg (30 Kps.)

Chloraldurat 500 mg (Desitin)

Kps. 500 mg (15, 30 Kps.)

■ Indikationen

- *Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei klinisch bedeutsamem Schweregrad.*

■ Dosierung

- Initial: 250–500 mg \rightarrow 1000 mg, max. 1500 mg (Einzeldosis max. 1000 mg); $\frac{1}{2}$ h vor dem Schlafengehen.

■ Nebenwirkungen

Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit am Morgen, Magen-Darm-Beschwerden, Verlängerung des QTc -Intervalls (sehr selten TdP). **Abhängigkeitsentwicklungen** wie bei

den BZD. Bei plötzlichem Entzug nach längerer Anwendung Auftreten typischer Entzugssyndrome wie bei BZD. Keine Häufigkeitsangaben vom Hersteller.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit AM, die die QTc-Zeit verlängern, wie z. B. *Amiodaron*, *Erythromycin*, *Haloperidol*, *Domperidon* oder *Methadon*, oder die zu einer Hypokaliämie führen, z. B. Antikoagulanzen, *Furosemid*, Antidiabetika.
- Keine Kombination mit *Disulfiram* (Hemmung der Bildung des aktiven Metaboliten *Trichlorethanol*).

■ Bewertung

[+] Traditionelles Einschlafmittel. Keine muskelrelaxierende Begleitwirkung, dadurch geringere Sturzgefahr bei älteren Patienten.

[–] **Abhängigkeitsrisiko.** Bereits nach etwa einer Woche Wirkungsverlust. Letale Dosis liegt bei 5 g. Bei Alkoholkonsum Gefahr der Atemlähmung. Wegen geringer therapeutischer Breite **nicht empfehlenswert.**

[R] Aufklärung über Abhängigkeitsentwicklungen, Verlängerung des QTc-Intervalls, Wirkungsverlust, Entzugssyndrome, eingeschränktes Reaktionsvermögen.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Dosisreduktion) und kardialen Störungen (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien). **Cave:** Atemdepression und Hypersekretion möglich. **Keine Verordnung** bei Schlafapnoe-Syndrom, Hypokaliämie, Bradykardie, schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, schwerer Herz- und Kreislaufrschwäche, Abhängigkeitserkrankungen.

[RS] Es gibt zu wenige Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Chlordiazepoxid

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 6–37 h, „*low clearance drug*“, dadurch bei Dauermedikation Akkumulation. Metaboliten bis 200 h.

Librium¹ (MEDA Pharma)

Tbl. 25 mg (10, 20, 50 Tbl.) (**Librium Tabs**)

¹ Kombinationspräparat aus *Chlordiazepoxid* und *Amitriptylin* als Limbitrol in A und CH im Handel.

■ Indikationen

- *Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.*

■ Dosierung

- Initial 25 mg abends, ggf. um jeweils $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Tbl. erhöhen; max. 62,5 mg/Tag (stationär).

[PS] Summe *Chlordiazepoxid* mit aktiven Metaboliten: 400–3000 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Tagesmüdigkeit, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Fatigue, Depression, Ataxie, Vergesslichkeit, Nervosität, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltags-

sicherheit. Selten sind Kopfschmerzen, Hypotonie, trockener Mund, Speichelfluss, Halluzinationen, Manie. Atemdepression, Leberfunktionsstörung. Beim Absetzen Rebound-Effekte. Sehr selten anterograde Amnesie. Sturzgefahr.

Unter BZD sind seltene paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität.

■ Interaktionen: IRis 4

- Wirkverstärkung durch andere sedierende AM (z. B. *Olanzapin*, *Quetiapin*).
- Bei Kombination mit *Cimetidin*, *Disulfiram*, *Omeprazol* und Kontrazeptiva kann die Wirkung von *Chlordiazepoxid* verändert sein.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. *Itraconazol*, ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von *Chlordiazepoxid* zu rechnen (► **Anhang INT**). *Carbamazepin*, *Phenytoin*, *Johanniskraut* oder andere **CYP3A4-Induktoren** können die Plasmakonzentration von *Chlordiazepoxid* senken (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Keine.

[-] **Abhängigkeitsrisiko.** Sedierung. Aufgrund hoher Kumulationsgefahr und vermehrter NW ist *Chlordiazepoxid* **nicht empfehlenswert**; dies gilt auch für die Kombination *Chlordiazepoxid* mit *Amitriptylin* (Pantrop, im Handel nur in A; Limbitrol, im Handel nur in A und CH).

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom. Kumula-

tionsgefahr. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Chlorprothixen

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum mit anticholinerg und adrenolytischer Komponente, niederpotent.
- Thioxanthenderivat; Affinität zu D₁-Rezeptoren und geringer zu D₂- und D₃-Rezeptoren. Starke Blockade zusätzlich von 5-HT₂- und H₁-Rezeptoren.

Truxal (Lundbeck)

Saft 20 mg = 1 ml (100 ml Saft)

Chlorprothixen neuraxpharm (neuraxpharm)

Filmtbl. 15/ 50/ 100 mg (20, 50, 100 Filmtbl.)

■ Indikationen

- *Psychomotorische Unruhe und Erregungszustände im Rahmen akuter psychotischer Syndrome und zur Behandlung von maniformen Syndromen.*

■ Dosierung

- Ambulant (einschleichend beginnen) 30–200 mg
1–3 Einzeldosen, stationär max. 400 mg/Tag.

[PS] 20–300 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Im unteren Dosisbereich (15–30 mg/Tag) geringe NW (anticholinerg, adrenolytisch); im Vergleich zu *Haloperidol* weniger dosisabhängige EPS.

Sehr häufig Müdigkeit (häufig erwünscht), Benommenheit, Schwindelgefühl, orthostatische Dysregulation, Hypotonie, Tachykardie, Gewichtszunahme, Obstipation, Übelkeit, Miktionsstörungen, v. a. in höheren Dosen vegetative Symptome: Hypersalivation, Hypohidrosis, Mundtrockenheit, Verlängerung der Reaktionszeit, Sprechstörungen, Verwirrtheit bei zerebraler Vorschädigung.

Häufig Kopfschmerzen, Nervosität, Asthenie, Appetitsteigerung, Palpitationen, Störungen der Erregungsleitung, Libidoverminderung, Abgeschlagenheit, Agitiertheit, Früh-dyskinesien, Dystonien, Verwirrtheit bei zerebraler Vorschädigung, Verdauungsstörungen, passagere Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten, Akkommodationsstörungen, Sehstörungen, vermehrtes Schwitzen, Myalgie.

Gelegentlich Depressive Verstimmung (insbesondere bei Langzeittherapie), delirante Symptome – insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen, Appetitminderung und Gewichtsabnahme, Erbrechen, Diarrhö, Sodbrennen, Harnverhalt, Gefühl der verstopften Nase, Parkinson-Syndrom, Akathisie, Manifestation von Spätdyskinesien, Lethargie, zerebrale Krampfanfälle, Regulationsstörungen der Körpertemperatur sowie Sprach-, Ge-

dächtnis- und Schlafstörungen, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen, Hitzewallungen, Pigmenteinlagerung in Kornea und Linse, Erhöhung des Augeninnendrucks, Okulogyratation, Dermatitis, Muskelrigidität.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen, Eosinophilie und Panzytopenie, Bein- und Beckenvenenthrombosen, Thromboembolien, Polyneuropathie, Senkung der Krampfschwelle, malignes neuroleptisches Syndrom, QTc-Zeit-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, TdP, Herzstillstand und plötzlicher Tod (ohne erkennbare Ursache), Spätdyskinesien, Blutbildungsstörungen, Thrombosen, lebensbedrohliche Darmlähmung, kardiovaskuläre Komplikationen (insbesondere bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen), Atemnot, Cholestase, Ikterus bzw. cholestatische Hepatose, Amenorrhö, Menstruationsbeschwerden, vereinzelt sexuelle Funktionsstörungen, Störungen des Zucker- und des Salz-/Wasserhaushalts, verminderte Glukosetoleranz, Hyperglykämie, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie, Galaktorrhö, Neutropenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose.

Absetzsymptome Häufig Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Durchfall, Rhinorrhö, Schwitzen, Myalgie, Parästhesie, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Angst und Agitiertheit. Auch Schwindel, wechselndes Wärme- und Kältegefühl und Tremor.

■ Interaktionen: IRis 4

- Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol kann durch *Chlorprothixen* zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.
- Vorsicht bei Kombination mit Polypeptid-Antibiotika, erhöhtes Risiko für Atemdepression.

- Aufgrund der starken anticholinergen Komponente gibt es sehr viele pharmakodynamische Wechselwirkungen. Vorsicht mit anderen anticholinerg wirksamen AM (erhöhtes Risiko v. a. bei älteren Patienten).
- Vorsicht bei Kombination mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Bei Kombination mit Stimulanzien vom Amphetamin-Typ Abschwächung der Amphetaminwirkung.
- Dosisanpassung bei Kombination mit **CYP2D6-Inhibitoren**, z. B. *Paroxetin*, *Fluoxetin* (► **Anhang INT**), ebenso bei Patienten mit genetisch bedingtem nicht aktivem CYP2D6.

■ **Bewertung**

[+] *Chlorprothixen* wird zur Sedierung häufig angewandt (Vorteile sind aber nicht erkennbar). Bei leichten bis mittelgradigen Nieren-/Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung nötig.

[-] Zahlreiche anticholinerge und adrenolytische NW. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht zu empfehlen. Hohes Interaktionsrisiko. Antipsychotische Potenz reicht in der Regel nicht aus, um akute Psychosen allein mit *Chlorprothixen* zu behandeln. Dosisabhängige EPS. Prolaktinerhöhung. Keine Verordnung bei depressiver Symptomatik. Gegenüber AAP zurzeit keine Vorteile erkennbar, **Mittel der zweiten Wahl**.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, EKG und RR. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei schweren Leberfunktionsstörungen, schwerer Hypotonie, Parkinson-Erkrankung, prolaktinabhängigen Tumoren, Hyperthyreose, Glaukom, Prostatahypertrophie, Harnverhalt, Krampfanfällen und besonders bei kar-

dialen Risiken (u. a. QTc-Zeit-Verlängerung). **Cave:** gleichzeitiges Vorliegen von Depression und Psychose. **Keine Verordnung** bei Blutzell- oder Knochenmarkschädigung, Leukopenie und anderen Störungen der Hämatopoese.

[RS 5] Die wenigen Daten erlauben keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Citalopram

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI).

Cipramil (Lundbeck)

Tbl.¹ 20/ 40 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Amp. 20 mg = 0,5 ml Infusionslösungskonzentrat (5 Amp.)

¹ Citalopram-Generika auch: Tbl. 10, 30 mg.

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen.* Dauer der Behandlung: „6 Monate oder länger, um einem Rückfall vorzubeugen“ (Fachinformation).
- *Panikstörung mit/ohne Agoraphobie.*

■ Dosierung

Oral

- **Depression:** Morgens 20 mg (auch empfohlene Erhaltungsdosis) → max. 40 mg/Tag (Maximaldosis wurde von 60 mg auf 40 mg wegen möglicher QTc-Zeit-Verlängerung heruntergesetzt).
- **Panikstörung:** 10 mg → max. 20 mg/Tag.
- Ältere Patienten > 60 J.: 10 mg.

[PS] 50–130 ng/ml^(p).

Parenteral

- Dosis entspricht bei i.v.-Gabe der oralen Dosis.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Agitiertheit, Nervosität, Teilnahmslosigkeit (Drang, zu schlafen), Asthenie, Schwitzen, Tremor, Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, Obstipation, Palpitationen, Akkommodationsstörungen.

Häufig Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, anormale Träume, EPS, Myalgien, Arthralgien, Gähnen, Rhinitis, verminderter oder gesteigerter Appetit, Gewichtsverlust, Geschmacksstörungen, gastrointestinale Beschwerden, vermehrter Speichelfluss, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Tinnitus, Parästhesien, Juckreiz, Hautausschlag, Harnretention, sexuelle Störungen.

Gelegentlich Krampfanfälle, Gewichtszunahme, Synkopen, Bradykardie, Mydriasis, Purpura, Photosensibilität, Urtikaria, allergische Reaktionen, Haarausfall, Ödeme, anormale Ergebnisse von Leberfunktionstests, Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie, Euphorie.

Sonstige NW Selten Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten. **Dosisabhängiges Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung**, Fälle ventrikulärer Arrhythmien einschließlich TdP sind berichtet. Patienten sollten angehalten werden, sich bei Anzeichen von Herzrhythmusstörungen wie z. B. Palpitationen, Kurzatmigkeit, Schwindel oder Synkopen unverzüglich ärztlich vorzustellen. Selten Hepatitis, Thrombozytopenie. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. In Einzelfällen zentrales Serotoninsyndrom. Bei i.v.-Gabe in der ersten Woche vermehrt Angst möglich.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH (können frühestens 7 Tage nach Absetzen von *Citalopram* angesetzt werden; *Citalopram* kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. 2 Tage nach Absetzen von *Moclobemid* angesetzt werden). Keine Kombination mit *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH).
- **QTc-Zeit-Verlängerung möglich:** Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM (formal kontraindiziert!).
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tryptophan*, *Ondansetron*, *Tramadol* oder *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH) wegen des Risikos eines zentralen Serotoninsyndroms.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).

- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Große Vorsicht bei Kombination mit **CYP2C19-Inhibitoren**, z. B. *Fluconazol*, *Omeprazol*, *Esomeprazol*, *Ticlopidin* oder **CYP2C19-Induktoren**, z. B. *Phenytoin* (► **Anhang INT**); Plasmaspiegelkontrolle dringend empfohlen. Bei notwendiger Kombination mit CYP2C19-Inhibitoren maximal 20 mg *Citalopram* pro Tag. Vorsicht bei Kombination mit *Cimetidin*, ggf. Dosisanpassung von *Citalopram*.
- *Citalopram* und *Demethylcitalopram* sind schwache Inhibitoren von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6.

■ Bewertung

[+] Bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. In der Regel gewichtsneutral. *Citalopram* kann als schwacher CYP2D6-Inhibitor mit *Tamoxifen* kombiniert werden.

[-] Anfängliche Übelkeit. Dosisabhängige **QTc-Zeit-Verlängerung**, aber **auch bei niedriger Dosis möglich**. Höheres Interaktionsrisiko als bei *Escitalopram*. Seltene Müdigkeit wird auf eine schwache antihistaminerge Wirkung zurückgeführt. Erhöhte Anfallsbereitschaft. Studien zur Rezidivprophylaxe sind nicht bekannt.

[R] Routinelabor, Elektrolyte (**Cave:** Hyponatriämie, besonders bei älteren Patienten), EKG. Risiko für Hämorrhagie abklären. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion und schwerer Nierenfunktionsstörung, Alter > 60 J., CYP2C19-Poor-metabolizer-Status: max. 20 mg/Tag. Vorsicht bei erhöhter

Blutungsneigung, gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation, instabiler Epilepsie, erhöhtem Risiko für Herzrhythmusstörungen. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen. **Keine Verordnung** bei instabiler Epilepsie, Anfallsanamnese, angeborenem Long-QT-Syndrom, AM mit bekannter Verlängerung des QTc-Intervalls.

[RS 4] Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Clobazam*

- Anxiolytikum.
- 1,5-Benzodiazepin, HWZ 18 h, Hauptmetabolit *N*-Desmethyloclobazam (HWZ 50 h); weitere Metaboliten bis 82 h.

Frisium 10/20 Tabs (Sanofi Aventis)
Tbl. 10/ 20 mg (10, 20, 50 Tbl.)

■ Indikationen

- *Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.*
- Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen.

■ Dosierung

- 20–30 mg, max. 80 mg/Tag.
- Ältere Patienten: 10–15 mg/Tag.

[PS] Summe *Clobazam* plus *N-Desmethyloclobazam*: 300–3000 ng/ml^(P).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt:

Häufig Tagesmüdigkeit (meist nur zu Beginn der Therapie), Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltagssicherheit, Kumulationsgefahr. Sehstörungen, Artikulationsstörungen, Atemdepression (bei hoher Dosis), Muskelschwäche, Gewichtszunahme, Verwirrtheit.

Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf.

■ Interaktionen: IRis 4

- Wenn Antikonvulsiva mit *Clobazam* kombiniert werden, EEG-Kontrolle.
- Bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren** (z. B. *Erythromycin*): Anstieg der Plasmakonzentration von *Clobazam*, evtl. verstärkte Sedierung (► **Anhang INT**). Bei gleichzeitiger Einnahme von **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Phenobarbital*, ist mit einem Abfall der Plasmakonzentration von *Clobazam* zu rechnen (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Keine.

[–] **Abhängigkeitsrisiko**, Toleranzentwicklung. Aufgrund von Kumulationsgefahr sollte auf *Clobazam* in der Psychiatrie **verzichtet werden**.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Leber- und Nierenfunktion.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenerkrankungen; Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom. Kumulationsgefahr.

Cave: Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Von einer Verordnung während des 1. Trimenon wird dringend abgeraten. Die Verordnung nach dem 1. Trimenon sollte vermieden werden.

Clomethiazol*

- Entgiftungsmittel.
- Verstärkt die Wirkung der inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin, insbesondere am GABA_A-abhängigen Chloridionenkanal. Wirkt sedierend, hypnotisch und antikonvulsiv.

Distraneurin (CHEPLAPHARM)

Kps. 192 mg (25, 100 Kps.)

Mixtur 31,5 mg/ml (300 ml)

■ Indikationen

- *Behandlung von Prädelir, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik unter kontrollierten stationären Bedingungen.*
- *Behandlung von Verwirrtheits-, Erregungs- und Unruhezuständen bei Patienten mit hirnnorganischem Psychosyndrom im höheren Alter unter kontrollierten stationären Bedingungen.*
- *Schwere Schlafstörungen in höherem Lebensalter, wenn andere Maßnahmen zur Beeinflussung der Schlafstörungen wegen Wirkungslosigkeit oder NW nicht anwendbar sind.*

Clomethiazol sollte nicht als Hypnotikum eingesetzt werden, allenfalls vorübergehend bei sehr schweren, anders nicht behandelbaren Schlafstörungen unter sorgfältiger Abwägung der Nutzen-Risiko-Relation.

■ Dosierung

- 1 Kps. (192 mg) und 6 ml Mixtur (189 mg) sind therapeutisch äquivalent.
- Die Dosierung kann **flexibel** nach Sedierungsgrad und Schwere der Entzugssymptome gewählt werden. Die Entzugsschwere kann mit standardisierten Befundskalen – auch von geschultem Pflegepersonal – erfasst werden.
- Orientierungshilfe für eine **festdosierte** Behandlung: Initial 2–4 Kps. *Clomethizol* oder 10–20 ml Mixtur, in den ersten 2 h bis zu 6–8 Kps., dann in ca. 2-stündigem Abstand jeweils weitere 2 Kps. bis max. 24 Kps./Tag; in Ausnahmefällen höher; bei zu starker Sedierung Dosisreduktion, nach Plateauphase von ca. 3 Tagen *Clomethiazol* ausschleichend absetzen.

[PS] 200–300 ng/ml^(p) 6 h nach Einnahme einer Kapsel *Clomethiazol*.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Erhöhte Speichel- und Bronchialsekretion.

Häufig Starke Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Missemphindungen wie Taubheit oder Kribbelgefühl, Juckreiz, Hautausschläge, Bindehautentzündung.

Gelegentlich Gastrointestinale Störungen, Brennen in Hals und Nase, Schnupfengefühl und Hustenreiz (nach einigen Tagen abnehmend).

Sonstige NW Selten ernste Atmungs- und Kreislaufdepression. In Einzelfällen Gesichtssödem, Anstieg der Serumtransaminasen, Ikterus.

! Bereits nach relativ kurzfristiger Verordnung ist eine **Abhängigkeitsentwicklung möglich. Clomethiazol maximal 14 Tage verordnen und nur stationär.**

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit anderen psychotrop wirkenden Substanzen, besonders **Alkohol**, Anxiolytika, Hypnotika (schwer abschätzbare, u. U. massive Wirkungsverstärkung).
- Bei Kombination mit *Propranolol* kommt es zu einer ausgeprägten Bradykardie.
- *Clomethiazol* hemmt CYP2E1, Vorsicht daher bei Kombination mit **Substraten von CYP2E1**, z. B. *Halo-**than* oder *Enfluran* (► **Anhang SUB**). Vorsicht bei Kombination mit *Cimetidin* (Wirkungsverstärkung und -verlängerung) durch Hemmung von CYP3A4 und damit des Abbaus von *Clomethiazol* und Anstieg der Wirkspiegel.

■ Bewertung

[+] Wirksame und gut steuerbare Substanz zur Unterdrückung und Vorbeugung des gesamten Spektrums von Alkoholentzugssymptomen, insbesondere des Alkoholentzugsdelirs.

[-] Hohes Abhängigkeitsrisiko, hohes Risiko bei Überdosierung. Darf nur unter stationären Bedingungen und kurzfristig eingesetzt werden.

[R] Routinelabor. Sorgfältige körperliche Befunderhebung. Absicherung, dass keine sedierenden Medikamente oder Alkohol eingenommen werden.

[!] Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion geringere Dosierung wegen längerer HWZ. Bei kardialen Vorerkrankungen besondere Vorsicht wegen kreislaufdepressiver Wirkung. **Cave:** Bei Überdosierung Absinken in Bewusstlosigkeit, Atemdepression und hypotone Blutdruckreaktionen: Notfallsituation! **Keine Verordnung** bei respiratorischer Insuffizienz bzw. obstruktiven Lungenerkrankungen (Gefahr einer Atemdepression).

[RS 5] Es gibt keine klinischen Daten. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Clomipramin

- Trizyklisches Antidepressivum.
- Starker, aber nichtselektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer; auch Noradrenalinwiederaufnahmehemmung. Leichte bis mäßige 5-HT₂-, leichte D₂-Blockade. Anticholinerge und α_1 -antagonistische Eigenschaften.

Anafranil (Dolorgiet)

Drg. 10/ 25 mg (20, 50, 100 Drg.)

Tbl. 75 mg (20, 50, 100 Tbl.) (**Anafranil retard**)**■ Indikationen**

- *Depressive Erkrankungen.*
- *Zwangsstörung.*
- *Panikstörung.*
- *Phobien.*
- Schlaflähmung, Kataplexie und hypnagoge Halluzinationen bei *Narkolepsie*.
- *Enuresis nocturna* (ab 5 J.).
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts.

■ Dosierung

- **Depression:** Initial 25–75 mg, Erhaltungsdosis 75–150 mg als retardiertes Präparat, ambulant Erhöhung auf 3×75 mg, stationär raschere Aufdosierung in 3 Tagen auf 225 mg, max. 300 mg/Tag.
- **Zwangsstörung:** Zunächst oft höhere Dosen, oftmals 200–250 mg/Tag, nach Ansprechen langsame Reduktion auf übliche Erhaltungsdosis. Wirkung setzt häufig erst nach 6–8 Wochen ein.
- **Panikstörung:** Beginn mit sehr niedrigen Dosen, 10–25 mg (bei Therapiebeginn auftretende NW können als Verschlechterung verkannt werden); Erhaltungstherapie 30–100 mg/Tag.
- **Kataplexie:** 25–75 mg/Tag.
- **Enuresis:** 10–50 mg/Tag am Abend, ggf. bei frühem Einnässen Teildosis um 16 Uhr.
- **Schmerzsyndrome:** 75–150 mg/Tag.

- Im Alter und bei leichten bis mittelschweren Leber-/Nierenfunktionsstörungen: Dosisanpassung.
- Langsame Dosisreduktion zur Vermeidung von Absetzsyndromen.

[PS] Summe *Clomipramin* plus *Desmethyldclomipramin* für Depressionsbehandlung: 230–450 ng/ml^P.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Benommenheit, Müdigkeit, innere Unruhe, Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, Myoklonien, Schwitzen, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Miktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen.

Häufig Delir, Verwirrheitszustände, Halluzinationen (insbesondere bei älteren Patienten oder Parkinson-Erkrankung), Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Angstzustände, Erregung, Schlafstörungen, Erbrechen, Diarrhö, Anorexie, Tachykardie, Palpitationen, orthostatische Dysregulation, EKG-Veränderungen (z. B. ST- und T-Veränderungen), Hitzewallungen, Gähnen, Sprachstörungen, Parästhesien, Muskelschwäche, Muskelhypertonie, Tinnitus, Mydriasis, Geschmacksstörungen, Photosensibilität, Juckreiz, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Erhöhung der Transaminasen.

Gelegentlich Krampfanfälle (in Dosen bis 250 mg/Tag bei ca. 0,5%, in Dosen ab 300 mg bei ca. 2% der Patienten).

Sonstige NW Selten Störungen der Erregungsleitung des Herzens. Sehr selten Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Harnverhalt. In Einzelfällen: SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten. Dosisabhängiges Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung. **Alteration der Throm-**

bozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme gehen mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen einher.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH (nach der Behandlung mit *Clomipramin* Sicherheitsabstand von 2 Wochen zur Verordnung eines MAOH; nach Absetzen von *Moclobemid* Wechsel auf *Clomipramin* am übernächsten Tag möglich).
- Keine Kombination mit serotonergen AM, z. B. SSRI, SNRI, *Tryptophan*, *Tramadol*, und mit 5-HT_{1B/D}-Rezeptoragonisten, z. B. *Sumatriptan*, *Zolmitriptan*, *Naratriptan*, wegen **des Risikos eines zentralen Serotoninsyndroms**.
- Keine Kombination mit Antiarrhythmika vom Chinidin-Typ oder Sympathomimetika.
- QTc-Zeit-Verlängerung bekannt: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Vorsicht bei Kombination mit anticholinerg wirkenden AM, wie Phenothiazinen, Antiparkinson-Mitteln, *Atropin* oder *Biperiden*.
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Oxybutynin*, oder mit **CYP2C19-Inhibitoren**, z. B.

*Esomeprazol, Fluvoxamin, Omeprazol oder Perazin, oder mit **CYP2D6-Inhibitoren**, z. B. Bupropion, Fluoxetin, Metoprolol oder Paroxetin (► **Anhang INT**); Plasmaspiegelkontrolle empfohlen.*

- Bei Rauchern ist die Elimination beschleunigt durch Induktion von CYP1A2, nach einer Entwöhnung ist mit erhöhten Wirkspiegeln zu rechnen.
- Plasmaspiegelkontrolle bei Kombination mit hohen Östrogendosen.

! **Keine TZA bei kardialer Verschädigung; keine Kombination mit Antiarrhythmika und AM, die zur QTc-Zeit-Verlängerung oder zu Erregungsleitungsstörungen führen, z. B. Pimozid, Thioridazin. Bei > 100 mg/Tag steigt das Risiko für kardiale NW.**

■ **Bewertung**

[+] Bei Zwangsstörungen gleich gute Wirkung wie SSRI, aber stärkere NW. Gute Wirkung bei chronischen Schmerzsyndromen. Option bei therapieresistenter Depression.

[-] Starke anticholinerge Eigenschaften. Gewichtszunahme. Therapeutische Breite geringer als bei neueren Präparaten.

[R] Routinelabor (Blutbild!), Elektrolyte (**Cave:** Hyponatriämie, besonders bei älteren Patienten). Gewicht. EKG und RR regelmäßig. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität (wie bei allen Antidepressiva). Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen. **Keine Verordnung** bei Harnverhalt, Engwinkelglaukom,

Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, paralytischem Ileus, Delir, kardialer Vorschädigung (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, angeborenes Long-QT-Syndrom), erhöhter Anfallsbereitschaft.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Clonidin

- „Antihypertensivum im Entzug“.
- Zentraler α_2 -Agonist. Aktivitätshemmung noradrenerger Neurone im Locus coeruleus.

Catapresan (Boehringer Ingelheim)

Tbl. 0,075/ 0,15/ 0,3 mg (100 Tbl.)

Amp. 0,15 mg/ml (5 Amp.)

■ Indikationen

Für die folgenden Indikationen besteht keine Zulassung, aber eine Off-label-Indikation. *Clonidin* ist nur als Antihypertensivum zugelassen.

Oral

- Opioidentzugssyndrom.
- Komedikation (z. B. mit *Chlormethiazol*) beim Alkoholentzugssyndrom bei im Vordergrund stehender (hypertoner bzw. tachykarder) Herz-Kreislauf-Symptomatik.
- *Clonidin* besitzt weder antikonvulsive noch delirverhütende Eigenschaften.

Parenteral

- Schweres Alkoholentzugssyndrom, jedoch nur unter kontinuierlicher intensivmedizinischer Überwachung und mit antikonvulsiver und delirverhütender Medikation.

■ Dosierung**Oral**

- Zur Behandlung eines Opioidentzugssyndroms sind Behandlungsdosen von 7–30 µg/kg KG erforderlich. Beginn mit 3–4 × 0,15 mg/Tag; Steigerung bis 1,2 mg/Tag, in Einzelfällen auch bis 2,0 mg/Tag. Nach Abklingen der Entzugssymptome stufenweise Reduktion innerhalb von 3–5 Tagen.

Parenteral

- Initial Injektion von 0,15–0,6 mg langsam i.v. Tagesdosis nach klinischen Erfordernissen 0,3–4 mg/Tag. Wenn notwendig: fortsetzende Applikation über Perfusor.

➤ Bei schlagartigem Absetzen von *Clonidin* überschießende Sympathikusreaktionen möglich: hypertensive Krisen und Rebound-Tachykardien.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schwindel, Sedierung, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Pulsverlangsamung.

Häufig Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, erektile Dysfunktion, Libidominderung.

Gelegentlich Wahrnehmungsstörungen, Sinusbradykardien, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Urtikaria,

Parästhesien, Schmerzen in den Speicheldrüsen, Raynaud-Syndrom.

Sonstige NW Selten Verwirrheitszustände, Verstärkung vorbestehender Herzrhythmusstörungen, initialer Blutdruckanstieg, Gewichtsabnahme, Akkommodationsstörungen, Reduktion des Tränenflusses, Alopezie, Miktionsstörungen, Gynäkomastie.

■ Interaktionen: IRis 4

- Verstärkung der sedierenden Wirkung von zentral dämpfenden Substanzen und Alkohol.
- Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung durch *Tolazolin*, Histamin, TZA oder Antipsychotika möglich.
- Erhöhte Gefahr von (bradykarden) Herzrhythmusstörungen bei gleichzeitiger Therapie mit Herzglykosiden oder β -Rezeptorenblockern.
- Verstärkung der antihypertensiven Wirkung von Antihypertensiva.
- Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung von *Clonidin* durch blutdrucksteigernde oder Natrium und Wasser retinierende Substanzen, wie nichtsteroidale Antirheumatika.
- Bei hohen i.v.-Dosen kann *Clonidin* die arrhythmogene Wirkung (QTc-Zeit-Verlängerung) hoher Dosen von *Haloperidol* verstärken.

■ Bewertung

[+] Basismedikation im Rahmen eines nichtopioidgestützten Opioidentzugs (aber schlechter wirksam als *Buprenorphin* oder *Methadon*). Sinnvolle Komedikation bei im Vordergrund stehender Herz-Kreislauf-Symptomatik beim Alkoholentzug.

[–] Begleitende internistische Betreuung wichtig. **Sehr langsam absetzen.**

[R] Regelmäßig RR und Puls, EKG.

[!] Vorsicht bei kardialer Vorschädigung, (insbesondere höhergradigen) AV-Blockierungen. Bei Leber- bzw. Niereninsuffizienz: schweregradabhängig Dosisanpassung. **Keine Verordnung** bei Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, Sick-Sinus-Syndrom, Bradykardie ($< 50/\text{min}$) oder Hypotonie, Depression, zerebralen Durchblutungsstörungen.

➤ Dosisreduktion bei Blutdruckabfall $< 90 \text{ mmHg}$ systolisch bzw. 55 mmHg diastolisch, Pulsfrequenz $< 55/\text{min}$.

[RS 5] Es fehlen ausreichende Studien. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Clozapin

- Atypisches Antipsychotikum mit trizyklischer Struktur!
- Blockade von D_2 -artigen Rezeptoren (wahrscheinlich extrastriatale Rezeptoren) und Antagonismus an 5-HT_{2A} -Rezeptoren.

Leponex (Novartis Pharma)

Tbl.¹ 25 (teilbar)/ 50/ 100 (teilbar) mg (20, 50, 100 Tbl.)

¹ Clozapin-Generika auch: Tbl. 200 mg, Susp. 50 mg/ml.

■ Indikationen

- *Akute und chronische Formen schizophrener Psychosen.*
- *Therapieresistente Schizophrenie.*
- *Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson (in niedriger Dosis) nach Versagen der Standardtherapie.*

Agranulozytoserisiko

Eine Behandlung mit *Clozapin* setzt – nach Vorgaben der Hersteller – voraus:

- Vor Beginn der Behandlung muss der Arzt nach bestem Wissen sicherstellen, dass nicht beim Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits unerwünschte hämatologische Reaktionen auf *Clozapin* aufgetreten sind, die den Abbruch der Behandlung erfordert haben.
- Die Verschreibungen sollen nicht für einen längeren Zeitraum als das Intervall zwischen zwei Blutbildkontrollen ausgestellt werden.
- Vor Beginn Leukozytenzahl $\geq 3500/\text{mm}^3$ und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2000/\text{mm}^3$ (Kontrolle darf nicht länger als 10 Tage zurückliegen).
- Gewährleistung von wöchentlichen Kontrollen der Leukozytenzahl und der Zahl der neutrophilen Granulozyten in den ersten 18 Wochen, danach mindestens einmal im Monat; nach Absetzen von *Clozapin* Kontrolle über weitere 4 Wochen.
- Kein Ansprechen auf andere Antipsychotika (2 verschiedene, mindestens ein AAP).
- Unverträglichkeit anderer Antipsychotika.
 - Diff.-BB: 2 \times pro Woche kontrollieren, wenn Leukozytenzahl zwischen ≥ 3000 und $\leq 3500/\text{mm}^3$ und Zahl der neutrophilen Granulozyten zwischen ≥ 1500 und $< 2000 \text{ mm}^3$.
- *Clozapin* muss abgesetzt werden, wenn Leukozyten $< 3000 \text{ mm}^3$ oder neutrophile Granulozyten $< 1500/\text{mm}^3$ absinken.
- Wenn nach Absetzen von *Clozapin* ein weiterer Abfall der Leukozyten $< 2000/\text{mm}^3$ oder der neutrophilen Granulozyten $< 1000/\text{mm}^3$ auftritt, muss ein Hämatologe hinzugezogen werden.

- Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit *Clozapin* wegen der Abnahme der Leukozyten- oder Granulozytenzahl abgebrochen wurde, darf *Clozapin* erneut nicht wieder angewendet werden.
- Bei jeder Konsultation muss der Patient, der *Clozapin* erhält, daran erinnert werden, den Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren.
- Besondere Aufmerksamkeit soll auf grippeähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Infektionszeichen gerichtet werden, die Anzeichen einer Neutropenie sein können. Patienten und ihre Betreuer müssen darüber informiert werden, dass bei Auftreten eines dieser Symptome eine sofortige Blutbildkontrolle durchgeführt werden muss.
- Jeder Arzt, der *Clozapin* verschreibt, ist angehalten, Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Blutbildkontrollen aller Patienten zu führen und alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine versehentliche erneute Gabe von *Clozapin* in der Zukunft zu verhindern.
- Patienten mit primären Funktionsstörungen des Knochenmarks dürfen nur mit *Clozapin* behandelt werden, wenn der Nutzen das Risiko eindeutig überwiegt. Sie müssen vor Beginn der Behandlung sorgfältig durch einen Hämatologen untersucht werden.
- Patienten, die aufgrund einer benignen, ethnisch bedingten Neutropenie eine niedrige Leukozytenzahl haben, müssen besonders beobachtet werden. Sie können nur mit Einverständnis eines Hämatologen mit *Clozapin* behandelt werden.
- Bei Eosinophilie $> 3000/\text{mm}^3$ oder Thrombozytopenie $< 50.000/\text{mm}^3$ wird ein Absetzen von *Clozapin* empfohlen. Im Falle einer Eosinophilie sollte die Therapie mit *Clozapin* erst wieder begonnen werden, wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten $< 1000/\text{mm}^3$ gesunken ist.

■ Dosierung

- **Schizophrenie:** Beginn mit Testdosis 12,5 mg → Steigerung um höchstens 25 mg/Tag. Wird *Clozapin* mehr als 2 Tage abgesetzt, wieder mit 12,5 mg beginnen. Erhaltungsdosis 100–400 mg in der Regel in mehreren Einzeldosen; max. 600 mg, in Einzelfällen bis 900 mg/Tag.

- **Psychosen bei Parkinson-Erkrankung:** Beginn mit 6,25–12,5 mg → 25–37,5 mg, max. 100 mg.
- Ältere Patienten: 6,25 mg → 25 mg, max. 50 mg.
- Hauptdosis möglichst abends oder zur Nacht.
- Es ist die niedrigste wirksame Dosis zu verabreichen. Die Plasmakonzentration sollte regelmäßig überprüft werden.

[PS] 350–600 ng/ml^P (nur *Clozapin*, ohne Metaboliten). Wegen relativ kurzer HWZ von *Clozapin* muss das Blut zum Zeitpunkt minimaler Plasmakonzentration (Talspiegel) abgenommen werden.

■ Nebenwirkungen

Agranulozytoserisiko (► Hinweis) ist höher als bei anderen Antipsychotika (1%), Häufigkeitsgipfel in der 6.–14. Behandlungswoche; außerdem möglich: Eosinophilie, Thrombozytopenie, auch Leukozytose. Eosinophilie kann Vorbote einer Agranulozytose oder Zeichen einer Begleitpankreatitis sein. Vor Behandlungsbeginn ist auf diese Gefahr der Agranulozytose, die dafür typischen Symptome und die notwendigen Untersuchungen hinzuweisen. Die Blutbildveränderungen sind in der Regel dosisunabhängig.

Clozapin senkt bei hohen Dosen und raschem Dosisanstieg – mehr als andere Antipsychotika – die **Krampfschwelle**; aber durch *Clozapin* induzierte Krampfanfälle, die bei ca. 1% der Patienten vorkommen und für die es ein erhöhtes Risiko bei Dosen > 600 mg/Tag oder Plasmakonzentrationen > 600 ng/ml gibt, sind keine absolute Kontraindikation gegen die Beibehaltung der Medikation; ggf. kann eine Begleittherapie mit einem Antikonvulsivum (z. B. *Lamotrigin*, *Valproat*) erwogen werden.

Vor allem bei schnellem Dosisanstieg Gefahr eines (anticholinergen) **Delirs** (Therapie: Dosisreduktion oder Absetzen). Bei **Hypersalivation** Therapieversuche mit *Pirenzepin*,

Metoclopramid, Sulpirid, Amisulprid oder *Botulinumtoxin-Typ B*-Injektionen. **Metabolische Effekte** (Gewichtszunahme, Glukosetoleranzstörungen, Hyperglykämien und diabetische Stoffwechsellaage mit peripherer Insulinresistenz, Hyperlipidämien) und Entgleisungen des Glukosestoffwechsels (diabetische Ketoazidose, hyperglykämisches Koma) sind unter *Clozapin* (und *Olanzapin*) häufiger als unter anderen Antipsychotika. Es besteht ein erhöhtes Risiko für **Pneumonien**.

Sehr häufig Anfängliche Sedierung und Schläfrigkeit, Tachykardie, sodass in manchen Fällen vorübergehend Bettruhe indiziert ist, Schwindel, **gastrointestinale Hypomotilität** und **Obstipation**, Hypersalivation (s. oben).

Häufig Müdigkeit, Kopfschmerzen, Krampfanfälle/Konvulsionen, myoklonische Zuckungen, Akathisie, Tremor, Rigor, EPS, EKG-Veränderungen, Hypertonie, Hypotonie, Synkopen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtszunahme, Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie, Leukozytose, erhöhte Leberenzymwerte, trockener Mund, verschwommenes Sehen, Harninkontinenz, Harnverhalt, Fieber, benigne Hyperthermie (Temperaturanstieg bis 39 °C, Auftreten typischerweise nach ca. 10 Tagen, meist ohne Therapie reversibel, selten Absetzgrund), Störungen der Schweiß- und Temperaturregulation.

Gelegentlich Malignes neuroleptisches Syndrom, Agranulozytose.

Sonstige NW Enuresis, selten Unruhe, Agitation, Konfusion, Delir, verminderte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus, Kreislaufkollaps, Arrhythmien, **Myokarditis** (► Hinweis), Perikarditis/Perikarderguss, Thromboembolie, Aspiration von aufgenommener Nahrung, Dysphagie, He-

patitis, cholestatischer Ikterus, Pankreatitis, erhöhte CPK-Werte. Sehr selten Thrombozytenveränderungen, Ketoazidose, hyperosmolares Koma, schwere Hyperglykämie und Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Spätdyskinesien, **Kardiomyopathie**, Herzstillstand, Atemdepression/Atemstillstand, Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse, **paralytischer Ileus**, fulminante Lebernekrose, Hautreaktionen, interstitielle Nephritis, Priapismus, plötzlicher Tod (ohne erkennbare Ursache).

Eine Fallsammlung weist auf das Risiko von gastrointestinalen Motilitätsstörungen mit hohem Mortalitätsrisiko unter *Clozapin*-Behandlung hin. Der Mechanismus ist wahrscheinlich anticholinerg und antiserotonerg; Risikofaktoren sind hohe *Clozapin*-Spiegel, zusätzliche Gaben von Anticholinergika oder interkurrente Erkrankungen. Engmaschige körperliche Untersuchungen (Peristaltik) und der adäquate Einsatz von Laxanzien unter *Clozapin*-Therapie sind daher angeraten. Unter *Clozapin* (und anderen AAP) können Zwangssymptome auftreten.

Myokarditisrisiko

Eine Behandlung mit *Clozapin* setzt – nach Vorgaben der Hersteller – voraus:

- Die Anwendung von *Clozapin* ist mit dem erhöhten Risiko einer Myokarditis verbunden, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann. Insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung ist von einem erhöhten Risiko auszugehen. Selten wurden auch tödliche Fälle einer Kardiomyopathie berichtet.
- Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie besteht bei Patienten, die eine dauerhafte Ruhetachykardie, insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung, und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Dyspnoe, Tachypnoe) oder myokardinfarktähnliche Symptome entwickeln.

- Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie ist *Clozapin* sofort abzusetzen und der Patient unverzüglich zu einem Kardiologen zu überweisen.
- Patienten mit einer bestehenden oder vorbekannten *Clozapin*-induzierten Myokarditis oder Kardiomyopathie dürfen nicht wieder mit *Clozapin* behandelt werden.
- Vor Beginn einer *Clozapin*-Therapie muss neben der Blutbildkontrolle (s. oben) eine Anamnese und eine sorgfältige körperliche Untersuchung durchgeführt werden.
- Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte oder verdächtigen kardialen Befunden bei der körperlichen Untersuchung sollten für weitere Untersuchungen, die auch ein EKG beinhalten sollten, an einen Facharzt überwiesen werden. Solche Patienten sollten nur mit *Clozapin* behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko eindeutig überwiegt.
- Der behandelnde Arzt sollte die Durchführung eines EKG vor Beginn der Behandlung mit *Clozapin* in Betracht ziehen.

■ Interaktionen: IRis 5

- Vorsicht bei Kombination mit zentral dämpfenden Substanzen und Alkohol, besonders auch bei Kombination mit BZD. **Keine Kombination mit BZD i.v. oder trizyklischen Depot-Antipsychotika.**
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die Blutbildungsstörungen hervorrufen (u. a. *Carbamazepin*, möglicherweise auch *Mirtazapin* und *Valproat*) oder die Krampfschwelle erniedrigen können.
- **Cave:** Gleichzeitige Gabe von anticholinerg wirksamen AM (z. B. *Biperiden*, *Perazin*).
- Mit *Diphenhydramin*, *Doxylamin* und *Promethazin* verstärkte Sedierung und anticholinerge NW.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM; dann häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.
- Mit *Lithium* erhöhte „Neurotoxizität“ möglich (Krampfanfall, Delir), erhöhtes Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom.

- Vorsicht bei Kombination von *Clozapin* und *Lamotrigin*: Regelmäßige Plasmaspiegel- und Blutbildkontrollen; Hautreaktionen gezielt beobachten.
- Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP1A2** wie *Ciprofloxacin* oder *Fluvoxamin* oder von **CYP2C19** wie *Omeprazol* (► **Anhang INT**) führt zu einem Anstieg der *Clozapin*-Konzentration, deshalb Plasmaspiegelkontrollen mit Dosisanpassung bei Kombinationen, unter denen mit veränderten Plasmakonzentrationen gerechnet werden muss, ebenso bei Infektionen oder bei veränderten Rauchgewohnheiten. Die Kombination *Clozapin* und *Fluvoxamin* kann durch die Abflachung des Plasmaspiegelprofils von *Clozapin* bei Therapieresistenz gegenüber einer hochdosierten *Clozapin*-Monotherapie Vorteile haben.
- Kombination mit *Fluvoxamin* führt bis zu einem 10-fachen Anstieg der *Clozapin*-Konzentration (*Fluoxetin* zu einem durchschnittlich 42%igen Anstieg, unter *Paroxetin* Anstieg der *Clozapin*-Spiegel bei hohen Dosen von *Paroxetin*).
- Rauchen und andere **Induktoren** von **CYP1A2** und/oder von CYP3A4 (z. B. *Hypericum*) beschleunigen den Abbau von *Clozapin* (► **Anhang INT**). Wiederauftreten der psychotischen Symptome möglich. Nach Raucherentwöhnung steigen die *Clozapin*-Spiegel an, und es ist mit NW bis hin zu einer Intoxikation zu rechnen, daher sollte bei Änderung der Rauchgewohnheiten die Plasmakonzentration von *Clozapin* kontrolliert und ggf. eine Dosisanpassung vorgenommen werden.
- Bei Kombinationen mit *Valproat* kann es zu einem moderaten Anstieg der Plasmakonzentrationen von *Clozapin* kommen. Bei Rauchern wird der induzierende Effekt des Rauchens durch *Valproat* verstärkt, sodass die Plasmakonzentrationen von *Clozapin* besonders

stark abfallen (Rauchen alleine Abfall um ca. 20%, mit *Valproat* ca. 46%).

- Bei Infektionen kann es durch den Anstieg von Entzündungsparametern zu einem deutlichen Anstieg der *Clozapin*-Spiegel kommen.
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Einziges AAP im engeren Sinn mit besonderer Bedeutung in der Psychopharmakologie bei schizophrener Therapieresistenz und bei nichttolerierbaren EPS. *Clozapin* hat eine antisuizidale Wirkungskomponente bei chronisch schizophrenen Patienten.

[-] Sehr hohes NW-Risiko (u. a. Blutbild, Herz, metabolisches Syndrom, Krampfanfälle). Ausgeprägt initial dämpfende Wirkung. Strenge Auflagen vor und während der Verordnung. Sehr hohes Interaktionsrisiko.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR. Kardiales Risiko abklären. Regelmäßig EKG und Blutbild. Anfallsanamnese. Spezielles Monitoring zum Erkennen von Myokarditiden; die kontrollierte Anwendung von *Clozapin* mit **regelmäßigen Blutbildkontrollen** und entsprechender **Aufklärung des Patienten** (s. oben) ist in jedem Falle unabhängig von der Wahl des *Clozapin*-Präparats zu empfehlen. Plasmaspiegelkontrollen von *Clozapin* und ggf. Dosisanpassung sind bei Kombinationen, ebenso bei Infektionen oder bei veränderten Rauchgewohnheiten, dringend angeraten.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Prostatahypertrophie, Engwinkelglaukom, Krampfanfällen in der Anamnese, schlechtem Allgemeinzustand, schwerer Hirnleistungsstörung, Absetzphänomene. **Cave:** Bei be-

gründetem Verdacht eines kardialen Risikos: *Clozapin* sofort absetzen! **Cave:** Obstipation (in seltenen Fällen kann sich ein paralytischer Ileus entwickeln). **Keine Verordnung** bei hämatologischen Erkrankungen, schweren kardialen Erkrankungen, schweren Erkrankungen der abführenden Gallenwege und der Niere, aktiven und progressiven Lebererkrankungen, Darmatonie, ungenügend kontrollierter Epilepsie.

[RS 5] Wenngleich die bisherigen relativ geringen Fallzahlen auf keine typischen Fehlbildungen hinweisen, erlauben sie keine sichere Einschätzung. Vor einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QT_c < 480$ ms); große Vorsicht bei QT_c -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Dapoxetin

- Medikament zur Behandlung der Ejaculatio praecox.
- Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI).

Priligy (Janssen-Cilag)
Tbl. 30/ 60 mg (3, 6 Tbl.)

■ Indikationen

- *Ejaculatio praecox* bei Männern zwischen 18 und 64 J.

■ Dosierung

- 30 mg, max. 60 mg 1–3 h vor geplanter sexueller Aktivität, keine Wiederholung innerhalb von 24 h.

■ Nebenwirkungen

Die NW entsprechen weitgehend denen anderer SSRI.

Sehr häufig Übelkeit (bei 60 mg bis zu 30%), Schwindel, Kopfschmerz.

Häufig Angstzustände, Agitiertheit, Ruhelosigkeit, Insomnie, anormale Träume, Müdigkeit, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Parästhesie, Verschwommensehen, Tinnitus, Erröten, Nasennebenhöhlenverstopfung, Gähnen, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, geblähtes Abdomen, Mundtrockenheit, Hyperhidrose, verminderte Libido, erektile Dysfunktion, Reizbarkeit, erhöhter Blutdruck.

Sonstige NW Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Hyponatriämie, SIADH und zentrales Serotoninsyndrom sind bei allen SSRI möglich. Selten Stuhldrang, belastungsabhängiger Schwindel, plötzlich eintretender Schlaf.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH. Nach Absetzen von *Dapoxetine* soll ein MAOH nicht innerhalb der nächsten 7 Tage verabreicht werden.
- Wie bei anderen SSRI kann die gleichzeitige Verabreichung zusammen mit serotonergen Substanzen (*L-Tryptophan*, Triptane, *Tramadol*, *Linezolid*, SSRI,

SNRI, *Lithium*, *Johanniskraut*-Präparate) zum Auftreten von serotoninassoziierten Wirkungen führen.

- Unter *Dapoxetin* ist auf Alkohol zu verzichten, da alkoholbedingte neurokognitive Effekte und neurokardio-gene NW wie Synkopen verstärkt werden.
- Keine Kombinationen mit **CYP3A4-Inhibitoren** wie *Erythromycin*, *Indinavir*, *Ritonavir* oder Grapefruitsaft (► **Anhang INT**). Mit beschleunigter Elimination und verminderter Wirkung ist bei Einnahme von CYP3A4-Induktoren, z. B. *Carbamazepin*, zu rechnen (► **Anhang INT**). Vorsicht bei Kombinationen mit **CYP2D6-Inhibitoren**, z. B. *Fluoxetin*; Anstieg der Plasmakonzentration von *Dapoxetin* um etwa 50% (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Erstes zugelassenes AM gegen Ejaculatio praecox (Ejakulationslatenz wird durch *Dapoxetin* im Mittel auf das 2- bis 3-Fache verlängert). Bei raschem Wirkungseintritt ist *Dapoxetin* als On-demand-Medikation geeignet.

[-] Fragliche Nutzen-Risiko-Relation bei vielen NW. Interaktionsrisiko.

[R] Routinelabor, Elektrolyte. Risiko für orthostatische Vorfälle und Hämorrhagie abklären. Vor Einleitung der Therapie werden die genaue Anamnese einer orthostatischen Hypotonie und ein Orthostasetest empfohlen (RR und Puls liegend und stehend).

[!] Vorsicht bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität (in der Kurzzeittherapie gibt es bisher keine Hinweise auf Suizidalität). **Keine Verordnung** bei orthostatischen Reaktionen in der Vorgeschichte, schweren Herzerkrankungen (Herzin-

suffizienz NYHA II–IV, Reizleitungsstörungen, ischämische Herzerkrankung, Herzklappenerkrankungen), mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen.

[RS] Nicht relevant.

Diazepam

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 30–56 h, Abbau zu pharmakologisch aktiven Metaboliten wie *N-Desmethyldiazepam* (HWZ bis 100 h), *Temazepam* und *Oxazepam*. Metaboliten bis 200 h.

Diazepam-ratiopharm¹ (ratiopharm)

Tbl. 2/ 5/ 10 mg (10, 20, 50 Tbl.)

Inj.-Lsg. 10 mg/2 ml (5, 10 Amp. zu je 2 ml)

Auch Trpf. 10 mg/ml; Zäpfchen 10 mg

Valium¹ (Roche)

Tbl. 5/ 10 mg (10, 20, 50 Tbl.)

Auch Trpf. 10 mg/ml

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt. Erstanbieter bietet Valium nur in A und CH an.

■ Indikationen

- Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.
- Einsatz als Hypnotikum möglich, jedoch Hang-over-Phänomene; in der Neurologie als Muskelrelaxans, Antikonvulsivum und zur Unterbrechung eines Status epilepticus.

■ Dosierung

Oral und parenteral

- **Angstzustände:** Ambulant 2,5–10 mg oral, stationär bis 60 mg/Tag oral.
- **Ängstlich-agitierte Erregungszustände:** 10 mg oral oder i.v. 1- bis 2-malige Wiederholung im Abstand von jeweils 30 min möglich, 40 mg sollten in den ersten 24 h nur in Ausnahmefällen überschritten werden.
- **Einschlafstörungen:** 5–20 mg abends.
- **Alkoholentzugssyndrom:** Am 1. Tag 3–4 × 10 mg, danach 3–4 × 5 mg/Tag, nach Bedarf fortsetzen. Bei symptomgesteuerter Alkoholentzugsbehandlung deutlich höhere Tagesdosierungen möglich.
- **Ältere Patienten:** einschleichend 2,5 mg/Tag.
- Bei der rektalen Applikation können bis zu 60 mg über den Tag gegeben werden.

[PS] Summe *Diazepam* plus aktive Metaboliten: 200–2500 ng/ml^(p).

❗ **i.v.-Gabe nur sehr langsam. Sonst Risiko der Atemdepression erhöht. Nach *Diazepam* i.v. sind lokale Gefäßirritationen bis hin zu Thrombophlebitiden beobachtet worden, die unter den Präparationsformen (*Diazepam-Lipuro*, *Stesolid*) nicht auftreten sollen. Von der i.m.-Gabe wird abgeraten, da die Resorption sehr unregelmäßig erfolgt. Bei der i.m.-Injektion von *Diazepam* werden niedrigere Plasmaspiegel erreicht als nach peroraler Applikation.**

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Tagesmüdigkeit, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Fatigue, Depression, Ataxie, Vergesslichkeit, Nervosität, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und

Alltagssicherheit. Hang-over-Effekte, Tremor, Inkontinenz, Harnverhalt, Ikterus, Glottisspasmen, Brustschmerzen, Bradykardie, Pulsschwankungen, Hypotonie, Arrhythmien, Schwindel, Zyklusstörungen, Appetitzunahme, erhöhte Leberenzymwerte. Sehr selten anterograde Amnesie.

Paradoxe Disinhibitionsphänomene: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität; sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen häufiger auf.

■ Interaktionen: IRis 3

- Kardiovaskuläre Synkopen und/oder Atemstillstand bei gleichzeitiger *Clozapin*-Einnahme und BZD-Gabe möglich (zusätzliche i.v.-Applikation von BZD unbedingt vermeiden!).
- Hemmung des Abbaus von *Diazepam* bei Kombination mit *Cimetidin*, *Disulfiram* oder *Valproat*, dadurch verstärkte Sedierung.
- Bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP2C19** (z. B. *Esomeprazol*, *Fluvoxamin*, *Omeprazol*) oder **CYP3A4**, z. B. *Ketoconazol* oder *Fluoxetin*: Anstieg der Plasmaspiegel von *Diazepam* und *Nordazepam*, evtl. verstärkte Sedierung (► **Anhang INT**).
- Bei Kombination mit **Induktoren von CYP2C19**, z. B. *Rifampicin*, oder CYP3A4, z. B. *Carbamazepin* oder *Phenytoin*, ist mit einem Abfall der Plasmaspiegel von *Diazepam* zu rechnen (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Sehr gute sedierende Eigenschaft. *Diazepam* ist in der Notfallsituation unverzichtbar. Wirksam auch beim Alkoholentzugssyndrom (aber nicht zugelassen).

[–] **Abhängigkeitsrisiko.** Als Anxiolytika sollten BZD mit geringerem Kumulationsrisiko vorgezogen werden (z. B.

Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam). Auf Interaktionen ist gerade in der Notfallmedizin zu achten.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, Ataxien, akutem Engwinkelglaukom, Kumulationsgefahr. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, schwerer Ateminsuffizienz, schwerer Leberinsuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Dikaliumclorazepat*

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 2–2,5 h, aktiver Hauptmetabolit *N-Desmethyldiazepam* (*Nordazepam*) HWZ 25–82 h, Umwandlung in der Leber zu *Oxazepam* (HWZ 6–25 h).

Tranxilium (Sanofi Aventis)

Kps. 5/ 10/ 20 mg (10, 20, 50 Kps.)

Tbl. 20 mg (10, 20, 50 Tbl.)/ 50 mg (50 Tbl.) (**Tranxilium Tabs**)

Tranxilium Injizierbar (Sanofi Aventis)

Amp. 50 mg (5 × 5 Trockenamp. mit Lösungsmittelamp. 2,5 ml)

■ Indikationen

- Symptomatische Behandlung akuter oder chronischer Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände.

■ Dosierung

Oral

- 10–20 mg als abendliche Einmaldosis oder in 2–3 Einzelgaben, max. ambulant 150 mg, stationär 300 mg/Tag.

Patenteral

- i.v.-Injektion langsam (nicht mehr als 100 mg pro Injektion). Tranxilium Injizierbar ist nach Zubereitung der Lösung zur unmittelbaren Verwendung bestimmt (nicht über einen längeren Zeitraum stabil).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Tagesmüdigkeit (meist nur zu Beginn der Therapie), Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltagssicherheit, Kumulationsgefahr. Sehstörungen, Artikulationsstörungen, Atemdepression (bei hoher Dosis), Muskelschwäche, passagere Leberwerterhöhung, Magen-Darm-Beschwerden, Libidominderung, Menstruationsbeschwerden.

Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf. Anterograde Amnesie.

■ Interaktionen: IRis 4

- Kombination mit *Clozapin* erhöht die Gefahr eines Atem- und/oder Kreislaufversagens.
- Vorsicht bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP2C19** (z. B. *Fluvoxamin* oder *Moclobemid*) oder

von **CYP3A4**. Anstieg der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten *Nordazepam*, evtl. verstärkte Sedierung (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Keine.

[–] **Abhängigkeitsrisiko**. Aufgrund von Kumulationsgefahr und relativ hoher Interaktionsrisiken ist *Dikaliumclorazepat* **Mittel der zweiten Wahl**.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei schweren Nierenfunktionsstörungen, Atemwegserkrankungen. Kumulationsgefahr. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, schwerer Leberinsuffizienz, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant), Schlafapnoe-Syndrom.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Diphenhydramin

- Hypnotikum. Antihistaminikum.
- Dimethylethylamin; vorwiegend H₁-Rezeptorantagonist, auch anticholinerge Eigenschaften; HWZ 4–6 h.

Dolestan (Krewel Meuselbach)

Tbl. 25 mg (20 Tbl.)

Tbl. 50 mg (20 Tbl.) (**Dolestan forte**)

■ Indikationen

- Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

■ Dosierung

- 25–50 mg ½ h vor dem Schlafengehen, max. 50 mg.

[PS] 2 h nach Einnahme von 50 mg: 30–83 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig/häufig/gelegentlich Somnolenz, Schwindel, Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages insbesondere nach unzureichender Schlafdauer, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Magen-Darm-Störungen, anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, trockener Hals, Obstipation, gastroösophagealer Reflux, Sehstörungen, Miktionsstörungen, Asthenie, Insomnie, Tinnitus, Hautausschlag, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Nervosität.

Sonstige NW Änderungen des Blutbilds, cholestatischer Ikterus, paradoxe Reaktionen (Ruhelosigkeit, Nervosität, Erregung, Angstzustände, Zittern, Schlafstörungen), erhöhter Augeninnendruck, Verlängerung des QTc-Intervalls, erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut.

Die anticholinergen Wirkkomponenten erhöhen die Toxizität und komplizieren das Vergiftungsbild.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH.
- **Cave:** Wegen seiner anticholinergen Wirkung darf *Diphenhydramin* nicht mit Anticholinergika (z. B. *Biperiden*) oder anticholinergen Antipsychotika/TZA (besonders *Chlorprothixen*, *Clozapin*, *Levomepromazin*, *Perazin*, *Thioridazin*) kombiniert werden.
- Keine Kombination mit AM, die die QTc-Zeit verlängern, wie z. B. *Amiodaron*, *Erythromycin*, *Haloperidol*, *Domperidon* oder *Methadon*, oder die zu einer Hypokaliämie führen können.
- Vorsicht bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP2D6** (z. B. *Fluoxetin*, *Iperon*, *Paroxetin*) Anstieg der Wirkspiegel von *Diphenhydramin* (► **Anhang INT**), dadurch auch erhöhtes Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung.

■ Bewertung

[+] Keine.

[-] Längere Anflutungsdauer als bei BZD. Schlafinduzierende Wirkung geringer als bei BZD-Hypnotika. Abhängigkeitsentwicklungen in Einzelfällen bekannt. Die anticholinergen Wirkkomponenten erhöhen die Toxizität und komplizieren das Vergiftungsbild. Aufgrund einer relativ hohen NW- und Interaktionsquote wird von *Diphenhydramin* in der psychiatrischen Pharmakotherapie **dringend abgeraten** (nicht rezeptpflichtig).

[R] Eingeschränktes Reaktionsvermögen, mögliches Abhängigkeitsrisiko, Toleranzentwicklung. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen (niedrigere Dosis), Krampfneigung. Kein Alkohol während der Behandlung. **Keine Verordnung** bei Abhängigkeitsentwicklungen, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie mit Rest-

harn, kardialen Störungen, Bradykardie, Asthma bronchiale. Suizidalität (Gefahr der Überdosierung und Intoxikation). Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Phäochromozytom, angeborenes Long-QT-Syndrom, andere kardiale Störungen. Keine Anwendung bei bestehender QTc-Zeit-Verlängerung bzw. gleichzeitiger Gabe von QTc-Zeit-verlängernden AM.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Disulfiram*

- Entwöhnungsmittel.
- Irreversible Hemmung der Aldehyddehydrogenase (ALDH); Anstieg des Alkoholabbauprodukts *Acetaldehyd* auf das 10-Fache, dadurch tritt im Falle von Alkoholkonsum die **Disulfiram-Alkohol-Reaktion** auf.

Antabus

In D vom Markt genommen; erhältlich über internationale Apotheken z. B. aus Österreich (Colme Trpf. 60 mg/ml) und der Schweiz (Antabus Disp. 0,4 g).

■ Indikationen

- Adjuvans zur *Rückfallprophylaxe bei Alkoholabusus und Alkoholabhängigkeit* im Sinne einer Aversivbehandlung.

■ Dosierung

- Zieldosis nach Aufdosierung: 200–500 mg/Tag; individuell ist die wirksame Dosis unterschiedlich. Ein „Probetrunken“ eines alkoholhaltigen Getränks zur Demonstration der DAR (s. unten) ist nicht mehr üblich.

[PS] 400–600 ng/ml^(p) 6 h nach Einnahme von 400 mg/Tag.

■ **Nebenwirkungen (ohne gleichzeitigen Alkoholkonsum)**

Sehr häufig Müdigkeit, unangenehmer Mund- und Körpergeruch, diffuse Oberbauchbeschwerden, Schweregefühl im Kopf, Blutdruckabfall.

Gelegentlich Kopfschmerzen, Polyneuropathien, Optikusneuropathie mit Sehstörungen, Depression, Verwirrheitszustände, Psychosen, Obstipation, Durchfall, Anstieg von Transaminasen, Bilirubin und alkalischer Phosphatase, Hepatotoxizität.

Sonstige NW Selten schwere Ataxien, Dysarthrien, Blutdruckanstieg. In Einzelfällen: Lebersversagen und die Entwicklung metabolischer Störungen wie bei einer Laktatazidose.

Symptome der Disulfiram-Alkohol-Reaktion (DAR)

- Übelkeit, Erbrechen, pochender Kopfschmerz, Flush, Durst, Tachypnoe, Dyspnoe, Herzrasen, Brustschmerz, Schwindel, Angst.
- In Extremfällen (Notfallsituation!): Atemdepression, massive Hypotonie, Arrhythmien, Krampfanfälle.
- Wirkdauer einer DAR ca. 60–180 min mit den oben beschriebenen Symptomen.
- Eine DAR kann noch bis zu 2 Wochen nach der letzten Einnahme auftreten.
- Intensität mit starken interindividuellen Schwankungen ist von der *Disulfiram*- und Alkoholkonzentration abhängig.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit *Metronidazol*, einigen Antibiotika (Cephalosporine, *Chloramphenicol*), MAOH und *Isoniazid* (schwere toxische ZNS-Symptomatik), *Amitryptilin*.
- Bei gleichzeitiger Gabe oraler Antidiabetika, v. a. Biguanide, Begünstigung einer Laktatazidose.
- *Disulfiram* kann die Wirkung von *Chlordiazepoxid*, *Chloroxazon*, *Desipramin*, *Diazepam*, *Imipramin*, *Phenytoin*, *Theophyllin* (nicht aber von *Lorazepam* und *Oxazepam*) verstärken (reduzierte Clearance).
- **Cave:** Acetaldehydsyndrom unter *Paraldehyd*.

■ Bewertung

[+] Im Einzelfall bei sozial stabilen Patienten im Rahmen einer supervidierten Therapie hilfreich.

[-] **Keine Standardtherapie** in der Alkoholrückfallprophylaxe wegen Komplikationen einer DAR und Risiko der Hepatotoxizität.

[R] Routinelabor. Häufige Kontrollen der Leberenzyme.

[!] Vorsicht bei Depressionen, Polyneuropathie, Asthma bronchiale. Erhöhte Vorsicht bei höhergradigen Leber- und Nierenfunktionsstörungen. **Keine Verordnung** bei schweren Leberfunktionsstörungen, floriden Ulzera, kardiovaskulären Erkrankungen, Epilepsien, psychotischen Störungen, Ösophagusvarizen, Hyperthyreose.

[RS 5] Im ersten Drittel der Schwangerschaft sind Missbildungen und Schädigungen beim Kind beobachtet worden. Von der Gabe in der Schwangerschaft wird dringend abgeraten.

Donepezil

- Antidementivum.
- Reversibler selektiver Acetylcholinesterasehemmer.

Aricept (Eisai, Pfizer)

Tbl. 5/ 10 mg (28, 56, 98 Tbl.)

Aricept Evess (Eisai, Pfizer)

Schmelztbl. 5/ 10 mg (28, 98 Tbl.)

■ Indikationen

- *Leichte bis mittelschwere Demenz bei Alzheimer-Krankheit.*
- Wirksam auch bei schwerer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung (in USA zugelassen).
- Verbesserung der begleitenden Verhaltensstörungen (BPSD).
- Moderate Effekte bei der vaskulären Demenz.

■ Dosierung

- Initial 5 mg/Tag, nach einem Monat ggf. 10 mg/Tag (Einmalgabe zur Nacht).
- Es wird in Abhängigkeit von der Verträglichkeit eine möglichst hohe Erhaltungsdosis angestrebt.

[PS] 50–75 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Häufig Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Halluzinationen, Erregungszustände, aggressives Verhalten, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Synkopen, Muskelkrämpfe, Ausschlag, Juckreiz, Harninkontinenz.

Gelegentlich Bradykardie, Krampfanfälle, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, gastrointestinale Blutungen, geringe Erhöhung der Muskel-Kreatinkinase im Serum.

Sonstige NW Selten sinuatrialer und atrioventrikulärer Block, EPS, Leberfunktionsstörungen (auch Hepatitis). QTc-Zeit-Verlängerung.

Gastrointestinale NW treten dosisabhängig insbesondere zu Beginn der Behandlung und während der Titrationsphase, andere NW (z. B. zentral, kardiovaskulär, respiratorisch) häufiger während der Erhaltungstherapie und ohne Dosisabhängigkeit auf; sie sind seltener als bei *Galantamin* oder *Rivastigmin*. Fallberichte zu bradykarden Herzrhythmusstörungen.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit Cholinomimetika oder -lytika, depolarisierenden Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ, bradykardieauslösenden Präparaten, z. B. β -Rezeptorenblockern, Vorsicht mit Protonenpumpeninhibitoren.
- Verstärkung antipsychotikainduzierter EPS möglich.
- Es liegen Fallberichte zu QTc-Zeit-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien bei AChE-I vor; regelmäßige Puls- und ggf. EKG-Kontrollen v. a. zu Beginn der Therapie und bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM empfohlen.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP2D6-Inhibitoren**, z. B. *Bupropion*, *Chinidin*, *Fluoxetin* oder *Paroxetin*, wegen Hemmung des Abbaus von *Donepezil*, höhere Plasmakonzentration von *Donepezil* (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Verträglichkeit, insbesondere gastrointestinale NW, besser als bei *Galantamin* und (oral appliziertem) *Rivastig-*

min. Bei Nierenfunktionsstörungen in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich.

[–] Schlafprobleme häufiger als bei den anderen AChE-I. Nutzen-Risiko-Relation bei allen AChE-I noch unbefriedigend.

[R] Routinelabor. Regelmäßig Herzfrequenz und EKG, v. a. zu Beginn. Verträglichkeit und Nutzen nach 3 Monaten und auch danach regelmäßig überprüfen.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion: Dosisanpassung nötig. Vorsicht bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinsuffizienz, erhöhtem Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung). **Cave:** Vor Operationen lange HWZ bedenken. **Keine Verordnung** bei bradykarden Herzrhythmusstörungen, supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen, Asthma bronchiale und anderen obstruktiven Lungenerkrankungen, Risiko zur Bildung peptischer Ulzera.

[RS] Nicht relevant.

Doxepin

- Trizyklisches Antidepressivum.
- Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin etwas stärker als von Serotonin. Anticholinerge, α_1 -antagonistische Effekte und sehr starke antihistaminerge Wirkung.

Aponal (Riemser)

Drg. 5 mg (100 Drg.); 10/ 25 mg (50, 100 Drg.)

Tbl.¹ 50/100 mg (50, 100 Tbl.)

Trpf. 10 mg = 20 Trpf. = 1 ml (30 ml/ 3 × 30 ml)

Amp. 25 mg = 2 ml = 1 Amp. (5 Amp.)

¹ Doxepin-Generika auch: Tbl./Kps. 75 mg; Lsg. 40 mg/ml.

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen.*
- *Angstsyndrome.*
- *Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Medikamenten-, Drogenabhängigkeit.*
- Schlafstörungen (für diese Indikation **allein** aber nicht zugelassen).

■ Dosierung

Oral

- **Depression:** Initial 3×25 mg, dann nach 3–7 Tagen auf 3×50 bis 3×75 mg steigern; Erhaltungstherapie bis 150 mg/Tag; max. 300 mg/Tag. Depression mit Schlafstörungen: Dosisverteilung 1/3 morgens, 2/3 spät abends.
- **Angstsyndrome:** Mit niedriger Dosis einsteigen.
- **Entzugssyndrome:** Oft Höchstdosis nötig, z. B. 3×50 bis 6×50 mg/Tag in den ersten 3 Tagen, dann schrittweise Reduktion.
- Schlafstörungen (ohne Depression): zunächst Versuch mit 5–10 mg am Abend (antihistaminerge Komponente); für diese Indikation aber nicht zugelassen.
- Im Alter und bei leichten bis mittelgradigen Leber-/ Nierenfunktionsstörungen: Dosisanpassung.

[PS] Summe *Doxepin* plus *Desmethyldoxepin*: 50–150 ng/ml^(P).

Parenteral

- Tropfinfusion bis 150 mg/Tag in steigender Dosierung in einer Standardinfusionslösung, nach Besserung → orale Therapie in absteigender Dosierung; i.m.-Injektion möglich, jedoch ohne klinischen Nutzen.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Schwitzen, Obstipation, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, trockene Nase, Akkommodationsstörungen, meist passagerer Anstieg der Leberenzyme.

Häufig Innere Unruhe, Verwirrheitszustände, Miktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Pruritus.

Gelegentlich Störungen der Erregungsleitung des Herzens, Kollapszustände, Tinnitus, Ödeme, Parästhesien, vermehrtes Träumen, Harnverhalt, Galaktorrhö.

Sonstige NW Sehr selten Gynäkomastie, Änderungen des Blutzuckerspiegels, Hepatitis, Blutbildveränderungen (hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie), Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz. In Einzelfällen SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten QTc-Zeit-Verlängerung möglich; sehr selten sind TdP aufgetreten. Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vorsicht gleichzeitiger Einnahme zentral dämpfend wirkender Substanzen: mögliche Wirkverstärkung.
- Keine Kombination mit MAOH (bei therapieresistenten Depressionen und unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und langsamer Dosissteigerung zusätzliche Gabe von MAOH im Einzelfall möglich), Sympathomimetika, Antihypertonika und anticholinergen AM, z. B. *Biperiden*, *Benztropin*, *Trihexiphenyl* oder *Metixen*.

- QTc-Zeit-Verlängerung bekannt: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
 - Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
 - Vorsicht bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation.
 - Vorsicht bei Kombination mit **CYP2C19-Inhibitoren**, z. B. *Cimetidin*, *Fluvoxamin*, *Omeprazol*, oder **CYP2C19-Induktoren**, z. B. *Rifampicin*, oder **CYP2D6-Inhibitoren**, v. a. *Melperon* (► **Anhang INT**) wegen Anstieg der Plasmakonzentration und dadurch zunehmender anticholinergischer Aktivität und Kombination mit **CYP2D6-Substraten** (► **Anhang SUB**) wegen möglicher CYP2D6-inhibitorischer Wirkung von *Doxepin*; Plasmaspiegelkontrolle empfohlen.
- ! Keine TZA bei kardialer Verschädigung; keine Kombination mit Antiarrhythmika und AM, die zur QTc-Zeit-Verlängerung oder zu Erregungsleitungsstörungen führen, z. B. *Pimozid*, *Thioridazin*. Bei > 100 mg/Tag steigt das Risiko für kardiale NW.**

■ Bewertung

[+] Neben *Amitriptylin* wichtigster Vertreter der Antidepressiva mit sedierender Wirkung. Wirksam bei Schlafstörungen, auch in der niedrigen Dosis von 5 mg (*off label*).

[-] Deutliche Sedierung. i.v.- bzw. i.m.-Verabreichung verzichtbar. Kreislaufkontrollen, besonders in initialer Therapiephase nötig. Gewichtszunahme. Therapeutische Breite geringer als bei neueren Antidepressiva.

[R] Routinelabor (Blutbild!), Elektrolyte (**Cave:** Hyponatriämie, besonders bei älteren Patienten). Gewicht. EKG und RR regelmäßig. Anfallsanamnese.

[!] Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität (wie bei allen Antidepressiva). Blutbildveränderungen. Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, erhöhter Anfallsbereitschaft, angeborenem Long-QT-Syndrom, kardialer Vorschädigung, Hypokaliämie, Bradykardie. **Keine Verordnung** bei Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Ileus, Delir.

[RS 5] Es gibt zu wenige Untersuchungen zum Risiko von *Doxepin* in der Schwangerschaft; von einer Verordnung wird abgeraten.

Doxylamin

- Hypnotikum.
- Dimethylethylamin; vorwiegend H_1 -Rezeptorantagonist, auch anticholinerge Eigenschaften (etwas geringer als *Diphenhydramin*); HWZ 8–10 h.

Gitalun Trinktabletten¹ (Thomae/Boehringer-Ingelheim)

Brausetbl. 25 mg (10, 20 Tbl.)

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt, da der Erstanbieter nicht mehr feststellbar ist.

■ Indikationen

- Zur Beruhigung vor dem Einschlafen und bei unruhigem Schlaf.

■ Dosierung

- 25–50 mg $\frac{1}{2}$ h vor dem Schlafengehen, max. 50 mg.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Da von *Doxylamin* dringend abgeraten wird, werden die NW und Interaktionen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Bewertung

[+] Keine.

[-] Die Indikation entspricht keiner psychiatrischen ICD-10-Diagnose; es handelt sich noch um eine frühere Zulassung. Schlafinduzierende Wirkung ist geringer als bei BZD-Hypnotika. Abhängigkeitsentwicklungen in Einzelfällen bekannt. Aufgrund einer relativ hohen NW-Rate und einer schlechten Datenlage wird **dringend abgeraten**, *Doxylamin* zu empfehlen (nicht rezeptpflichtig).

[R] Eingeschränktes Reaktionsvermögen, mögliches Abhängigkeitsrisiko. EKG-Kontrollen. Regelmäßig Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen (niedrigere Dosis), kardialer Vorschädigung, Atemstörungen, Krampfbereitschaft, gastroösophagealem Reflux. **Keine Verordnung** bei Abhängigkeitsentwicklungen, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie mit Restharn, Harnverhalt, kardialen Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Epilepsie, Suizidalität (Gefahr der Überdosierung und Intoxikation).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Duloxetine

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI). Geringe Wiederaufnahmehemmung von DA.

Cymbalta (Lilly)

Kps. 30/ 60 mg (28, 98 Kps.)

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen*, auch mit einer „Langzeitbehandlung“.
- *Generalisierte Angststörung*.
- Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie (für diese Indikation ist das mit Cymbalta identische Ariclam im Handel).
- Belastungs(harn)inkontinenz (für diese Indikation ist das mit Cymbalta identische Yentreve im Handel).

■ Dosierung

- **Depression:** Startdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 60–120 mg/Tag. Dosisreduktion ggf. über ca. 1 Woche.
- **Generalisierte Angststörung:** Startdosis 30 mg, Erhaltungsdosis 60–120 mg/Tag.
- Fibromyalgiesyndrom (und andere Schmerzsyndrome): 60 mg → 120 mg/Tag (*off label*).

[PS] 30–120 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit.

Häufig Angst, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Lethargie, Appetitmangel, gastrointestinale Beschwerden, Gewichtsabnahme (gelegentlich -zunahme), Palpitationen, Schwitzen, Tremor, Blutdruckanstieg, Gähnen, muskuloskelettale Schmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelsteifigkeit, Tinnitus, unscharfes Sehen, Hautausschlag, Parästhesien, sexuelle Funktionsstörungen.

Gelegentlich Verwirrtheit, Bruxismus, Akathisie, Hyperglykämie (insbesondere bei Diabetes-Patienten), Anstieg der Kreatinphosphokinase, Erhöhung der Leberenzymwerte, Hepatitis, akute Leberschädigung, Tachykardie, supraventrikuläre Arrhythmien, Hypertonie, orthostatische Hypotension, Myoklonien, Dyskinesien, RLS, Geschmacksstörungen, Mydriasis, Sehstörungen, Synkopen, Nachtschweiß, Urtikaria, Lichtüberempfindlichkeit der Haut, Harnverhalt, Dysurie.

Sonstige NW Anfänglich leichter Blutdruckanstieg möglich, Galaktorrhö, Hyperprolaktinämie. Fälle von Leberschädigungen. Selten Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH.
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM (z. B. *Tryptophan*, SSRI, TZA, *Tramadol*, *Venlafaxin*, *Johanniskraut*-Präparate, Triptane) oder *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH) wegen des Risikos eines zentralen Serotoninsyndroms.
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).

- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Keine Kombination mit **CYP1A2-Inhibitoren** (► **Anhang INT**), z. B. *Ciprofloxacin*, *Enoxacin*, *Fluvoxamin*. Wegen mäßiger Hemmung von CYP2D6 durch *Duloxetine* erhöhte Plasmakonzentrationen von AM möglich, die **Substrate von CYP2D6** sind (► **Anhang SUB**), daher **keine Kombination mit Metoprolol**.
- Bei Rauchern können bis 120 mg/Tag benötigt werden (beschleunigte Clearance von *Duloxetine* und niedrige Plasmakonzentration).

■ Bewertung

[+] Nicht sedierend. Keine Gewichtszunahme. Keine QTc-Zeit-Verlängerung bekannt. Vorteile bei diabetischer Polyneuropathie und Fibromyalgie (in den USA zugelassen bei Fibromyalgie und chronischen muskuloskelettalen Schmerzen). Möglicherweise Vorteile bei körperlichen Symptomen und Schmerzen im Rahmen einer Depression; auch bei gehemmter Depression indiziert.

[-] Harnretention möglich. Herzfrequenz- und Blutdruckanstiege möglich.

[R] Routinelabor, regelmäßig Leberwerte. Elektrolyte. Blutgerinnung. Blutdruckkontrolle (besonders bei vorbestehender arterieller Hypertonie, v. a. in den ersten Behandlungswochen).

[!] Vorsicht bei kardiovaskulären und leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen, Hypertonie, Blutungsneigung, erhöhtem Augeninnendruck oder Engwinkelglaukom, Anfallsanamnese. Zu Beginn der Therapie, besonders

bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Keine Verordnung** bei mittelschwerer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung, unkontrollierter Hypertonie.

[RS 5] Keine sicheren Daten vorhanden. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Escitalopram

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI).

Cipralex (Lundbeck)

Tbl.¹ 10/ 20 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Trpf. 20 mg/ml (15 ml Lsg.)

¹ Escitalopram-Generika auch: Tbl. 5/ 15 mg; Schmelztbl., Trpf. 10 mg/ml.

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression.*
- *Panikstörung mit/ohne Agoraphobie.*
- *Generalisierte Angststörung.*
- *Soziale Angststörung.*
- *Zwangsstörung.*

■ Dosierung

- **Depression, soziale Angststörung, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung:** morgens 10 mg (Start- und Erhaltungsdosis) → max. 20 mg/Tag.
- **Panikstörung mit/ohne Agoraphobie:** Initial 5 mg für eine Woche → 10 mg/Tag; ggf. Steigerung bis auf max. 20 mg/Tag.

- Ältere Patienten: 5 mg → max. 10 mg/Tag.
- 10 mg *Escitalopram* entsprechen 40 mg *Citalopram*.

[PS] 15–80 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Übelkeit.

Häufig Müdigkeit, Gähnen, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Ängstlichkeit, verminderter oder gesteigerter Appetit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Gewichtszunahme (gelegentlich -abnahme), Schwitzen, Tremor, Arthralgien, Myalgien, Mundtrockenheit, Parästhesien, sexuelle Funktionsstörungen.

Gelegentlich Verwirrtheit, nächtlicher Bruxismus, Agitiertheit, Nervosität, Schlafstörungen, Tachykardie, Synkopen, Tinnitus, Mydriasis, Sehstörungen, Geschmacksstörungen, Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Ödeme, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Metrorrhagie oder Menorrhagie bei Frauen.

Sonstige NW Selten Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten. **Dosisabhängiges Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung**, Fälle von ventrikulären Arrhythmien einschließlich TdP. Patienten sollten angehalten werden, sich bei Anzeichen von Herzrhythmusstörungen wie z. B. Palpitationen, Kurzatmigkeit, Schwindel oder Synkopen unverzüglich ärztlich vorzustellen. Einzelfälle von Hepatitis, Harnretention, Thrombozytopenie. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Zentrales Serotoninsyndrom.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit MAOH (MAOH frühestens 7 Tage nach Absetzen von *Escitalopram* verordnen; *Escitalopram* kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. 2 Tage nach Absetzen von *Moclobemid* angesetzt werden). Keine Kombination mit *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH).
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. *Ondansetron*, tryptophanhaltigen AM, *Tramadol* oder anderen serotoninstimulierenden oder *Johanniskraut*-Präparaten wegen des Risikos eines zentralen Serotoninsyndroms.
- **QTc-Zeit-Verlängerung möglich:** Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM (formal kontraindiziert!).
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Für *Escitalopram* wird das Interaktionsrisiko niedriger eingeschätzt als für *Citalopram*, auch wegen geringerer Effekte auf das QTc-Intervall.
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. *Mefloquin*, *Bupropion*).
- Plasmaspiegelkontrolle bei Kombination mit **CYP2C19-Inhibitoren**, z. B. *Cimetidin*, *Omeprazol*, *Esomeprazol* oder *Ticlopidin*, oder **CYP2C19-Induktoren**, z. B. *Rifampicin* (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Selektivster SSRI. Nicht sedierend. Sehr gute Verträglichkeit. Kombination mit *Mirtazapin* zeigt oft gute Effekte. *Escitalopram* kann als schwacher CYP2D6-Inhibitor mit *Tamoxifen* kombiniert werden. *Escitalopram* (10 mg bei < 65 J.; 5 mg bei > 65 J.) zeigte nach einem Schlaganfall, unabhängig von einer Wirkung auf depressive Symptome, positive Effekte auf kognitive Funktionen; ein erhöhtes Blutungsrisiko wurde nicht gesehen. Geringfügig früherer Wirkungseintritt und Wirksamkeitsvorteile werden diskutiert.

[–] Anfängliche Übelkeit. Dosisabhängige QTc-Zeit-Verlängerung.

[R] Routinelabor, Elektrolyte (**Cave:** Hyponatriämie, besonders bei älteren Patienten), EKG. Risiko für Hämorrhagie abklären. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen: mit 5 mg beginnen. Bei CYP2C19-Poor-metabolizer-Status max. 10 mg/Tag. Vorsicht bei instabiler Epilepsie, erhöhter Blutungsneigung, gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation, erhöhtem Risiko für Herzrhythmusstörungen. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen. **Keine Verordnung** bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, angeborenem Long-QT-Syndrom, bekannter Verlängerung des QTc-Intervalls (s. auch ► Interaktionen).

[RS 4] Es liegen nach wie vor nicht genügend Daten für eine abschließende Risikoabschätzung vor. Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Flunitrazepam

- Hypnotikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 17–27 h.

Rohypnol (Cheplapharm Arzneimittel)
Tbl. 1 mg (10, 20 Tbl.)

■ Indikationen

- Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen; nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad.
- Die parenterale Applikationsform findet nur in der Anästhesiologie Verwendung.

■ Dosierung

- Ambulant 0,5–2 mg; stationär max. 4 mg.

[PS] 1 h nach Einnahme von 1 mg: 6–60 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Keine Häufigkeitsangaben vom Hersteller. Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Benommenheit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen, Ataxie, Hypotension, Ödeme, Rash, Herzversagen. Bei älteren Patienten erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten) bekannt.

Unter *Flunitrazepam*, stärker als bei anderen BZD, sind paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und

Aggressivität. Sie treten besonders unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit zentral dämpfenden AM oder Alkohol.
- Keine Kombination mit *Buprenorphin*.
- Bei Kombination mit AM, die **CYP2C19** oder **CYP3A4 hemmen** oder **induzieren**, kann es zu einer veränderten Pharmakokinetik kommen (► **Anhang INT**). Die Effekte scheinen allerdings klinisch nicht relevant zu sein. Bei Risikopatienten und im Alter allerdings grundsätzlich Vorsicht.

■ Bewertung

[+] Hochwirksames Hypnotikum bei Patienten, die auf andere Hypnotika nicht ansprechen, z. B. in der Palliativmedizin.

[–] Extrem hohes **Abhängigkeitsrisiko**. Kumulationsgefahr, besonders bei älteren Patienten. Toleranzentwicklung. **Psychiatrischer Einsatz nur in Ausnahmefällen**.

[R] Abhängigkeitsanamnese! Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, Engwinkelglaukom, Ataxie. **Cave:** Die Dauer der Verordnung darf wenige Tage (bis max. 2 Wochen) nicht übersteigen; keine Verschreibung an Drogenabhängige. **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, schwerer Ateminsuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant), schweren Leberschäden.

[RS 5] Es gibt Studien mit schwerwiegenden, aber auch mit fehlenden Risiken. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Fluoxetin

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI); zusätzlich Antagonismus an 5-HT_{2C}-Rezeptoren mit Verstärkung der noradrenergen und dopaminergen Neurotransmission. Längste HWZ unter den SSRI; Steady State erst nach einigen Wochen.

Fluoxetin 1A Pharma (1A Pharma)

Tbl.¹ 10/ 20/ 40 mg (20, 50, 100 Tbl.)

¹ Fluoxetin-Generika auch: Kps. 10, 20 mg; Lsg. 20 mg/5 ml.

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression.*
- *Zwangsstörung.*
- *Bulimie.*

■ Dosierung

- **Depression:** Morgens 20 mg → max. 80 mg/Tag.
- **Zwangsstörung:** 20–60 mg/Tag.
- **Bulimie:** 60 mg/Tag.
- **Panikstörung:** mit 10 mg/Tag beginnen, dann 20 mg/Tag (*off label*).
- **Prämenstruell-dysphorische Störung:** 20 mg/Tag (*off label*).
- Ältere Patienten: max. 60 mg/Tag.

[PS] Summe *Fluoxetin* plus *Norfluoxetin*: 120–500 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Müdigkeit.

Häufig Benommenheit, Zwangsgähnen, Angst, Nervosität, innere Unruhe, Angespanntheit, ungewöhnliche Träume, Schwindel, Geschmacksstörungen, Lethargie, Somnolenz, Palpitationen, Tremor, Arthralgien, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit, häufiges Wasserlassen, Schwitzen, Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria, verschwommenes Sehen, Libidoverlust.

Gelegentlich Depersonalisation, Bruxismus, Gleichgewichtsstörungen, Dyskinesie, Ataxie, Mydriasis, Hypotonie, Dyspnoe, Dysphagie, Alopezie, erhöhte Neigung zu Hämatomen, Muskelzuckungen, Dysurie, sexuelle Dysfunktion.

Sonstige NW Selten allergische Hauterscheinungen (da solche gelegentlich im Rahmen schwerer systemischer Reaktionen mit Beteiligung von Leber, Lunge oder Niere vorkommen, muss *Fluoxetin* dann abgesetzt werden); systemische Reaktionen auch ohne Hautbeteiligung; von der Norm abweichende Leberfunktionstests; Hepatitis; Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten. Einzelfallberichte über Hypoglykämien bei Diabetikern. Geringe QTc-Zeit-Verlängerung möglich. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. In Einzelfällen zentrales Serotoninsyndrom.

■ Interaktionen: IRis 5

- Keine Kombination mit MAOH (MAOH 14 Tage vor *Fluoxetin*-Gabe absetzen; nach Absetzen von *Fluoxetin* sollte wegen der langen HWZ des Metaboliten *Norfluox-*

xetin 5 Wochen gewartet werden, bevor ein MAOH gegeben wird; nach Absetzen von *Moclobemid* kann *Fluoxetin* am übernächsten Tag gegeben werden).

- Keine Kombination mit *Tamoxifen* (*Citalopram*, *Escitalopram*, *Venlafaxin* sind mit *Tamoxifen* kombinierbar).
- Keine Kombination mit *Codein*, *Hydrocodon* oder *Tramadol*, da *Fluoxetin* und sein Hauptmetabolit *Norfluoxetin* CYP2D6 hemmen und damit die Bildung der pharmakologisch aktiven Metaboliten der Analgetika unterdrücken.
- Keine Kombination mit *Metoprolol* (dafür *Bisoprolol*). *Fluoxetin* und sein Hauptmetabolit *Norfluoxetin* hemmen den Abbau von *Metoprolol*.
- QTc-Zeit-Verlängerung möglich: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tryptophan*, *Ondansetron*, TZA (besonders *Amitriptylin*), *Johanniskraut*-Präparaten oder *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH): Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms.
- Keine Kombination mit *Tramadol* oder *Dextromethorphan*: Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms.
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).
- Vorsicht bei Kombination mit *Phenytoin*. Es wurden toxische Effekte berichtet.
- Vorsicht bei Kombination mit *Clopidogrel* (Prodrug): Mögliche Wirkabschwächung von *Clopidogrel* aufgrund der Hemmung von CYP2C19 durch *Fluoxetin*.
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit

fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.

- *Fluoxetin* und sein Hauptmetabolit *Norfluoxetin* sind potente Inhibitoren von CYP2D6, CYP2C19 und geringfügig auch von CYP3A4. Daher besondere Vorsicht bei Kombination mit AM, die bevorzugte **Substrate** von **CYP2D6** und **CYP2C19** sind, insbesondere *Amitriptylin*, *Atomoxetin*, *Clomipramin*, *Imipramin*, *Sertindol*, mehreren Antipsychotika (► **Anhang SUB**). Bei Kombination unbedingte Kontrolle der Plasmaspiegel.
 - Mögliche Verstärkung von EPS bei Kombination mit Antipsychotika wegen erhöhter Wirkspiegel.
 - Wegen der langen HWZ von *Fluoxetin* und *Norfluoxetin* besteht mehrere Wochen nach Absetzen noch ein Interaktionsrisiko.
- **Aufgrund der Inhibition von CYP2D6 durch *Fluoxetin* und der daraus folgenden verminderten Metabolisierung von *Tamoxifen* (Prodrug) zu seinem aktiven Metaboliten *Endoxifen* darf *Fluoxetin* nicht bei Frauen unter *Tamoxifen*-Behandlung gegeben werden (s. oben).**
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ **Bewertung**

[+] Nicht sedierend. Keine Gewichtszunahme. Motorische Defizite nach einem Schlaganfall besserten sich in einer Studie mit 20 mg signifikant. In den USA für Panikstörung zugelassen. In der Kombination mit *Olanzapin* (6–18 mg/Tag) positive Effekte bei therapieresistenter Major Depression; in dieser Kombination in USA zur Behandlung der bipolaren Depression und therapieresistenten Major Depression zugelassen. Teils aktivierende Effekte, dadurch mögliche Vorteile

bei Patienten mit atypischer Depression, aber auch mögliche Zunahme von Ängsten und Agitation. Seltenes Auftreten von Absetzsymptomen wegen der langen HWZ.

[–] Gelegentliche Aktivierung zu Beginn der Therapie. Anfängliche Übelkeit möglich. Hohes Interaktionsrisiko und damit Therapieeinschränkungen (**Cave:** lange HWZ). *Escitalopram* oder *Sertralin* haben unter den SSRI eine günstigere Nutzen-Risiko-Relation.

[R] Routinelabor, Elektrolyte (**Cave:** Hyponatriämie, besonders bei älteren Patienten), EKG empfohlen. Risiko für Hämorrhagie abklären. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion (Dosisanpassung), Anfallsbereitschaft, erhöhtem Augeninnendruck, bei möglicher QTc-Zeit-Verlängerung bei kardialer Vorschädigung (dann engmaschige EKG-Kontrollen) und gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität (wie bei allen Antidepressiva). Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen. Bei Diabetikern sind häufigere Blutzuckerkontrollen anzuraten, da unter *Fluoxetin* eine Hypoglykämie möglich ist, die nach Absetzen in eine Hyperglykämie umschlagen kann.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Flupentixol

- Hochpotentes, konventionelles trizyklisches Antipsychotikum.

- Thioxanthenderivat; Blockade von D₁-, D₂- und D₃-Rezeptoren, 5-HT_{2A}-Rezeptoren, α₁-Rezeptoren; geringe Affinität zu H₁-Rezeptoren.

Fluanxol¹ (Bayer Vital)

Drg. 0,5 mg (50 Drg.); 1/ 2/ 5 mg (50, 100 Drg.)

Trpf. 50 mg = 20 Trpf. = 1 ml (10 ml)

Depotpräparat (nur i.m.): *Flupentixoldecanoat*

Fluanxol Depot (Bayer Vital/Lundbeck)

Amp. 10 mg/0,5 ml (5 Amp.) (**Fluanxol Depot 2%**)

Amp. 20 mg/1 ml (1 und 5 Amp.; Injfl. 3/10 ml) (**Fluanxol Depot 2%**)

Amp. 100 mg/1 ml (1,5 Amp.) (**Fluanxol Depot 10%**)

¹ In A und CH auch als Deanxit (Lundbeck): *Flupentixol* (0,5 mg) in Kombination mit dem trizyklischen Antidepressivum *Melitracen* (10 mg).

■ Indikationen

- Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen.

■ Dosierung**Oral**

- Akutbehandlung 10–60 mg/Tag, Langzeitbehandlung 4–20 mg/Tag.
- Vorwiegend Negativsymptomatik: niedrigere Dosis.
- Ältere Patienten: 2–15 mg/Tag.

[PS] *cis*-Isomer: 0,5–5 ng/ml^(p).

Depotpräparat

- 10–60 i.m., max. 100 mg im Abstand von 2–4 Wochen. Erhaltungsdosis 20 mg i.m. alle 3 Wochen.
- Durchschnittliche Dosis 0,2–1 ml Injektionslösung (20–100 mg) im Abstand von 2–4 Wochen.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Müdigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung), Akathisie, Frühdyskinesien (Zungen-Schlund-Krämpfe, Schiefhals, Kiefermuskelkrämpfe, Blickkrämpfe, Versteifung der Rückenmuskulatur), Hyperkinesie, Hypokinesie, weitere EPS (bei geringer Dosierung 0,5–1 mg gelegentlich), dosisabhängig orthostatische Dysregulation, Hypotonie (insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Patienten mit Phäochromozytom, zerebrovaskulärer, renaler oder kardialer Insuffizienz), Tachykardie, Mundtrockenheit.

Häufig Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Appetitverlust, Akkommodationsstörungen, vermehrter Tränenfluss, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Miktionsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Gewichtszunahme, Dystonie, Herzrasen, Dyspnoe, Dyspepsie, Harnverhalt, Pruritus, Hyperhidrosis, Myalgie, gesteigerter Appetit, Abnahme der Libido, abnormales Sehen, Asthenie.

Gelegentlich Zerebrale Krampfanfälle, Schlafstörungen, Erregung, Benommenheit, Unruhe, depressive Verstimmung, delirante Symptome (insbesondere unter Kombination mit anticholinerg wirksamen Substanzen), Regulationsstörungen der Körpertemperatur, passagere Leberfunktionsstörungen, Abflussstörungen der Galle, Photosensibilität, Pigment-, Kornea- und Linseneinlagerungen, Lethargie, Hitzewallung, Unterleibschmerzen, Blähungen, Gelbsucht, Dermatitis, allergische Hautreaktionen, erektile Dysfunktion, Ausbleiben der Ejakulation (bei Depot: Reaktionen an der Einstichstelle).

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, Reaktivierung bzw. Verschlechterung psychotischer Prozesse, Spätdyskinesien, lebensbedrohli-

cher paralytischer Ileus, Thrombosen, Störungen des Glukosestoffwechsels, Menstruationsstörungen, Galaktorrhö, Gynäkomastie. EKG-Veränderungen (Störungen der Erregungsausbreitung und -rückbildung, möglicherweise auch QTc-Zeit-Verlängerungen), Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseins-trübung bis Koma, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion, Hyperprolaktinämie, Hyperglykämie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, ventrikuläre Arrhythmien – Kammerflimmern, Kammertachykardie, TdP – und plötzliche Todesfälle unklarer Genese.

Sehr selten Eosinophilie, Panzytopenie.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vorsicht bei Kombination mit Polypeptid-Antibiotika, erhöhtes Risiko für Atemdepression.
- Vorsicht bei Kombination mit MAOH.
- Die Wirkung von Dopaminagonisten, z. B. *Bromocriptin*, *Amantadin* oder *L-Dopa*, wird abgeschwächt, die von Dopaminantagonisten, z. B. *Metoclopramid* oder *Bromoprid*, verstärkt.
- Die moderat anticholinergen Effekte von *Flupentixol* können bei Kombination mit anticholinergen Substanzen verstärkt werden.
- Bei der Behandlung einer Hypotonie sollte *Adrenalin* nicht zusammen mit *Flupentixol* verabreicht werden, da die Gabe von *Adrenalin* zu einem weiteren Blutdruckabfall führen kann (Adrenalinumkehr). Schwere Schockzustände können jedoch mit *Noradrenalin* behandelt werden.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Bei Kombination mit Lithiumsalzen erhöhtes Risiko für EPS.

- Bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP2D6**, z. B. *Paroxetin* (► **Anhang INT**), ist mit einem Anstieg der Wirkspiegel zu rechnen.

■ Bewertung

[+] Hochpotentes Antipsychotikum. Wirksam gegen Negativsymptomatik, insbesondere in niedrigerer Dosierung. Als hochpotentes Antipsychotikum wahrscheinlich geringeres Risiko für metabolisches Syndrom als AAP.

[–] Hohes EPS-Risiko. Prolaktinerhöhung. Auf eine Verordnung von *Flupentixol* als **primäres Anxiolytikum oder Antidepressivum** sollte **verzichtet** werden.

[R] Routinelabor, besonders auch Blutbild, BZ, Blutfette, Gewicht, RR und EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Glaukom, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Hypertonie, orthostatischer Dysregulation, Harnverhalt, Hypokaliämie, Bradykardie, schwerer Leber- und Niereninsuffizienz, chronischen Atembeschwerden und Asthma, Krampfanfällen in der Anamnese, Parkinson-Erkrankung. **Keine Verordnung** bei Störungen des hämatopoetischen Systems und kardialer Vorschädigung.

[RS 4] In sehr kleinen Fallzahlen zeigte *Flupentixol* ein relativ günstiges Risikoprofil. Da das Risiko trotzdem nur schwer einzuschätzen ist, sollte die Verordnung während der Schwangerschaft vermieden werden.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Fluphenazin

- Hochpotentes, konventionelles trizyklisches Antipsychotikum.
- Phenothiazinderivat; Blockade von D_2 -, aber auch D_1 -, $5-HT_2$ -, α_1 - und H_1 -, kaum von mACh-Rezeptoren.

Lyogen (Lundbeck)

Tbl. 1/ 4 mg (20, 50 Tbl.) (**Lyogen**)

Drg. 3/ 6 mg (20, 50 Drg.) (**Lyogen retard**)

Trpf. 2,5 mg = 25 Trpf. = 1 ml (30 ml; 100 ml Pipettenfl.)

Depotpräparat (nur i.m.): *Fluphenazindecanoat*

Fluphenazin-neuraxpharm D (neuraxpharm)

Amp. 12,5 mg/0,5 ml; 25 mg/1 ml; 50 mg/0,5 ml;

100 mg/1 ml (1, 5 Amp.)

Lyogen Depot 50/-100 mg (Lundbeck)

Amp. 50 mg/0,5; 100 mg/1 ml (1, 5 Amp.)

■ Indikationen

- *Akute und chronische Psychose.*
- *Katatone Syndrome.*
- *Psychomotorische Erregungszustände.*
- *Depotpräparat zur Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen.*

■ Dosierung

Oral

- Ambulant initial $2 \times 0,25$ mg, stationäre Erhaltungsdosis 10–20 mg (verteilt auf 2–3 Einzeldosen), ambulante Erhaltungsdosis 2,5–10 mg, Höchstdosis 40 mg/Tag.

[PS] 1–10 ng/ml^(p).

Depotpräparat

- 12,5–100 mg alle 3 (2–4) Wochen. Alternativ: 25 mg alle 4 Wochen (keine längeren Intervalle!). Steigerung der Dosierung bis 100 mg alle 2 Wochen max. möglich.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig EPS, Hyperreflexie, Spätdyskinesien.

Häufig Zerebrale Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Sedierung, Unruhe, Schwindel, Erregung, Benommenheit, Depression (v. a. bei Langzeittherapie), Lethargie, verworrene Träume, delirante Symptome, Regulationsstörungen der Körpertemperatur, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Hypotonie, EKG-Veränderungen.

Gelegentlich Sprach-, Gedächtnis- und Schlafstörungen, Obstipation (u. U. bis zum Ileus), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust und Dyspepsie, Mundtrockenheit, Schwitzen, Salivation, Fieber, Akkommodationsstörungen, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Polyurie, Miktionsstörungen, passagere Erhöhung der Leberenzymaktivität, Blutbildungsstörungen (in Form von Leukopenie, Thrombopenie, Eosinophilie, Panzytopenie).

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen reversible zentrale Paresen, EEG- und Liquoreiweißveränderungen, malignes neuroleptisches Syndrom, Hypertension, QTc-Zeit-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand, Agranulozytose, Thrombose, Photosensibilität, Pigmentierungsstörungen, Lupus-erythematoses-ähnliche Syndrome, Ödeme, Ikterus, Gewichtszunahme, Störungen des Glukosestoffwechsels, gestörte ADH-Sekretion, Hyponatriämie, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen, Galaktorrhö, Reaktivierung bzw. Verschlechterung von psychotischen Prozessen, Menstruationsstörungen. Sehr selten Hepatitiden, Gelbsucht.

Depotpräparat: EPS, wegen Plasmaspiegelverlauf mit *early peak* unter Depotpräparat v. a. in den ersten beiden Tagen; häufig Akathisie. Zusätzlich: Atembeschwerden, Asthma, Bronchopneumonie, Larynxödem, Pigmenteinlagerungen in Linse und Kornea, plötzliche Todesfälle.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei Kombination mit Polypeptid-Antibiotika, erhöhtes Risiko für Atemdepression.
- Vorsicht bei Kombination mit anderen anticholinerg wirksamen AM: erhöhtes Risiko anticholinergischer Effekte, z. B. pharmakogenes Delir.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Tritt unter *Fluphenazin*-Therapie eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da bei Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP2D6-Inhibitoren**, z. B. mit *Fluoxetin* oder *Propranolol* (► **Anhang INT**), Anstieg der *Fluphenazin*-Plasmakonzentration, bei Kombination mit *Fluoxetin* (im Mittel um 65%).

■ Bewertung

[+] Hochpotentes Antipsychotikum. Bewährt in der Akut- und Langzeitbehandlung. Als hochpotentes Antipsychotikum wahrscheinlich geringeres Risiko für metabolisches Syndrom als AAP.

[-] Dosisabhängiges hohes EPS-Risiko. Prolaktinerhöhung.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, regelmäßige Blutbildkontrollen, EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenerkrankungen, Parkinson-Erkrankung, chronischen Atembeschwerden, Glaukom, Harnretention, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung; Patienten, die extremer Hitze oder phosphorhaltigen Insektiziden ausgesetzt sind, Depressionen, Hypo-/Hypertension, Hypokaliämie, Somnolenz. **Keine Verordnung** bei Störungen des hämatopoetischen Systems, schwerer Lebererkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schwerer Depression, prolaktinabhängigen Tumoren.

[RS 4] In kleinen Fallzahlen zeigte *Fluphenazin* ein relativ günstiges Risikoprofil. Da das Risiko trotzdem nur schwer einzuschätzen ist, sollte die Verordnung während der Schwangerschaft vermieden werden.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Flurazepam

- Hypnotikum.
- 1,4-Benzodiazepin, Prodrug, HWZ Metabolit: 19–133 h.

Dalmadorm (MEDA Pharma)

Tbl.¹ 30 mg (20 Tbl.)

¹ Flurazepam-Generika auch: Tbl. 27/ 42 mg.

■ Indikationen

- *Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen; nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad.*

■ Dosierung

- Ambulant 15–30 mg; stationär bis 60 mg.

[PS] 1 h nach Einnahme von 30 mg *Flurazepam*: 5–10 ng/ml *Hydroxyethylflurazepam* und 10–22 ng/ml *Desalkylflurazepam*^(p).

■ Nebenwirkungen

Benommenheit, Sedierung, Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen, Ataxie, Muskelschwäche, Sehstörungen, Hypotension, verminderte Libido. Bei älteren Patienten erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten) bekannt. Anterograde Amnesie, Toleranzentwicklung.

Unter *Flurazepam*, stärker als bei anderen BZD, sind paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit,

Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen häufiger auf.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen einschließlich Alkohol.
- Bei Kombination mit AM, die **CYP2C19** oder **CYP3A4 hemmen** oder **induzieren**, kann es zu einer veränderten Pharmakokinetik kommen (► **Anhang INT**). Die Effekte scheinen allerdings klinisch nicht relevant zu sein. Bei Risikopatienten und im Alter allerdings grundsätzlich Vorsicht.

■ Bewertung

[+] Hochwirksames Hypnotikum.

[–] Sehr hohes **Abhängigkeitsrisiko**. Kumulationsgefahr, besonders bei wiederholter Gabe und bei älteren Patienten; Risiko für Hang-over-Effekte. **Psychiatrischer Einsatz nur in Ausnahmefällen bei hartnäckigsten Schlafstörungen.**

[R] Abhängigkeitsanamnese! Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome.

[!] **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, Ataxie, Engwinkelglaukom, schwerer Ateminsuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant), schweren Leberfunktionsstörungen.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Fluspirilen

- Konventionelles Antipsychotikum.
- Strukturverwandtschaft zu Butyrophenonen; Blockade von D₂- und D₃-Rezeptoren, weniger stark von 5-HT₂-Rezeptoren.

Imap (Janssen-Cilag)

Depotpräparat (nur i.m.):

Amp. 2 mg/1 ml (1,5 Stechamp. zu 6 ml)

Amp. 1,5 mg/0,75 ml (3, 5, 50 Amp.) (**Imap 1,5 mg**)

■ Indikationen

- *Akute und chronische schizophrene Psychosen*, falls wöchentliche Injektionsintervalle indiziert sind.

■ Dosierung

- Akutbehandlung 2–10 mg i.m. im Abstand von 7 Tagen; Erhaltungsdosis 3–8 mg i.m. alle 7 Tage.
- Ambulant: 2–6 mg alle 7 Tage (entsprechen 1–3 ml Injektionssuspension).
- Stationär: 3–8 mg alle 7 Tage (entsprechen 1,5–4 ml Injektionssuspension).
- Die wöchentliche *Fluspirilen*-Dosis soll annähernd der täglichen oralen *Haloperidol*-Dosis entsprechen.

[PS] 0,1–2,2 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Da auf *Fluspirilen* in der psychiatrischen Pharmakotherapie verzichtet werden kann, werden die NW nicht aufgeführt; sie sind ggf. der Fachinformation zu entnehmen.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei Kombination mit Polypeptid-Antibiotika, erhöhtes Risiko für Atemdepression.
- Die Wirkung von Dopaminagonisten, z. B. *Bromocriptin*, *Amantadin* oder *L-Dopa*, wird abgeschwächt, die von Dopaminantagonisten, z. B. *Metoclopramid*, verstärkt.
- *Fluphenazindihydrochlorid* verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva.
- Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können, nur unter sorgfältiger Kontrolle.

■ Bewertung

[+] Relativ geringe Interaktionen.

[–] Hohes Risiko für EPS und QTc-Zeit-Verlängerung. Prolaktinerhöhung. Gegenüber AAP zurzeit für die Indikation Schizophrenie keine Vorteile, daher für die psychiatrische Pharmakotherapie **verzichtbar**.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, regelmäßige Blutbild- und EKG-Kontrollen. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei ausgeprägter arterieller Hypotonie, schweren Lebererkrankungen, hirnorganischen Erkrankungen und Epilepsie in der Vorgeschichte, Parkinson-Erkrankung, prolaktinabhängigen Tumoren, aus der Vorgeschichte bekanntem malignem neuroleptischem Syndrom. **Cave:** Keine Injektion in Gewebe mit verminderter Durchblutung (Sehnen-, Fettgewebe u. a.) oder s.c.-Injektion. **Keine Verordnung** bei Störungen des hämatopoetischen Systems, schweren Depressionen.

[RS 5] Wenige Fallbeobachtungen erlauben keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); große Vorsicht bei QTc -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Fluvoxamin

- Antidepressivum
- Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI). Zusätzlich Bindung und agonistische Wirkung an σ_1 -Rezeptoren.

Fevarin (Mylan Healthcare)
Tbl. 50/ 100 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen.*
- *Zwangsstörung.*

■ Dosierung

- **Depression:** 50 mg \rightarrow 100 mg \rightarrow 150 mg, max. 300 mg/Tag. Einnahme: bis 150 mg abendliche Einmaldosis, darüber in 2 Dosen, die höhere abends. Dosiserhöhung in 4–7 Tagesschritten.

- **Zwangsstörung:** Höhere Dosis als bei der Depression:
50 mg → 100 mg → 300 mg/Tag.

[PS] 60–230 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Zwangsgähnen, Agitiertheit, Nervosität, Ängstlichkeit, Asthenie, Tremor, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Nausea, Erbrechen, Palpitationen, Tachykardie, Schwitzen.

Gelegentlich Verwirrheitszustände, Halluzinationen, orthostatische Hypotension, Arthralgien, Myalgien, Ataxie, EPS, Hautausschläge, Rash, Juckreiz, Angioödem, sexuelle Funktionsstörungen, insbesondere Ejakulationsverzögerung (unter den SSRI wahrscheinlich geringste Rate).

Sonstige NW Selten Leberfunktionsstörungen, Krampfanfälle, Hyperprolaktinämie, Galaktorrhö, Photosensibilität; selten Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten, zentrales Serotoninsyndrom. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

■ Interaktionen: IRis 5

- Keine Kombination mit MAOH (MAOH frühestens 7 Tage nach Absetzen von *Fluvoxamin* ansetzen; *Fluvoxamin* kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. 2 Tage nach Absetzen von *Moclobemid* gegeben werden).
- Keine Kombination mit *Tizanidin* und *Agomelatin*.
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tryptophan*, *Ondansetron*, TZA (besonders

Amitriptylin), *Johanniskraut*-Präparaten, *Tramadol* oder *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH) (Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms).

- Vorsicht besonders bei Kombination mit *Terfenadin*, *Astemizol*, *Cisaprid* (erhöhte Plasmakonzentrationen mit erhöhtem Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung).
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).
- Vorsicht bei Kombination mit *Clopidogrel* (Prodrug): mögliche Wirkabschwächung von *Clopidogrel* aufgrund der Hemmung von CYP2C19 durch *Fluvoxamin*.
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Erhöhte Plasmakonzentrationen von AM, die **Substrate** von **CYP1A2**, **CYP2C19** oder **CYP2C9** sind (► **Anhang SUB**), insbesondere von *Clozapin* (!), *Amitriptylin*, *Clomipramin*, *Imipramin*, *Methadon*. Bei Kombination mit Substanzen mit geringer therapeutischer Breite unbedingte Kontrolle der Plasmaspiegel.
- Bei Rauchern möglicherweise höhere Dosierung notwendig.
- Möglichst keine Kombination mit Tee, Kaffee.
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Keine Gewichtszunahme. Unter den SSRI wahrscheinlich geringste sexuelle Dysfunktion. *Fluvoxamin* in Kombination mit *Clomipramin* kann bei Zwangsstörungen die serotonerge Aktivität deutlich erhöhen (unter Plasmaspiegelkontrolle). Positive Effekte bei ausgeprägten Ängsten und komorbider Angststörung. In den USA bei sozialer Phobie zugelassen.

[–] Anfängliche Übelkeit. SSRI mit sedierender Komponente bei einigen Patienten. Dosistitration nötig. Hohes Interaktionsrisiko. *Escitalopram* oder *Sertralin* haben unter den SSRI eine günstigere Nutzen-Risiko-Relation.

[R] Routinelabor, Elektrolyte (**Cave:** Hyponatriämie, besonders bei älteren Patienten); bei kardialer Vorschädigung wegen QTc-Zeit-Verlängerung engmaschige EKG-Kontrollen. Risiko für Hämorrhagie abklären. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion (Dosisanpassung), erhöhter Blutungsneigung und bei Anfallsbereitschaft. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität. Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen.

[RS 4] Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Galantamin

- Antidementivum.
- Reversibler selektiver Acetylcholinesterasehemmer; zusätzlich Modulator präsynaptischer nikotinischer ACh-Rezeptoren.

Reminyl 1-mal täglich retardiert (Janssen-Cilag)

Kps. 8 mg (28 Kps.), 16/ 24 mg (28, 84 Kps.); Starterpackung 8 mg (28 Kps.) + 16 mg (28 Kps.)

Reminyl 4 mg/ml Lösung (Janssen-Cilag)

Lsg.¹ 4 mg = 1 ml (100 ml)

¹ Galantamin-Generikum (Galantamin-1A Pharma) auch:

Lsg. 4 mg/ml (retardiert).

■ Indikationen

- *Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz.*
- Wahrscheinlich auch bei schwerer Alzheimer-Erkrankung wirksam.
- Verbesserung der begleitenden Verhaltensstörungen (BPSD).
- Moderate Effekte bei der vaskulären Demenz.

■ Dosierung

- Initial 8 mg/Tag (morgens zum Essen); bei Gabe als Lösung Verteilung der Tagesgesamtdosis auf morgens und abends. Langsame Dosissteigerung um 8 mg alle 4 Wochen bis zur Erhaltungsdosis → 16 mg bzw. 24 mg/Tag.

[PS] 30–60 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Appetitminderung, Übelkeit, Erbrechen.

Häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Erschöpfung, Verwirrtheit, Depression, Stürze, Tremor, Muskelkrämpfe, Synkopen, Gewichtsabnahme, Diarrhö, Dyspepsie, Harnwegsinfekte.

Gelegentlich Bradykardien, Vorhofarrhythmien, Palpitationen, Tinnitus, Parästhesien, Beinkrämpfe. QTc-Zeit-Verlängerung.

Sonstige NW Selten Krampfanfälle, Aggression, Agitation, Halluzinationen, Bradykardie, vereinzelt AV-Blockierungen, Hypotension, gastrointestinale Blutungen, Dysphagie. Seltene Fallberichte von hämatologischen NW in Form von Anämien und Thrombozytopenien bei AChE-I. Gastrointestinale NW treten dosisabhängig insbesondere zu Beginn

der Behandlung und während der Titrationsphase, andere NW (z. B. zentral, kardiovaskulär, respiratorisch) häufiger während der Erhaltungstherapie und ohne Dosisabhängigkeit auf; gastrointestinale NW sind etwas seltener als bei *Rivastigmin* (orale Darreichungsform).

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit Cholinomimetika oder -lytika, depolarisierenden Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die die Herzfrequenz herabsetzen, z. B. *Digoxin*, β -Rezeptorenblocker, bestimmte Kalziumkanalblocker oder *Amiodaron*. Vorsicht mit Protonenpumpeninhibitoren.
- Es liegen Fallberichte zu **QTc-Zeit-Verlängerung** und ventrikulären Arrhythmien für *Galantamin* vor; regelmäßige Puls- und EKG-Kontrollen. Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM sollte vermieden werden.
- Bei Kombination mit Antipsychotika mögliche Verstärkung von EPS.
- Bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP2D6**, z. B. *Chinidin*, *Fluoxetin* oder *Paroxetin* (► **Anhang INT**) steigen die Plasmakonzentrationen von *Galantamin* an.

■ Bewertung

[+] Retardpräparation mit Möglichkeit der Einmalgabe; auch als Lösung. Wirkung auch an nikotinischen ACh-Rezeptoren, allerdings klinischer Vorteil noch nicht gezeigt.

[–] Gastrointestinale NW häufiger als unter *Donepezil*. Nutzen-Risiko-Relation bei allen AChE-I noch nicht befriedigend.

[R] Routinelabor. Regelmäßig Herzfrequenz, EKG, v. a. zu Beginn. Verträglichkeit und Nutzen nach 3 Monaten und auch danach regelmäßig überprüfen.

[!] Vorsicht bei mittelschwerer Leber- und Niereninsuffizienz: max. 16 mg/Tag. Vorsicht bei Patienten mit Risiko zur Bildung peptischer Ulzera, bradykarden Herzrhythmusstörungen, Sick-Sinus-Syndrom, supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen, Asthma bronchiale, obstruktiven Lungenerkrankungen. Verträglichkeit und Nutzen nach 3 Monaten und auch danach regelmäßig überprüfen. **Cave:** Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung. **Cave:** Bei ersten Anzeichen von Hautreaktionen sofort absetzen (Risiko für Stevens-Johnson-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulose). **Keine Verordnung** bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz.

[RS] Nicht relevant.

Ginkgo biloba

- Nootropikum, Antidementivum.
- Unklarer Wirkmechanismus. Hinweise auf eine Stabilisierung neuronaler Mitochondrien.

Tebonin¹ (Schwabe)

Tbl. 40/ 80/ 120 mg (30, 60, 120 Tbl.)

Tbl. 240 mg (20, 40, 80 Tbl.) (**Tebonin konzent**)

Lsg. 40 mg Lösung, 1 ml = 20 Trpf. = 40 mg (**Tebonin forte**)

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt, da der Erstanbieter nicht mehr feststellbar ist.

■ **Indikationen**

- *Symptomatische Behandlung von leichten bis mittelschweren hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkon-*

zepts bei demenziellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen.

■ Dosierung

- 120–240 mg/Tag für Tebonin. Dosierungen für andere Generika sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

■ Nebenwirkungen

Zur Häufigkeit existieren keine sicheren Angaben; in doppelblinden Studien kein Unterschied zu Plazebo. Es können Blutungen an einzelnen Organen auftreten, v. a. bei gleichzeitigem Einsatz gerinnungshemmender Medikamente. Weiterhin allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock, leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel (mit Verstärkung vorbestehender Schwindelsymptomatik).

■ Interaktionen: IRis 3

- Unter *Ginkgo-biloba*-Extrakten sind in Kombination mit Gerinnungshemmern Blutungen möglich.
- Unter *Ginkgo-biloba*-Extrakten kann bei Kombination mit Antikoagulanzen (*Acetylsalicylsäure*, *Phenprocoumon*, nichtsteroidalen Antirheumatika) deren Wirkungsverstärkung nicht ausgeschlossen werden.
- Es gibt *Ginkgo-biloba*-Extrakte, die CYP2C19 induzieren. Es kann daher zu einer Wirkabschwächung von AM kommen, die über CYP2C19 abgebaut werden (z. B. *Citalopram*, *Diazepam*, *Escitalopram*, *Moclobemid* oder *Valproat*) (► Anhang SUB). Für den Extrakt Egb761 (Tebonin, 240 mg/Tag) fanden sich aber keine relevanten Interaktionen mit CYP2C19 oder anderen CYP-Isoenzymen.

- Es ist nicht bekannt, welche der zahlreichen Inhaltsstoffe von *Ginkgo biloba* zu Wechselwirkungen führen. Das Interaktionsrisiko kann wegen unterschiedlicher Zusammensetzung von Präparat zu Präparat verschieden sein. Daher sollte überprüft werden, ob für das verordnete Präparat die Interaktionen untersucht wurden. Falls keine Daten vorliegen, wird von einer Kombination mit Gerinnungshemmern oder CYP2C19-Substraten abgeraten.

■ Bewertung

[+] Nebenwirkungsarm.

[–] Die Datenlage ist v. a. aufgrund sehr heterogener Studienpopulationen weiterhin unsicher. Die Anwendung von EGb761 kann jedoch bei leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Erkrankung oder vaskulärer Demenz mit nichtpsychotischen Verhaltenssymptomen erwogen werden, v. a. bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten von AChE-I oder *Memantin*. Kombinationsbehandlungen sind nicht ausreichend untersucht. Die Evidenz für Demenzprävention ist bisher negativ.

[R] Gerinnungsanamnese.

[!] **Cave:** Blutungen in Kombination mit Gerinnungshemmern nicht ausgeschlossen.

[RS] Nicht relevant.

Guanfacin

- Medikament zur Behandlung von ADHS.
- α_{2A} -adrenerger Rezeptoragonist.

Intuniv¹ (Guanfacin Retardtablette) (Shire)

Tbl. 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg (28 Tbl.)

¹ Da nur für Kinder und Jugendliche von 6–17 J. zugelassen, folgt hier eine reduzierte Beschreibung.■ **Indikationen**

- **Keine Zulassung für Erwachsene.**
- *ADHS im Rahmen eines umfassenden Behandlungsprogramms, wenn eine Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt oder unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat.*

■ **Dosierung**

- Kinder und Jugendliche: Startdosis 1 mg, Dosissteigerung um 1 mg pro Woche, Einnahme morgens oder abends.
- 6–12 J., ab 25 kg KG: bis 4 mg.
- 13–17 J., 34–41,4 kg KG: bis 4 mg; 41,5–49,4 kg KG: bis 5 mg; 49,5–58,4 kg KG: bis 6 mg; 58,5 kg KG und mehr: bis 7 mg.
- Während der Dosistitration Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz 1 × wöchentlich, nach Dosisstabilisierung im 1. Jahr alle 3 Monate, danach alle 6 Monate, nach Dosisanpassungen häufiger; EKG und Gewicht regelmäßig.
- Nach dem Absetzen kann es zum Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz kommen, deshalb langsames Absetzen: 1 mg alle 3 Tage.

■ **Bewertung**

Guanfacin ist eine Therapieoption in der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Die Effektstärke ist geringer als bei den Psychostimulanzien. Bei einer notwen-

digen 24-Stunden-Wirkung und bei Psychostimulanzien-Kontraindikation gehört *Guanfacin* zur ersten Wahl. Innerhalb von 3 Wochen ist die Wirksamkeit in der Regel zu beurteilen. Vielfältige Risiken, besonders kardial, sind zu beachten.

Haloperidol

- Konventionelles Antipsychotikum, hochpotent.
- Butyrophenonderivat; hauptsächlich Blockade von D_2 -, aber auch α_1 -Rezeptoren.

Haldol-Janssen (Janssen-Cilag)

Tbl.¹ 1 (50 Tbl.)/ 2 (50; 100 Tbl.)/ 5 (50 Tbl.)/ 10 (20; 100 Tbl.)

Trpf. 2 mg = 20 Trpf. = 1 ml (30, 100 ml)

Trpf. 10 mg = 20 Trpf. = 1 ml (100 ml) (**Haldol-Janssen forte**)

Amp. 5 mg = 1 ml (5 Amp.) – **ausschließlich zur i.m.-Injektion empfohlen**

Depotpräparat (nur i.m.): *Haloperidoldecanoat*

Haldol-Janssen Decanoat (Janssen-Cilag)

Amp. 50 mg/1 ml (1,5 Amp., 10 ml Durchstechfl.),

150 mg/3 ml (1,5 Amp.)

¹ Haloperidol-Generika auch: 4/ 12/ 20 mg Tbl.

■ Indikationen

Oral

- *Behandlung von Schizophrenie und schizoaffektiver Störung.*
- *Akutbehandlung des Deliriums, wenn nicht-pharmakologische Therapien versagt haben.*
- *Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden mit bipolarer Störung.*

- *Behandlung akuter psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen einer psychotischen Störung oder manischer Episoden einer bipolaren Störung.*
- *Behandlung von persistierender Aggression und psychotischen Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz nach Versagen nicht-pharmakologischer Therapien und bei einem Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung.*
- *Behandlung von Tics einschließlich Tourette-Syndrom bei stark beeinträchtigten Patienten nach Versagen edukativer, psychologischer und anderer pharmakologischer Therapien.*

Parenteral (i.m. akut): Haldol-Janssen Amp. (nur i.m.)

- *Schnelle Kontrolle akuter psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen einer psychotischen Störung oder manischer Episoden einer bipolaren Störung, wenn eine orale Therapie nicht geeignet ist.*
- *Akutbehandlung des Deliriums, wenn nicht-pharmakologische Therapien versagt haben.*

Depotpräparat: Haldol-Janssen Decanoat

- *Erhaltungstherapie bei Schizophrenie und schizoaffectiver Störung, die derzeit mit oralem Haloperidol stabilisiert sind.*

■ Dosierung

Oral

- 2–10 mg/Tag; max. 20 mg/Tag; Ersterkrankte 2–4 mg/Tag; bei Negativsymptomatik Absenkung auf bis zu 2 ng/ml vorteilhaft.
- Dyskinetische Syndrome und Tic-Störungen: Niedrige Dosis.
- Ältere Patienten: Initial 0,5–1,5 mg.

[PS] 1–10 ng/ml^P.

Parenteral (i.m. akut)

- **Akute Erregungszustände:** 5–10 mg (**nur i.m.**) innerhalb der ersten 24 h, max. 20 mg parenteral oder oral.
- **Delir:** 1–10 mg i.m., schrittweise Erhöhung in 2- bis 4-Stunden-Intervallen, max. 10 mg/Tag.
- Umrechnung: von i.m. auf oral → 1- bis 1,5-fache i.m.-Dosis als orale Dosis.

Parenteral (Depotpräparat)

- 50–200 mg i.m. alle 4 Wochen zur Symptomsuppression (max. 300 mg i.m. alle 4 Wochen).
- Ältere Patienten: 25–75 mg Decanoat/4 Wochen.
- „Faustregel“ bei Umstellung: $10 \text{ (bis } 15) \times (\text{orale Dosis/Tag}) = \text{Depotdosis pro 4-wöchiges Injektionsintervall}$.

➤ **Kardiovaskuläres Risiko unter Hochdosistherapie mit Haloperidol deutlich erhöht, deshalb Höchstdosen nur unter intensivmedizinischer Kontrolle.**

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Agitation, Insomnie, Hyperkinesie, EPS.

Häufig Kopfschmerzen, Somnolenz, Schwindel, Akathisie, Verstärkung psychotischer Symptome, Depression, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Dystonie, Bradykinesie, Hypokinesie, Spätdyskinesien, Leberfunktionsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Gewichtszunahme und -abnahme, Mundtrockenheit, Hypersalivation, Sehstörungen, okulogyre Krise, Hautausschlag, Harnretention, erektile Dysfunktion.

Gelegentlich Krampfanfälle, Verwirrtheit, Appetitverlust, Sodbrennen, Diarrhö, Dyspepsie, Leukopenie, Dyspnoe,

Hepatitis, Ikterus, Hypersensibilität, Photosensibilität, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrosis, Ödeme, Hyperthermie.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, paralytischer Ileus, QTc-Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen (u. a. Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien), v. a. bei parenteraler Anwendung, Rhabdomyolyse, Priapismus, Gynäkomastie, Hypoglykämie, sexuelle Funktionsstörungen, Menstruationsstörungen, SIADH und Hyponatriämie, Blutbildungsstörungen (Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie), Leberversagen, Cholestase, Thrombosen, periphere Ödeme, Gesichtsoedem, Alopezie, anaphylaktische Reaktionen, Broncho- und Laryngospasmus, Larynxödem, Bronchopneumonie, leukozytoklastische Vaskulitis, exfoliative Dermatitis, Pigmenteinlagerung in Kornea und Linse.

Insbesondere bei **Behandlungsbeginn** kann Müdigkeit auftreten, im Verlauf aber auch Unruhe, Erregung, Benommenheit, depressive Verstimmungen (Langzeittherapie), Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sprach-, Gedächtnis- und Schlafstörungen.

Vor allem bei hoher Dosis auch delirante Symptome (insbesondere bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen) oder epileptische Anfälle, Temperaturregulations- und andere vegetative Störungen (Akkommodationsstörungen, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Miktionsstörungen).

■ **Interaktionen: IRis 4**

- Vorsicht bei Kombination mit Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Substanzen, Risiko verstärkter Sedierung bis hin zur Atemdepression.
- Vorsicht bei Kombination mit Polypeptid-Antibiotika, erhöhtes Risiko für Atemdepression.

- Bei Kombination mit Alkohol gegenseitige Verstärkung der vigilanzmindernden Wirkung.
 - Die Wirkung von Dopaminagonisten, z. B. *Bromocriptin*, *Amantadin* oder *L-Dopa*, wird abgeschwächt.
 - Die Wirkung blutdrucksenkender AM kann abgeschwächt werden.
 - Tritt unter *Haloperidol* eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da durch Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
 - Bei Kombination mit Lithiumsalzen erhöhtes Risiko für toxische Wirkungen (Delir, EPS).
 - Bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP2D6**, z. B. *Buspiron*, *Chinidin* oder *Fluoxetin* (► **Anhang INT**), ist mit einem Anstieg der Wirkspiegel von *Haloperidol* zu rechnen.
 - Vorsicht bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. mit *Erythromycin* oder *Clarithromycin* (► **Anhang INT**), Anstieg der Plasmakonzentration von *Haloperidol*. Bei Kombination mit **CYP3A4-Induktoren**, z. B. mit *Carbamazepin* oder *Phenytoin* (► **Anhang INT**), Abfall der Plasmakonzentration von *Haloperidol*.
- ***Haloperidol* – auch in niedriger Dosierung – in Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können, nur unter sorgfältiger kardialer Kontrolle. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass entsprechend der Fachinformation von 2018 die „gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern“ jetzt kontraindiziert ist. Diese Diskrepanz wird im Vorwort der 12. Auflage des *Kompends der Psychiatrischen Pharmakotherapie* diskutiert.**

■ Bewertung

[+] In psychiatrischen Notfallsituationen noch unverzichtbar (oral oder parenteral i.m., in der Palliativmedizin auch s.c. *off label*), obwohl AAP an Bedeutung gewinnen. Geringe sedierende Komponente. *Haloperidol* kann in der Notfallsituation zur Sedierung mit einem BZD kombiniert werden. Geringeres Risiko für metabolisches Syndrom als die meisten AAP.

[-] Dosisabhängiges EPS-Risiko. **Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, besonders bei hohen Dosen, aber auch schon unter niedriger oraler Dosis möglich.** Es sollten Dosierungen < 10 mg/Tag gewählt werden. Relativ hohes Interaktionsrisiko.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG (QTc!). Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Lebererkrankungen und Niereninsuffizienz, kardialer Vorschädigung, schwerer orthostatischer Dysregulation, Hyperthyreose, hirnorganischen Erkrankungen und Krampfanfällen (anamnestisch und bei Alkoholentzug), prolaktinabhängigen Tumoren, schwerer Depression, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. **Cave:** akute Alkohol-, Opioid-, Hypnotika- oder Psychopharmakaintoxikationen. **Cave:** Hochdosistherapie (nur unter intensivmedizinischer Betreuung). **Keine** i.v.-Verabreichung, keine Verordnung bei Parkinson-Erkrankung.

[RS 4] In mehreren neueren Fallserien wurden keine Fehlbildungen beobachtet (im Gegensatz zu wenigen früheren). Wenn eine Verordnung von Antipsychotika unumgänglich ist, sollte die Wahl zunächst zwischen *Olanzapin*, *Quetiapin* und danach *Risperidon* erfolgen. Es hat sich somit in den letzten Jahren bezüglich des Risikos in der Schwangerschaft ein Wechsel hin zu den drei AAP ergeben.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QT_c < 480$ ms); große Vorsicht bei QT_c -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Hydroxyzin

- Anxiolytikum.
- Piperazinderivat; HWZ 14 h (7–20 h). H_1 -Rezeptor-Antagonismus.

Atarax (UCB)

Tbl. 25 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Angst- und Spannungszustände, nichtpsychotische emotional bedingte Unruhezustände.*
- *Ein- und Durchschlafstörungen, sofern sie nicht Folgeerscheinung anderer, behandlungsbedürftiger Grunderkrankungen sind.*

■ Dosierung

- **Angstzustände:** 37,5–75 mg/Tag, in 2–3 Einzelgaben max. 100 mg/Tag; stationär max. 200 mg/Tag.
- **Schlafstörungen:** 37,5–75 mg vor dem Schlafengehen.

[PS] 30–110 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Schwindelgefühle, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, verlängerte Reaktionszeit. Paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Erregung und Anspannung. Anticholinerge NW vergleichbar denen der TZA können auftreten, Schlaflosigkeit, Alpträume, Verwirrtheit, gastrointestinale Störungen, Ikterus. Selten: zerebrale Krampfanfälle. QTc-Zeit-Verlängerung, TdP.

Keine Häufigkeitsangaben vom Hersteller.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH oder mit arrhythmogenen Substanzen.
- Vorsicht bei Kombination mit Anticholinergika.
- Vorsicht bei Kombination mit *Adrenalin* (Blutdruckabfall).
- QTc-Zeit-Verlängerungen können vorkommen: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. *Erythromycin* (► **Anhang INT**).
- *Hydroxyzin* ist ein CYP2D6-Inhibitor und kann daher in hohen Dosen Wechselwirkungen mit CYP2D6-Substraten verursachen, z. B. *Diphenhydramin*.

■ Bewertung

[+] Keine Hinweise auf Abhängigkeit oder Absetzphänomene. Geeignet als Anxiolytikum, wenn gleichzeitig ein Antihistaminikum, z. B. bei Dermatitis, indiziert ist.

[-] Gleichwirksamkeit gegenüber BZD und Antidepressiva nicht belegt. **Cave:** *Hydroxyzin* sollte nicht mit QT-Zeit-verlängernden AM eingenommen werden und ist bei entsprechenden Grunderkrankungen kontraindiziert, da sonst das Risiko für das Auftreten von TdP zu hoch ist (Rote-

Hand-Brief). Auf *Hydroxyzin* sollte in der Psychiatrie aufgrund der antihistaminergen, anticholinergen, adrenolytischen Wirkung, der Interaktionsrisiken und der QTc-Zeit-Verlängerung **verzichtet** werden.

[R] Routinelabor. EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion und mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Dosisreduktion), Arrhythmien, Phäochromozytom. **Keine Verordnung** bei akutem Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Porphyrrie, Krampfanfällen, Arrhythmien, vorbestehender Verlängerung des QTc-Intervalls und bei älteren Patienten.

[RS 5] Eine unzureichende Datenlage erlaubt keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Hypericum-Extrakt/Johanniskraut

- Pflanzliches Antidepressivum.
- Wiederaufnahmehemmung von 5-HT, NA und DA, GABA und Glutamat (*Hyperforin*) und gleichzeitige Steigerung der Sekretion von GABA, Aspartat und Glutamat.

Neuroplant¹ (Schwabe)

Tbl. 600 mg (30, 60, 100 Tbl.)

¹ Es wurde ein Präparat unter den Generika ausgewählt.

Hypericum-Generika auch: 900 mg, z. B. Laif 900 Tbl.

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen.*
- *Hypericum*-Präparate sind für die Indikation der mittelschweren Depression verschreibungspflichtig.

■ Dosierung

- 1 × 600–900 mg/Tag; es sind eher 900 mg/Tag zu empfehlen.

■ Nebenwirkungen

Sehr gute Verträglichkeit. Selten Magen-Darm-Beschwerden, allergische Reaktionen, Müdigkeit, Unruhe. Sehr selten Photosensibilisierung.

■ Interaktionen: IRis 4

- In Einzelfällen zentrales Serotonin Syndrom in Kombination mit SSRI, *Duloxetine* oder *Venlafaxin*.
Cave: *Hypericum* 3 Tage vor Gabe von SSRI, *Duloxetine* oder *Venlafaxin* absetzen.
- Keine Kombination mit den Immunsuppressiva *Siroliimus* oder *Cyclosporin A*.
- Die Kombination mit *Rivaroxaban* sollte vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Zeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.
- Vorsicht bei Kombination mit Kontrazeptiva. Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die ethinylestradiolhaltige Kontrazeptiva einnehmen, kann es zu Durchbruchblutungen und Verlust des kontrazeptiven Schutzes kommen.
- Der Inhaltsstoff *Hyperforin* ist ein **Induktor** von **CYP2C9**, **CYP2C19** und v. a. von **CYP3A4** (► **Anhang INT**) und auch des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Dies kann zur Senkung der Wirkspiegel und zur Wirkabschwächung anderer AM führen, die **Substrate** von P-Glykoprotein (z. B. *Risperidon* oder *Paliperidon*) oder

von **CYP2C9**, **CYP2C19** oder **CYP3A4** (► **Anhang SUB**) sind.

- Nach Absetzen von *Johanniskraut*-Präparaten dauert die Deinduktion ca. 1 Woche. Dies kann zu einem Anstieg der Wirkspiegel führen, v. a. von **Substraten** von **CYP3A4** (► **Anhang SUB**).

■ Bewertung

[+] Kaum NW.

[–] Kein gesicherter Wirksamkeitsnachweis bei der schweren Depression. Ein Einsatz sollte nur bei leichten bis mittelschweren depressiven Episoden erfolgen. Bei notwendiger Polypharmazie sind die Interaktionen sorgfältig zu beachten. Es gibt weiterhin noch viele Unsicherheiten zu Dosierung, unterschiedlichen Wirkstärken und der Zusammensetzung der verfügbaren Präparate.

[R] Routinelabor.

[!] 3 Tage vor Gabe von SSRI, *Duloxetin* oder *Venlafaxin* absetzen. **Cave:** Relativ hohes Interaktionsrisiko mit vielen Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Imipramin

- Trizyklisches Antidepressivum.
- Gleich starke Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmung. Anticholinerge, antihistaminerge und α_1 -antagonistische Effekte.

Imipramin-neuraxpharm (neuraxpharm)

Tbl. 10/ 25/ 100 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ **Indikationen**

- *Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Einordnung.*
- *Enuresis nocturna* (ab einem Alter von 5 J. und Ausschluss organischer Ursachen) und *Pavor nocturnus* im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. Die Pharmakotherapie der Enuresis besteht heute allerdings zunächst in einer vorübergehenden Verordnung von *Desmopressin*.
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts.

■ **Dosierung**

- **Depression:** Initial 3 Tage $2-3 \times 25$ mg, Erhaltungsdosis 3×50 mg bzw. 3×75 mg, max. 3×100 mg/Tag.
- **Enuresis nocturna und Pavor nocturnus:** Initial 10 mg, Erhaltungsdosis: 5–8 J. 20 mg/Tag (in 7–10 Tagen); 9–14 J. 20–50 mg/Tag; > 15 J. 50–80 mg/Tag.
- Ältere Patienten: deutlich geringere Dosis.

[PS] *Imipramin* plus *Desipramin*: 175–300 ng/ml^P.

■ **Nebenwirkungen**

Häufig Benommenheit, Schwindel, Tremor, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, klinisch nicht relevante EKG-Veränderungen (T- und ST-Strecken-Veränderungen), Schwitzen, Hitzewallungen, Obstipation, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, passagerer Anstieg der Transaminasen.

Gelegentlich Müdigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, innere Unruhe, Angst, Verwirrheitszustände, Delir, Arrhythmien, Reizleitungsstörungen, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durstgefühl, Parästhesien, Miktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen.

Sonstige NW Selten zerebrale Krampfanfälle, Blutbildveränderungen (Leukozytopenien, in Einzelfällen Eosinophilie, Thrombozytopenie und Agranulozytose), Harnverhalt, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz, Blutdruckanstieg, kardiale Dekompensation, Ileus, Galaktorrhö, klinisch relevante Leberfunktionsstörungen. In Einzelfällen Hepatitis, Mydriasis, Glaukomanfälle. QTc-Zeit-Verlängerung möglich. Selten Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH.
- Keine Kombination mit anticholinergen Substanzen, z. B. *Biperiden*, *Benztropin*, *Trihexiphenyl* oder *Metixen*.
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tryptophan* oder *Ondansetron*, potenzielles Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms.
- QTc-Zeit-Verlängerung bekannt: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Bei Kombination mit Antikoagulanzen regelmäßige Kontrolle der Blutgerinnung.

- Vorsicht bei Kombination mit **CYP1A2**-, **CYP2C19**-, **CYP2D6**- oder **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. *Bupropion*, *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Paroxetin* oder *Propranolol*, ebenso bei Kombination mit **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Carbamazepin* (► **Anhang INT**), Kontrolle der Plasmakonzentration empfohlen.
- Bei Rauchern ist die Elimination beschleunigt durch Induktion von CYP1A2, nach einer Entwöhnung ist mit erhöhten Wirkspiegeln zu rechnen.
- ! **Keine TZA bei kardialer Vorschädigung; keine Kombination mit Antiarrhythmika und AM, die zur QTc-Verlängerung oder zu Erregungsleitungsstörungen führen, z. B. Pimozid, Thioridazin. Bei > 100 mg/Tag steigt das Risiko für kardiale NW.**

■ Bewertung

[+] Option bei therapieresistenter Depression.

[-] Deutliche anticholinerge Eigenschaften (Vorsicht insbesondere bei älteren Patienten), oft sedierend. Relativ hohes Interaktionsrisiko. Therapeutische Breite geringer als bei neueren Präparaten. Dosisabhängige Krampfanfälle.

[R] Routinelabor (Blutbild!), Elektrolyte. Gewicht. EKG und RR regelmäßig. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei schwerer Leber- und Nierenfunktionsbeeinträchtigung, erhöhter Krampfbereitschaft, kardialer Vorschädigung (insbesondere Erregungsleitungsstörungen), Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung, Blutbildungsstörungen; Nebennierenmarktumoren. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Keine Verordnung** bei Harnverhalt, Engwinkelglaukom,

Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Delirien, Pylorusstenose, paralytischem Ileus, Remissionsphase nach Myokardinfarkt.

[RS 4] In wenigen früheren Studien zeigte *Imipramin* ein relativ günstiges Risikoprofil. Da aktuell keine großen Studien vorliegen, ist das Risiko im Vergleich zu anderen Antidepressiva in der Schwangerschaft schwer einzuschätzen. Allein aus diesem Grund sollte die Verordnung während der Schwangerschaft vermieden werden.

Lamotrigin

- Medikament zur Behandlung bipolarer Störungen, Stimmungsstabilisierer, Antikonvulsivum.

Lamictal (GlaxoSmithKline)

Tbl. 2 mg (30 Tbl.), 5 mg (42 Tbl.), 25 mg (42 Tbl.), 50 mg (42, 98, 2 × 98 Tbl.) 100/200 mg (14, 28, 2 × 98 Tbl.)

■ Indikationen

- *Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden.*

Lamictal ist nicht für die Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert. Nach einer Metaanalyse ist *Lamotrigin* bei der Behandlung der leichten bis mittelschweren bipolaren Depression (also nicht der Rezidivprophylaxe) nur begrenzt, bei der schweren Depression dagegen gut wirksam (aber *off label*).

Keine Hinweise auf Wirksamkeit als Augmentationstherapie bei therapieresistenter Depression.

■ Dosierung

- In den ersten 2 Wochen → 25 mg; in den folgenden Wochen 3 und 4 → 50 mg; ab Woche 5 → 100 mg möglich. Stabilisierende Zieldosis Woche 6 → 200 mg (jeweils einmal täglich oder aufgeteilt in 2 Einzeldosen); max. 400 mg/Tag.
- Bei leichten bis mittelschweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen Dosisanpassung und häufigere Laborkontrollen.
- Dosierung nach Plasmakonzentration.

[PS] 1–6 mg/l^(p) (12 ± 0,5 h nach der letzten und vor der morgendlichen Einnahme). Bei therapieresistenter Depression werden mindestens 3,25 mg/l empfohlen.

! **Langsam aufdosieren! Unter der Therapie mit *Lamotrigin* kommt es relativ häufig, v. a. zu Beginn der Behandlung in den ersten 8 Wochen, zu Hautreaktionen, in der Mehrzahl leicht und selbstlimitierend. Die Häufigkeit nimmt zu, wenn hohe Anfangsdosen gegeben werden bzw. die Aufdosierung rascher als empfohlen erfolgt. Schwere Hautausschläge, darunter potenziell lebensbedrohliche Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom), sind möglich; dann *Lamotrigin* sofort absetzen!**

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen, Somnolenz, Aggressivität, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Doppeltsehen, verschwommenes Sehen.

Häufig Müdigkeit, Schlaflosigkeit Schwindel, Nystagmus, Reizbarkeit, Tremor, Ataxie, Arthralgie, Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden. Bei Therapie mit *Lamotrigin* kommt es relativ häufig (bei ca. 10% der Patienten), v. a. zu

Beginn der Behandlung, zu Hautreaktionen. Die Häufigkeit von Hautreaktionen nimmt zu, wenn hohe Anfangsdosierungen gegeben werden bzw. die Aufdosierung zu rasch erfolgt. Bei Kombination mit *Valproat* muss die *Lamotrigin*-Dosis zu Beginn besonders niedrig gewählt und sehr langsam aufdosiert werden. Wenn *Lamotrigin* in einer nicht zugelassenen Indikation gegeben wird, sollte der Patient über die Möglichkeit von auch potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen besonders aufgeklärt werden.

Sonstige NW Selten Stevens-Johnson-Syndrom, Nystagmus, Konjunktivitis. Sehr selten Verwirrtheit, Halluzinationen, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie, Leukopenie bis hin zur Agranulozytose.

■ Interaktionen: IRis 4

- Kombination unter Kontrolle der Plasmakonzentration: *Carbamazepin*, *Ethinylestradiol*, *Phenobarbital*, *Phenytoin*, *Primidon*, *Rifampicin* (beschleunigte Metabolisierung von *Lamotrigin*).
- Bei Kombination mit **Valproat** vorsichtig und unter Kontrolle beider Plasmakonzentrationen dosieren (vermehrt NW), da *Valproat* den Abbau von *Lamotrigin* hemmt. Ggf. *Lamotrigin*-Dosis um 50% senken. Auch bei Reduktion von *Valproat* muss der *Lamotrigin*-Spiegel kontrolliert werden.
- Bei Kombination von *Lamotrigin* mit **Quetiapin** ist im Mittel mit 58% niedrigeren Plasmakonzentrationen von *Quetiapin* zu rechnen, wahrscheinlich durch Induktion der Glukuronidierung; daher nach einer Woche Kontrolle der Plasmakonzentration und ggf. Dosisanpassung, auch nach Absetzen von *Quetiapin*.
- **Sertralin** hemmt das Schlüsselenzym der Glukuronidierung von *Lamotrigin* (UGT1A4), dadurch werden potenziell alternative Stoffwechselwege benutzt (z. B.

CYP2A6), worüber als toxisches Zwischenprodukt ein Arylepoxyd entsteht, welches das Risiko für idiosynkratische Hautreaktionen erhöhen könnte, da es auch in Keratinozyten entsteht. **Eine Kombination sollte daher vermieden werden.**

- Es sollten keine Kontrazeptiva eingesetzt werden, die **Ethinylestradiol** enthalten, da *Ethinylestradiol* eine Glukuronosyltransferase induziert und damit die Wirkspiegel von *Lamotrigin* absinken. Nach der Aufdosierung können höhere Erhaltungsdosen (bis zum 2-Fachen) von *Lamotrigin* erforderlich sein. Während der pillenfreien Woche wurde eine 2-fache Zunahme der *Lamotrigin*-Spiegel beobachtet. Interaktionen anderer Östrogenpräparate mit *Lamotrigin* sind bisher nicht untersucht.
- Wenn auf orale Kontrazeptiva, die *Ethinylestradiol* enthalten, nicht verzichtet werden kann, wird eine kontinuierliche Einnahme (**keine pillenfreie Woche**) empfohlen mit Anpassung der *Lamotrigin*-Dosis unter Kontrolle der Plasmakonzentrationen, um eine **stabile Lamotrigin-Plasmakonzentration zu gewährleisten.**
- Nach derzeitigem Kenntnisstand ist eine monotherapeutische Kontrazeption mit einem Gestagen (*Levonorgestrel*, *Norethisteron* oder *Etonorgestrel*) zu bevorzugen.
- *Lamotrigin* beschleunigte in einer Studie mäßig die *Levonorgestrel*-Metabolisierung (Einfluss auf die Ovulationsaktivität in den Ovarien nicht bekannt), sodass eine **Verminderung der kontrazeptiven Wirksamkeit nicht ausgeschlossen** werden kann.

■ Bewertung

[+] *Lamotrigin* ist für die Rezidivprophylaxe depressiver Episoden bei bipolaren Störungen Mittel der ersten Wahl (wie auch *Quetiapin*). *Lamotrigin* ist wahrscheinlich *Lithium* in dieser Indikation überlegen. Wirksam auch bei gemisch-

ten Episoden und Rapid Cycling. Keine Gewichtszunahme. Keine kardialen Risiken.

[–] Besonders bei hohen Anfangsdosen bzw. sehr schneller Aufdosierung Risiko für Hautausschläge. Verminderung der kontrazeptiven Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden.

[R] Blutbild, Leber- und Pankreasenzyme, Kreatinin. Elektrolyte regelmäßig. Vor Behandlungsbeginn über die Frühsymptome der Hautreaktionen (Gesichtsödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) aufklären. Ggf. Schwangerschaftstest.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen. **Cave:** Frühe Manifestationen von Überempfindlichkeitsreaktionen können sich auch ohne Anzeichen eines Hautausschlags durch z. B. Fieber, Lymphadenopathie ankündigen. *Lamotrigin* dann sofort absetzen. **Cave:** Unter Antikonvulsiva scheint das Risiko für das Auftreten von Suizidalität bei depressiven Patienten leicht erhöht zu sein: sorgfältiges Monitoring! **Cave:** Frauen, die einen kontrazeptiven Schutz benötigen, sollten wegen der zu erwartenden komplexen pharmakokinetischen Interaktionen mit Verlust der Suppression der ovariellen Hormonaktivität kein *Lamotrigin* erhalten.

[RS 4] Mehrere prospektive Schwangerschaftsregister legen kein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen nahe. Unter den Antikonvulsiva hat *Lamotrigin* < 300 mg das geringste Risiko. Die Daten sind jedoch zu begrenzt, um spezifisch einen Anstieg des Risikos von oralen Spaltbildungen auszuschließen. Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden. Ist die Einnahme unumgänglich, sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden.

Lavendelöl*

- Anxiolytikum.
- Hinweise auf Beeinflussung der GABA_A-Rezeptoren durch Potenzierung der Response von GABA_A-Rezeptoren auf GABA und auf eine Hemmung des Einstroms von Kalziumionen.
- Die in Lasea vorliegende Wirkstoffbezeichnung ist *Silexan*, das mit den Inhaltsstoffen *Lavandulylacetat* und *Linalylacetat* angereichert ist.

Lasea (Spitzner Arzneimittel)
Tbl. 80 mg (14, 28, 56 Kps.)

■ Indikationen

- *Unruhezustände bei ängstlicher Verstimmung.*
- Die angstlösende Wirkung soll nach 2–6 Wochen eintreten.

■ Dosierung

- 80 mg, 1 × täglich; bei partieller Response ist eine Steigerung auf 160 mg/Tag möglich. Nicht im Liegen einnehmen.

■ Nebenwirkungen

Häufig

Aufstoßen, Übelkeit (meist vorübergehend; durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder Wassertrinken vermindert).

■ Interaktionen: IRis 1

- Erste Studien zeigen keine klinisch relevanten Interaktionen.

■ Bewertung

[+] Möglicherweise neuer Wirkmechanismus. Wenige NW. Bisher keine Interaktionen bekannt. Keine Hinweise auf Abhängigkeitspotenzial.

[–] Die zugelassene Indikation in Deutschland entspricht nicht den üblichen ICD-10-Angstdiagnosen. Klinischer Nutzen aufgrund unzureichender Studienlage nicht bewertbar. *Lavendelöl* ist derzeit im gesetzlichen Krankenversicherungssystem nicht erstattungsfähig. In der Schweiz ist Erstattungsfähigkeit gegeben.

[R] Routinelabor.

[!] **Keine Verordnung** bei Fruktoseintoleranz.

[RS 5] Es fehlen Daten. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Levodopa/Benserazid*

- Medikament zur Behandlung von Bewegungsstörungen.
- Dopaminvorstufe/Aminosäuredecarboxylase-Inhibitor. Substitution des zentralen Dopaminmangels. Die gleichzeitige Verabreichung von *Levodopa* und *Benserazid* verringert die periphere Decarboxylierung.

Restex (Roche)

Tbl. 100 mg Levodopa/28,5 mg Benserazidhydrochlorid, entsprechend 25 mg Benserazid (20, 50, 100 Tbl.)

Restex Retard (Roche)

Kps. 100 mg Levodopa/28,5 mg Benserazidhydrochlorid, entsprechend 25 mg Benserazid (20, 50, 100 Kps.)

■ Indikationen

- *Idiopathisches und infolge dialysepflichtiger Niereninsuffizienz symptomatisches Restless-Legs-Syndrom.*
- *Zugelassen auch zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung; dann höhere Dosierung (andere Präparate).*

■ Dosierung

- Einschlafstörung bei RLS: Beginn mit 1 Tbl. Restex → 2 Tbl. Restex (= 200 mg *L-Dopa*) 1 h vor dem Schlafengehen.
- Einschlafstörung **und** Schlafstörungen im Laufe der Nacht bei RLS: 1 Tbl. Restex zusammen mit 1 Tbl. Restex Retard 1 h vor dem Schlafengehen. Bei fehlender Besserung in der 2. Nachthälfte → weitere Tbl. Restex Retard vor dem Schlafengehen; max. 300 mg *L-Dopa*.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schlafstörungen, die nicht RLS-bedingt sind, Depressionen, Anorexie, Dyskinesie im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö (in der Regel durch Einnahme der Tbl. mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit und langsamere Dosissteigerung zu beherrschen), Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte.

Häufig/gelegentlich Ängstlichkeit, Halluzinationen, Änderung des Geschmacksempfindens, Arrhythmien, hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörung.

Sonstige NW Innere Unruhe, Wahn, zeitliche Desorientierung, Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken, Erhöhung der Lebertransaminasen, Anämie, Thrombozytopenie, Urinverfärbungen. Impulskontrollstörungen (z. B. pathologisches Spielen, Spielsucht), gesteigerte Libido, Hypersexualität, jedoch in geringerem Ausmaß als unter DA-Agonisten.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOH (Risiko einer hypertensiven Krise oder eines zentralen Serotoninsyndroms).
- Die Gabe eines selektiven MAO-A- oder MAO-B-Hemmers ist nicht kontraindiziert. Jedoch darf keine gleichzeitige Gabe erfolgen. *Selegelin* (MAO-B-Hemmung) kann sogar die Wirkung von *L-Dopa* verstärken, ohne gefährliche Interaktionen auszulösen. Allerdings gibt es auch Fallberichte über Intoxikationen.
- Keine Kombination mit *Reserpin*.
- Möglichst keine Kombination mit Sympathomimetika wie *Adrenalin*, *Isoproterenol* oder *Noradrenalin*.
- Vorsicht bei Kombination mit Blutdrucksenkern oder anderen AM mit orthostatischem Potenzial.
- Vorsicht bei Kombination von Antipsychotika mit DA-blockierender Wirkung, da dabei die Wirkung von *L-Dopa* bzw. DA gehemmt wird.
- Eisensulfat und proteinreiche Mahlzeiten können die Resorption von Restex reduzieren.
- *Metoclopramid* erhöht die Geschwindigkeit der *L-Dopa*-Absorption.

■ Bewertung

[+] AM zur wirkungsvollen Behandlung des RLS. Keine QTc-Zeit-Verlängerung. Bei leichten bis mäßigen Funktionsstörungen von Leber und Niere keine Dosisreduktion.

[-] Mögliche Auswirkungen langfristiger Verordnungen noch nicht genügend bekannt. Höheres Risiko für Augmentation als DA-Agonisten. Das Auftreten einer Augmentation ist dosisabhängig (Dosis nicht > 300 mg/Tag).

[R] Routinelabor. EKG bei Risikopatienten.

[!] Vorsicht bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. **Keine Verordnung** bei Psychosen, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Osteomalazie, Cushing-Syndrom, Magen-Darm-Ulzera in der Vorgeschichte, Weitwinkel- und Engwinkelglaukom, Diabetes, schweren Herz-, Nieren-, Leber und Knochenmarkerkrankungen, Patienten < 25 J.

[RS 5] *Levodopa/Benserazid* darf in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Levomepromazin

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum, niederpotent.
- Phenothiazinderivat; schwache Blockade von D₂- und D₃-Rezeptoren und H₁-, α₁- und mACh-Rezeptoren; Blockade von 5-HT₂-Rezeptoren.

Neurocil (Desitin)

Tbl.¹ 25 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Filmtbl. 100 mg (50, 100 Filmtbl.)

Trpf. 40 mg = 40 Trpf. = 1 ml (30, 50, 100 ml Pipettenfl.)

Amp. 25 mg/1 ml (5 Amp.)

¹ Levomepromazin-Generika auch: 10/ 50 mg Tbl.

■ Indikationen

- *Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen.*
- *Akute Erregungszustände bei manischen Episoden.*
- Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und/oder chronischen Schmerzen.

■ Dosierung

Oral

- Stationär: Einschleichend 75–100 mg → 300 mg, max. 600 mg/Tag; empfohlen in 3 Dosen.
- Bei nichtakuter Situation initial 15–30 mg, Erhaltungsdosis 75–150 mg/Tag (3 Einzeldosen).
- Ältere Patienten: niedrigere Dosierung.

[PS] 30–160 ng/ml^(p).

Parenteral i.m./i.v. akut

- **Notfallsituation:** 25–50 mg (ältere Patienten 25 mg) → mehrmalige Wiederholung, max. 150 mg/Tag i.m.
- i.v.-Injektion (verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml) sehr langsam; die i.v.-Injektion bleibt auf Ausnahmefälle beschränkt. Subkutane, paravenöse und intraarterielle Injektionen sind zu vermeiden, da Gewebeschäden bis zum Totalverlust der betreffenden Extremität eintreten können. Wegen der Häufigkeit von Gefäßanomalien in der Ellenbeuge sollten für die i.v.-Injektion Venen außerhalb der Ellenbeuge verwendet werden.
- Bei parenteraler Gabe ist strikte Bettruhe einzuhalten.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Müdigkeit, orthostatische Dysregulation, Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen, Erregungsleitungsstörungen.

Häufig EPS, Frühdyskinesien, Blickkrämpfe, Parkinsonoid, Akathisie, Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, verstopfte Nase, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen.

Gelegentlich Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Unruhe, Benommenheit, Schwindel, depressive Verstimmung, Exazerbation psychotischer Symptome, Verwirrtheit, Spätdyskinesien, Regulationsstörungen der Körpertemperatur, passagere Leberfunktionsstörungen, Abflussstörungen der Galle, Ikterus, Photosensibilität, Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse, Erregung, Lethargie.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, Blutzellschäden, TdP, Thrombosen, Kolitis, Ileus, Gewichtszunahme, Gynäkomastie, Galaktorrhö, Menstruationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen. QTc-Zeit-Verlängerungen bis hin zu tödlichen Herzrhythmusstörungen.

Nach i.m.-Injektion: häufig innerhalb von 10–20 min Blutdrucksenkung, die 4–6 h (gelegentlich bis 12 h) anhalten kann. Nach parenteraler Gabe sowie bei Behandlungsbeginn mit höheren Dosen sollte der Patient wenigstens 5–6 h liegen. Tagesdosen > 150 mg nur unter stationären Bedingungen.

i.m.-Injektionen können schmerzhaft Infiltrationen hinterlassen.

■ Interaktionen: IRis 5

- Keine Kombination mit anticholinergen AM, z. B. Antiparkinsonmitteln, z. B. *Biperiden*, *Diphenhydramin* oder *Doxylamin*.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM und AM, die zu Hypokaliämie führen können.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP2D6-Substraten**, da *Levomepromazin* CYP2D6 hemmt (► **Anhang SUB**).
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Gute initiale Sedierung. Relativ niedriges EPS-Risiko.

[–] Ausgeprägte vegetative, v. a. kardiovaskuläre NW: Zwar zur Sedierung bei psychomotorischen Erregungszuständen gut geeignet, aber Benzodiazepine, *Melperon*, *Pipamperon* und AAP (u. a. *Olanzapin* i.m.) haben ein günstigeres NW-Profil; **daher Einsatz nur in Ausnahmefällen und bei Versagen geeigneter Alternativen**. Für eine Langzeitindikation besteht keine Indikation aufgrund besserer Alternativen.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG. Regelmäßige Blutbild- und Leberenzymkontrollen. Anfallsanamnese. **Cave:** Vor Behandlungsbeginn sollten kardiovaskuläre Störungen ausgeschlossen sein.

[!] Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen, Prostatahypertrophie, Harnverhalt, Glaukom, orthostatischer Dysregulation, schwerer Hypotonie oder Hypertonie. Besondere Vorsicht bei kardialer Vorschädigung (u. a. QTc-Zeit-Verlängerung und TdP-Risiko), organischen Hirnerkrankungen, Parkinson-Erkrankung, prolaktinabhängigen Tumoren. **Keine Verordnung** bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems.

[RS 4] In relativ kleinen Fallzahlen zeigte *Levomepromazin* ein relativ günstiges Risikoprofil. Da das Risiko trotzdem nur schwer einzuschätzen ist, sollte die Verordnung während der Schwangerschaft vermieden werden.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Levomethadon

- Substitutionsmittel.
- Synthetischer Opioidrezeptoragonist. *Levomethadon* ist das L(-)-Enantiomer von *Methadon*.

L-Polamidon Lösung zur Substitution (Sanofi-Aventis Pharma)

Lsg. 5 mg/1 ml (100, 300, 500 ml)

L-Polamidon Tropfen zum Einnehmen, Lösung
(Sanofi-Aventis Pharma)

Lsg. 5 mg/1 ml (20 ml, 5 × 20 ml)

L-Polamidon Injektionslösung 2,5 mg/5 mg
(Sanofi-Aventis Pharma)

Lsg. 2,5 mg/1 ml (10 × 1 ml; 5 × 2 ml)

BtM-pflichtig.

■ Indikationen

- *Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit.* Diese erfolgt nach den gleichen Regeln wie für *Methadon*.
- Eine **Take-home-Vergabe** muss durch den Arzt verordnet werden. In diesen Fällen muss die Lösung zur Vermeidung eines i.v.-Missbrauchs mit einer viskositätserhöhenden Lösung vermischt, in Tagesdosen portioniert und kindersicher verpackt verordnet werden.

Das Risiko des Abbruchs einer erfolgreichen Substitutionsbehandlung mit möglichem Rückfall in einen i.v.-Drogenkonsum ist gegenüber den Risiken des Fortführens der Substitutionsbehandlung abzuwägen.

■ Dosierung

- Die zur **Substitutionsbehandlung** erforderliche Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymp-

tomen. Ziel ist eine vollständige Reduktion der Opioid-entzugssymptome und des Opioidverlangens.

- Zur Vermeidung von Überdosierungen werden am **1. Tag** morgens 10–20 mg *Levomethadon* (entspricht 2–4 ml Lösung) verabreicht. Bei Bedarf können am Abend des 1. Tages oder 10–12 h nach der ersten Gabe zusätzlich 5–25 mg *Levomethadon* (entsprechend 2–5 ml Lösung zusätzlich) gegeben werden. Am Folgetag wird die Gesamtdosis des Vortags als Einmalgabe morgens verabreicht. Bei weiter bestehenden Entzugszeichen kann die L-Polamidon-Dosis täglich um 5–10 mg (1–2 ml Lösung) bis zum Sistieren der Entzugssymptome gesteigert werden.
- Die Erhaltungsdosis wird nach 1–6 Tagen erreicht. Sie kann bis zu 60 mg L-Polamidon (12 ml Lösung) – in Einzelfällen auch mehr – betragen. Dosis > 60 mg/Tag nur bei sicherem Ausschluss eines gefährdenden Beikonsums.

[PS] 150–360 ng/ml^(p) 12 h nach der letzten Einnahme bei einer Tagesdosis von 60 mg.

Umstellung

- In Deutschland ist die Umstellung von *D,L-Methadon* (*Methadonrazemat*) auf *Levomethadon* (L-Polamidon) in der Regel unkompliziert.
- Die L-Polamidon-Lösung besitzt die halbe Wirkstoffkonzentration (5 mg/ml) im Vergleich zu den standardisierten Apothekenrezepturen von *Methadonrazemat* (10 mg/ml), sodass im Regelfall gleiche Volumina verabreicht werden müssen (Beispiel: 8 ml einer 10-mg/ml-*Methadonrazemat*-Lösung sind wirkungsgleich zu 8 ml einer 5-mg/ml-L-Polamidon-Lösung).

❗ **Überdosierungen bei niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisaufenthalt), Beikonsum von Alkohol, BZD, Schlafmitteln, Narkosemitteln, Phenothiazinen oder TZA. In diesen Fällen sollte die initiale Dosis 15 mg (entsprechend 3 ml Lösung) nicht überschreiten, eine engmaschige Überwachung der Patienten muss gewährleistet sein.**

- Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis **täglich** um jeweils 5–10 mg erhöht werden.
- Nach 1–6 Tagen wird die Gesamttagesdosis einmalig morgens verabreicht. Die Umstellung auf einmalige morgendliche Gaben erfolgt in 5-mg-Schritten.
- Die **Erhaltungsdosis** wird nach 1–6 Tagen erreicht, max. 60 mg. Eine **effektive Substitutionsbehandlung** erfordert eine ausreichende Schwellendosis, in der Regel 30–50 mg/Tag. Eine zu niedrige Dosis fördert den Beikonsum (insbesondere von Heroin) und führt zu vorzeitigem Behandlungsabbruch. In Einzelfällen ist die Gabe auch höherer Dosierungen (> 60 mg/Tag) zulässig, aber nur bei Ausschluss eines Beikonsums.
- Patienten im höheren Lebensalter, in reduziertem Allgemeinzustand oder mit moderaten bis schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen: reduzierte Dosis.

■ **Nebenwirkungen**

Häufig bis gelegentlich Abhängigkeitsentwicklung, zu Beginn der Behandlung bei unzureichender Dosierung Symptome des Opioidentzugs, Kopfschmerzen, Nausea, Schlaflosigkeit, Unruhe, Sedation, Euphorie und Dysphorie, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Schwächeanfälle, Herzklopfen, Bradykardie, Atemdepression, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Sehstörungen, Hautausschläge, Schweißausbrüche, Ödeme, Gallenwegkrämpfe,

Blasenentleerungsstörungen, eingeschränkte Libido und/oder Potenz.

Selten bis sehr selten EEG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen (Synkopen), Verlängerung des QTc-Intervalls mit Gefahr einer Arrhythmie (TdP), Herzstillstand, Atemstillstand, Blutdruckabfall bei Lageveränderung, Einschränkung der Kreislauffunktion, Schock, Sickerblutungen (Hämorrhagie), Flush.

■ **Interaktionen: IRis 5**

- **Cave:** Verstärkung der sedierenden Wirkung von zentral dämpfenden Substanzen (Alkohol, andere Drogen, BZD, TZA, Phenothiazine); es kann zu wechselseitiger Wirkungsverstärkung mit dem Risiko einer letalen Überdosierung kommen.
- Keine Kombination mit MAO-B-Hemmern.
- Keine Behandlung mit Narkotikaagonisten/-antagonisten (Ausnahme: Behandlung einer Überdosierung).
- *Buprenorphin* darf frühestens 24 h nach Absetzen von L-Polamidon-Lösung zur Substitution angewendet werden.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM. Das reine Stereoisomer *Levomethadon* ist kardial weniger kritisch als das razemische *Methadon*.
- Vorsicht bei Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I–III.
- **Erniedrigte Serumkonzentrationen** möglich bei gleichzeitiger Einnahme von: *Carbamazepin*, *Nevirapin*, *Phenobarbital*, *Spirolacton*, *Rifabutin*, *Rifampizin*, *Indinavir*, *Saquinavir*, *Verapamil* durch Induktion von CYP3A4 oder CYP2B6, **Auftreten von Opioidentzugssymptomen möglich.**
- **Erhöhte Serumkonzentrationen** möglich bei gleichzeitiger Einnahme von: Antiarrhythmika, *Cimetidin*,

Clarithromycin, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Itraconazol, Ketoconazol oder anderen **Inhibitoren** von **CYP3A4** oder **CYP2C19** (► **Anhang INT**) oder von Kontrazeptiva oder Proteaseinhibitoren.

- Vor einer Kombinationstherapie wird die Anwendung von *www.psiac.de* empfohlen.

■ **Bewertung**

[+] Sinnvolle Alternative zur Durchführung einer Substitutionsbehandlung mit *Methadon* insbesondere bei nichtvorhandener Erfahrung mit der Herstellung generischer *Methadon*-Substitutionslösungen.

[-] Auch bei therapeutischer Dosis sind Todesfälle vorgekommen (Ursache: wahrscheinlich QTc-Zeit-Verlängerung, Atemdepression). Hohes Interaktionsrisiko. Herabgesetztes Reaktionsvermögen schließt die aktive Teilnahme am Straßenverkehr aus. Das genotoxische und kanzerogene Potenzial von *Levomethadon* ist noch nicht ausreichend beurteilbar.

[R] **Kardiologische Diagnostik vor Beginn der Behandlung und EKG-Kontrollen.**

[!] Vorsicht bei Suizidalität, erhöhtem intrakraniellern Druck, Hypotension und Hypovolämie, moderater bis schwerer Beeinträchtigung des Atemzentrums, Erkrankungen der Atemorgane, Pankreatitis, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Gallenwegerkrankungen, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Hypothyreoidismus, Phäochromozytom, **verlängerter QTc-Zeit**, Bradykardie, Hypokaliämie. Bei Lebererkrankungen, ggf. niedrigere Einstiegsdosis und langsamere Titration; Dosisreduktion auch bei eingeschränkter Nierenfunktion; nicht dialysierbar.

[RS 4] Eine erhöhte Rate kongenitaler Anomalien oder eine erhöhte Rate von Geburtskomplikationen ist bei Kindern *Levomethadon*-substituierter Mütter nicht beschrieben. Allerdings besaßen die Kinder substituierter Mütter ein geringeres Geburtsgewicht und einen geringeren Kopfumfang im Vergleich zu nicht drogenexponierten Müttern. Es gibt auch Berichte u. a. über plötzlichen Kindstod und Entwicklungsschwierigkeiten bei Kindern *Levomethadon*-substituierter Frauen. Es bleibt unklar, inwiefern diese Veränderungen sich kausal auf die Substitutionsmedikation oder die Opioidabhängigkeit zurückführen lassen. Verordnung nur unter strenger Indikation, falls der Einsatz von Entwöhnungsmitteln weniger gefährdend als ein fortlaufender Konsum illegaler Drogen gesehen wird. Als eine Alternative ist ► *Buprenorphin* zu erwägen.

Lithiumsalze

- Medikament zur Behandlung bipolarer Störungen, Stimmungsstabilisierer.

Lithiumaspartat

Lithium-Aspartat (Köhler-Pharma)

Tbl. (100 Tbl.) Menge des Salzes pro Tbl. 500 mg, Lithiumgehalt pro Tbl. 3,2 mmol

Lithiumcarbonat

Hypnorex retard (Sanofi-Aventis)

Tbl. (50, 100 Tbl.) Menge des Salzes pro Tbl. 400 mg, Lithiumgehalt pro Tbl. 10,8 mmol

Lithium Apogepha (Apogepha)

Tbl. (50, 100 Tbl.) Menge des Salzes pro Tbl. 295 mg, Lithiumgehalt pro Tbl. 8 mmol

Quilonum retard (GlaxoSmithKline)

Tbl. (50, 100 Tbl.) Menge des Salzes pro Tbl. 450 mg,
Lithiumgehalt pro Tbl. 12,2 mmol

Lithiumsulfat**Lithiofor** (Vifor Pharma)

Retardtbl. (50, 100 Tbl.) Menge des Salzes pro Tbl. 660 mg,
Lithiumgehalt pro Tbl. 12 mmol

■ Indikationen

- Akutbehandlung manischer Syndrome.
- Behandlung bestimmter akuter Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva, bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva.
- Rezidivprophylaxe bipolarer affektiver Störung (auch im Rahmen schizoaffektiver Psychosen) und Episoden einer Major Depression.
- Lithium-Augmentation bei therapieresistenter Depression.
- Anfallsweise auftretender oder chronischer Cluster-Kopfschmerz (Bing-Horton-Syndrom).

Bisher wurde mehrheitlich *Lithium* zur Ersttherapie des gesamten Spektrums der bipolaren Störung bei allen Schweregraden der Manie und der Depression (bei der Depression zumeist *off label*), inkl. der Rezidivprophylaxe, verordnet. *Lithium* wird jetzt immer häufiger von *Quetiapin* und *Lamotrigin* für diese Indikationen abgelöst. Beim Überwiegen von manischen Syndromen ist *Aripiprazol* besonders indiziert.

■ Dosierung

- Tabletteneinnahme richtet sich nach der *Lithium*-Plasmakonzentration. Steady-State-Bedingungen nach einer Woche.

- Verdopplung der Dosis führt zur Verdopplung der *Lithium*-Konzentration im Plasma.
- Bei rascher Aufdosierung *Lithium*-Konzentration alle 2–3 Tage messen.

■ ■ Dosierungsbeginn zur Phasenprophylaxe

Dosisanpassung, dann entsprechend *Lithium*-Plasmakonzentration (s. unten).

- *Lithiumaspartat* (Lithium-Aspartat): Beginn $2-3 \times 3$ Tbl./Tag, danach $2-3 \times 6-12$ Tbl./Tag.
- *Lithiumcarbonat* (Hypnorex retard): Beginn 2×1 , bei älteren Patienten $2 \times \frac{1}{2}$ Tbl./Tag.
- *Lithiumcarbonat* (Quilonum retard): Beginn 1,5 Tbl. (morgens $\frac{1}{2}$, abends 1 Tbl.), bei älteren Patienten $2 \times \frac{1}{2}$ Tbl./Tag.
- *Lithiumsulfat* (Lithiofor): Beginn: $\frac{1}{2}$ Tbl., ab 3. Tag: $2 \times \frac{1}{2}$ Tbl., ab 5. Tag: $1\frac{1}{2}$ Tbl./Tag, verteilt auf 2 Einnahmen; danach 2×1 Tbl./Tag.

■ ■ Blutentnahmen für *Lithium*

Pünktlich $12 \pm 0,5$ h nach letzter Tabletteneinnahme, **vor** Einnahme der Medikamente.

Zur genauen Messung des Talspiegels ist es empfehlenswert, eine Mehrfachgabe mit möglichst gleichen Dosisanteilen zu verordnen. 12 h nach der abendlichen Gabe wird dann am Morgen der *Lithium*-Talspiegel gemessen (s. auch www.kompendium-news.de vom 5.7.2018).

■ ■ *Lithium*-Plasmakonzentrationen

- Plasmakonzentration für **antimanische** Wirkung: 0,9–1,2 mmol/l, auch im höheren Lebensalter. 1,5 mmol/l dürfen nicht überschritten werden. Schnelle Aufdosierung wird in der Regel von manischen Patienten gut toleriert.

- Wenn die manische Phase abgeklungen ist, sollte die Plasmakonzentration innerhalb von 1–2 Wochen auf 0,5–0,8 mmol/l gesenkt werden.
- Bei Wiederauftreten einer manischen Episode auf eine Plasmakonzentration zwischen 0,6 und 1,0 mmol/l einstellen.
- Plasmakonzentration für **rezidivprophylaktische** Wirkung und bei bipolaren depressiven Episoden: 0,5–0,8 mmol/l. Die Konzentration von 0,5 mmol/l sollte möglichst nicht unterschritten werden.
- Bei unzureichendem Ansprechen individuelle Erhöhung auch längerfristig möglich.
- Bei älteren Patienten können niedrigere Dosen bzw. Plasmakonzentrationen notwendig sein, wenn eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber neurotoxischen Wirkungen bekannt ist.
- Plasmakonzentration für **Lithium-Augmentation**: Anzustreben sind 0,4–0,8 mmol/l, im höheren Lebensalter sind evtl. 0,4 mmol/l ausreichend. Mindestens 3-wöchige Durchführung einer Plasmakonzentrationsmessung zur sicheren Effizienzbeurteilung empfehlenswert.

■ Nebenwirkungen

Zahlreiche Patienten nehmen langfristig Lithiumsalze ohne unerwünschte Wirkungen ein. Relativ häufig treten jedoch zu Beginn einer *Lithium*-Behandlung NW auf, die später wieder spontan verschwinden. Initiale NW sollten nicht zu einem Behandlungsabbruch führen, deshalb ist die vorherige Aufklärung des Patienten von besonderer Bedeutung. Häufigste Gründe für das Absetzen der Lithiumsalze durch den Patienten sind subjektiv erlebte **kognitive Störungen**, **Gewichtszunahme**, **Tremor** und **Polyurie**.

Bei **Tremor** sollte, falls der Patient nicht schon primär darauf eingestellt wurde, zunächst auf ein Retardpräparat

umgestellt werden; zur Koffeinkarenz sollte angehalten werden. Ein zentralgängiger β -Rezeptorenblocker (z. B. *Propranolol*) kann versucht werden. Ggf. muss die *Lithium*-Dosis reduziert werden.

Bei Kombination mit Antipsychotika oder Antidepressiva wurde über das Auftreten von **malignen neuroleptischen Syndromen, Delirien** bzw. von **zentralen Serotoninsyndromen** berichtet. Die kausale Rolle von *Lithium* im Rahmen dieser Kombinationstherapien ist jedoch unklar.

Einzelfallbeschreibungen eines Brugada-Syndroms (plötzliche Bewusstlosigkeit, Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen), das bei Disposition unter *Lithium*-Therapie „demaskiert“ wird.

Eine **Elektrokonvulsionstherapie (EKT)** ist unter *Lithium*-Therapie möglich, ein erhöhtes NW-Risiko ist jedoch zu beachten (verstärkte Gedächtnisstörungen). Wenn *Lithium* unter EKT weitergegeben wird, sollte auf zusätzliche Psychopharmaka verzichtet werden.

Detaillierte Auflistung der NW mit Therapie im *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 12. Auflage, Kap. 2.

Lithium-Intoxikation

- Bei *Lithium*-Konzentrationen $> 1,2$ mmol/l, v. a. $> 1,5$ mmol/l, kann es zu Intoxikationen kommen. Im Einzelfall erste Symptome schon bei therapeutischen *Lithium*-Konzentrationen.
- **Ursachen:** Überdosierung (akzidentell oder suizidal), Kalium- oder Kochsalzmangel (z. B. natriumarme Diät, Diuretika, starkes Schwitzen, Diarrhö, sonstige Flüssigkeitsverluste), Nierenfunktionsstörungen mit Elektrolytverschiebungen, Verminderung der renalen *Lithium*-Clearance durch nicht-steroidale Antiphlogistika oder ACE-Hemmer.
- **Symptome:** Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, grobschlägiger Händetremor, Abgeschlagenheit, psychomotorische Verlangsamung, Vigilanzminderung, Schwindel, Dysarthrie, Ataxie. Später: Rigor, Hyperreflexie, Faszikulationen, zerebrale

Krampfanfälle, Schock, Bewusstseinstörung bis zum Koma, Herz-Kreislauf-Stillstand.

- Eine *Lithium*-Intoxikation ist eine Notfallsituation. Die Plasmakonzentration muss dann unabhängig vom Steady State engmaschig (im Einzelfall alle 6 h) kontrolliert werden, um zu prüfen, dass die Konzentration rasch absinkt und keine Dauerschäden resultieren. Bei hohen toxischen Spiegel kann eine Hämodialyse indiziert sein (bei 2–3 mmol/l abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, bei *Lithium*-Spiegeln > 3 mmol/l regelhaft). Eine Steigerung der *Lithium*-Clearance durch forcierte Diurese ist nicht sicher nachgewiesen.

■ Interaktionen: IRis 5

- Bei Kombination mit Diuretika steigt der Wirkspiegel von *Lithium* an wegen verminderter Clearance, Gefahr von Neurotoxizität.
- Bei Kombination mit Antipsychotika oder Antidepressiva wurde über das Auftreten von malignen neuroleptischen Syndromen, Delirien bzw. von Serotoninsyndromen berichtet. Die kausale Rolle von *Lithium* im Rahmen dieser Kombinationstherapien ist jedoch unklar. Die Polyurie kann unter gleichzeitiger Gabe von SRI verstärkt werden: ggf. Wahl eines Antidepressivums mit anderem Wirkmechanismus.
- Vermehrte NW von *Lithium* und/oder *Carbamazepin* bis hin zur Neurotoxizität möglich, ggf. auch bei therapeutischen Plasmakonzentrationen.
- Spiegelmessungen dringend empfohlen bei Kombination mit: ACE-Hemmern, *Acetazolamid*, Antibiotika (*Ampicillin*, Tetracykline, Aminoglykoside, *Metronidazol*), nichtsteroidalen Antiphlogistika (insbesondere Cox-2-Hemmer), *Clonidin*, *Kaliumiodid*, Kalziumantagonisten, *Ketamin*, *Methyldopa*, Methylxanthinen (*Theophyllin*, *Koffein*), Muskelrelaxanzien (*Pancuronium*, *Suxamethonium*), *Natriumbicarbonat*, Sartanen, Sympathikomimetika, Thyreostatika.

- *Lithium* entfaltet relativ geringe kardiale Risiken. Repolarisationsveränderungen im EKG möglich. Es besteht das Risiko der konzentrationsabhängigen QTc-Zeit-Veränderung, insbesondere in der Eindosierungsphase.
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Gutes Ansprechen bei euphorischer Manie. Bei wenigen Vorphasen ist *Lithium* gegenüber *Valproat* zur Phasenprophylaxe zu bevorzugen. *Lithium* hat sich zur Augmentation bei der therapieresistenten Depression bewährt und ist eine Option (nach Antidepressiva) im Rahmen der Rezidivprophylaxe einer rezidivierenden unipolaren Depression. *Lithium* hat einen suizidpräventiven Effekt – nicht nur bei bipolaren Störungen.

[–] Umfangreiche Routineuntersuchungen nötig. Zahlreiche Interaktionen. Therapeutische und toxische Wirkung liegen eng beieinander. Zur Phasenprophylaxe depressiver Episoden relativ gering wirksam. Bei Rapid Cycling und gemischten Phasen ist *Lithium* wahrscheinlich nicht wirksam. *Lithium* ist schlechter verträglich als *Valproat*. *Lithium* ist *Carbamazepin* unterlegen bei rein schizodepressiven Verläufen und bei im Vordergrund stehender psychotischer Symptomatik. Nach langjähriger Therapie besteht nach Absetzen ein erhöhtes Rezidivrisiko, ein Ansprechen bei Wiederansetzen von *Lithium* ist nicht gesichert. Nach langjähriger Behandlung sind Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen möglich, höhere *Lithium*-Konzentrationen sind wahrscheinlich mit schlechterem Outcome verbunden.

[R] Routinelabor. Regelmäßig Schilddrüsen- und Nierenfunktion (mit eGFR), Parathormon, EKG. EEG optional.

Elektrolyte mit Kalzium. Gewicht, Halsumfang. *Lithium*-Plasmakonzentration.

[!] Bei Narkosen oder Operationen *Lithium* 2–3 Tage vorher absetzen. Vorsicht bei Krankheiten, die zu Nierenfunktionsstörungen führen können, z. B. Hypertonie, Gicht, Arteriosklerose, stark reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand, zerebraler Krampfbereitschaft, Parkinson-Erkrankung, Myasthenia gravis, Hypothyreose, Psoriasis vulgaris. **Cave:** Nach plötzlichem Absetzen treten manische Syndrome wahrscheinlich häufiger auf als im naturalistischen Verlauf, daher *Lithium* über Monate ausschleichen. **Keine Verordnung** bei schweren Nierenfunktionsstörungen (z. B. Glomerulonephritis, Pyelonephritis), schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Störungen des Natriumhaushalts, M. Addison.

[RS 5] Von einer Verordnung während des 1. Trimenons wird dringend abgeraten. Entsprechend neuer Studien muss aber bei hoher Rezidivgefahr einer bipolaren Störung die *Lithium*-Therapie nicht in jedem Fall beendet werden. Bei geplanter Schwangerschaft ist eine Latenz von 2 Wochen zwischen Absetzen von *Lithium* und Konzeption nötig. Auch die Verordnung nach dem 1. Trimenon sollte, wenn möglich, vermieden werden (detaillierte Empfehlungen im *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 12. Auflage, Kap. 14, Box 2).

Lorazepam

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 12–16 h.

Tavor (Pfizer)

Tbl. 0,5/ 1/ 2,5 mg (10, 20, 50 Tbl.)

Tbl. 2 mg (10, 20, 50 Tbl.) (**Tavor Tabs**)Plättchen 1/ 2,5 mg (50 Plättchen) (**Tavor Expidet**)

Amp. 2 mg/1 ml (10, 50 Amp.)

■ Indikationen

- *Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen.*
- *Adjuvante kurzfristige Behandlung schwerer Angst- und Erregungszustände bei Psychosen und Depressionen, wenn mit der primären Behandlung mit Antipsychotika und/oder Antidepressiva solche Symptome nicht oder noch nicht ausreichend kontrolliert werden konnten (vorzugsweise i.v.).*
- Für psychiatrische Notfälle: Tavor i.v. oder i.m.
- Lorazepam hat eine stupor- und mutismuslösende Wirkung.
- Behandlung des Status epilepticus.
- Basissedierung vor und während operativer und diagnostischer Eingriffe, um Angst und Spannung zu vermindern (vorzugsweise i.v.).

■ Dosierung**Oral**

- **Angstzustände:** Ambulant 0,25–5 mg in 2–4 Einzeldosen; stationär max. 7,5 mg/Tag. Im Vergleich zu Diazepam wird etwa $\frac{1}{4}$ der Dosis für die gleiche Wirkung benötigt.
- **Medikamentös induzierte extrapyramidalmotorische Störungen:** 1,0–5 mg/Tag.

- Bei hartnäckigen Schlafstörungen Tagesdosis $\frac{1}{2}$ h vor dem Schlafengehen.
- Ältere Patienten: mit 0,25–0,5 mg/Tag beginnen.
- Für Patienten, die unzureichend schlucken können, liegen mit **Tavor Expidet** lyophilisierte Plättchen vor, die sich in wenigen Sekunden auf der Zunge lösen. Die Sofortlöslichkeit von Tavor Expidet verhindert ein Zurückhalten im Mund. Tavor Expidet wird nicht schneller resorbiert als herkömmliche Tavor-Tabletten!

[PS] Nach einer Einzeldosis von 1 mg: 10–15 ng/ml (bei 3 mg: 17–44 ng/ml)^(p).

Parenteral

- **Psychiatrische Notfälle:** Initial 2–2,5 mg i.v.- oder i.m. (wegen möglicher Atemdepression langsame i.v.-Applikation, Injektionsgeschwindigkeit für i.v.-Verabreichung nicht > 2 mg *Lorazepam* pro Minute). Aufdosierung → 10 mg/Tag. Gleiche Dosis kann auch p.o. gegeben werden.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Sedierung, Müdigkeit, Benommenheit.

Häufig Muskelschwäche, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltagssicherheit, Ataxie, Schwindel, Verwirrtheit.

Sonstige NW Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf.

Hang-over-Effekte, Angioödeme, SIADH, Hyponatriämie, Hypotonie, Hypothermie, Übelkeit, Obstipation, Libidominderung und Einzelfälle von Blutbildungsstörungen.

■ Interaktionen: IRis 2

- Bei Kombination mit *Clozapin* kann es zu ausgeprägter Dämpfung, übermäßigem Speichelfluss und Störungen der Bewegungskoordination kommen → reduzierte *Lorazepam*-Dosis einsetzen.
- *Theophyllin* oder *Aminophyllin* können die Wirkung von *Lorazepam* abschwächen.
- Kombination mit *Valproat* kann durch Hemmung der Glukuronidierung zu verminderter Clearance und erhöhten Plasmakonzentrationen von *Lorazepam* führen → *Lorazepam*-Dosis reduzieren.
- *Probenecid* vermindert die Clearance von *Lorazepam*; deutlich verstärkte *Lorazepam*-Wirkung bis zu toxischen Erscheinungen → reduzierte *Lorazepam*-Dosis einsetzen.

■ Bewertung

[+] Sehr schnelle und intensive anxiolytische Wirkung. In der Notfallsituation unverzichtbar, auch nach Myokardinfarkt. Stupor- und mutismuslösende Wirkung. Sehr gut zur adjuvanten Therapie bei Psychosen und bipolaren Störungen geeignet.

[-] **Abhängigkeitsrisiko** (eine stärkere Abhängigkeitsentwicklung als bei anderen BZD wird diskutiert, ist aber nicht gesichert). Sedierung (meistens erwünscht). Relativ viele NW. **Cave:** zur Vermeidung von Atemdepression sehr langsame i.v.-Injektion.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung, BB (bei langfristiger Therapie). Auf Interaktionen hinweisen.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen: Dosisanpassung, Atemwegserkrankungen. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Von einer Verordnung im 1. Trimenon wird abgeraten; dies gilt grundsätzlich für eine längerfristige Therapie. Die Verordnung nach dem 1. Trimenon sollte vermieden werden. Ein vorübergehender Einsatz wird in der Regel in Ausnahmeständen akzeptiert.

Lormetazepam

- Hypnotikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 8–14 h.

Noctamid (Bayer Schering Pharma)

Tbl.¹ 1/ 2 mg (10, 20 Tbl.)

¹ Lormetazepam-Generika auch: 0,5 mg

- **Indikationen**
 - Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen; nur bei schwerwiegenden Schlafstörungen.
- **Dosierung**
 - 0,5 mg → 1 mg; max. 2 mg.
 - Ältere Patienten: 0,5 mg.

[PS] 2 h nach Einnahme von 1 mg: 4–8 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Kopfschmerzen, Quincke-Ödem, Angstzustände, verminderte Libido, Schwindel, Benommenheit, Sedierung, Schläfrigkeit, Amnesie, beeinträchtigt Sehvermögen, Sprachstörungen, Dysgeusie, Bradyphrenie, Tachykardie, gastrointestinale Beschwerden, Pruritus, Miktionsstörungen, Asthenie, Schweißausbrüche.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten) bekannt. Sturzgefahr.

Unter BZD sind paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen auf.

■ Interaktionen: IRis 2

- Vorsicht bei Kombination mit Narkoanalgetika, Muskelrelaxanzien und AM, die die Atemfunktion beeinflussen können.

■ Bewertung

[+] Kaum Kumulationsneigung. Aufgrund der HWZ für Durchschlafstörungen geeignet.

[–] **Abhängigkeitsrisiko.** *Lormetazepam* sollte nicht bei Einschlafstörungen (dafür eher *Zaleplon*, *Zolpidem*, *Zopiclon*) verordnet werden. Hang-over-Effekte bei höherer Dosierung verstärkt möglich.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Ataxie. Langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz) möglichst vermeiden. **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, Schlafapnoe-Syndrom, schwerer Ateminsuffizienz.

[RS 4] In der überwiegenden Zahl von neuen Studien konnten Fehlbildungen, die anfänglich gefunden wurden, nicht bestätigt werden. Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte dennoch vermieden werden.

Loxapin

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum – Dibenzoxazepin.
- Blockade von D₂- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren (hochaffin); anticholinerge, antihistaminische und adrenolytische Wirkung.

Adasuve (Trommsdorff)

Einzeldosiertes Pulver (9,1 mg *Loxapin*) zur Inhalation mit Inhalator (1 Beutel).

■ Indikationen

- *Schnelle Kontrolle von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung.*

■ Dosierung

- Anfangsdosis 9,1 mg (1 Inhalation). Falls erforderlich, nach 2 h eine zweite Dosis (Inhalation 9,1 mg); max. 2 Inhalationen/Tag.

- Wenn die Dosis von 9,1 mg nicht vertragen wurde oder wenn der Arzt eine niedrigere Dosis für angemessener hält: Dosis von 4,5 mg (in Österreich verfügbar).

[PS] Nach 1 min: im Median 312 ng/ml^(p), bei hoher inter-individueller Streuung.

Art der Anwendung von Adasuve

Das AM (Inhalator mit sichtbarer Lasche) ist in einem versiegelten Beutel verpackt und muss bis unmittelbar vor seiner Anwendung in dem Beutel bleiben. Es wird erst aus dem Beutel genommen, wenn es benötigt wird. Sobald die Lasche entfernt ist, leuchtet ein grünes Licht auf, mit dem angezeigt wird, dass das AM zur Anwendung bereit ist (es muss dann innerhalb von 15 min nach dem Herausziehen der Lasche angewendet werden). Das AM wird vom Patienten über das integrierte Mundstück mit einem gleichmäßigen tiefen Atemzug eingeatmet. Nach Abschluss der Inhalation nimmt der Patient das Mundstück aus dem Mund und hält kurz den Atem an. Wenn das grüne Licht erlischt, wurde das AM abgegeben. Die Außenseite des Gehäuses kann sich während der Anwendung erwärmen (normaler Vorgang).

■ **Nebenwirkungen**

Sehr häufig Sedierung/Somnolenz, Geschmacksstörung.

Häufig Schwindel, Rachenreizung, Mundtrockenheit, Müdigkeit.

Gelegentlich Dystonie, Dyskinesie, okulogyre Krisen, Tremor, Akathisie/Unruhe, Hypotonie, Bronchospasmus (einschließlich Atemnot), QTc-Zeit-Verlängerungen sind möglich.

In Kurzzeitstudien (über 24 h) ohne Atemwegserkrankungen traten Bronchospasmen (einschließlich Keuchen, Atemnot, Husten) gelegentlich auf. Allerdings wurden an Probanden mit persistierendem Asthma oder COPD Bron-

chospasmen sehr häufig als NW berichtet. Die meisten dieser Ereignisse traten innerhalb von 25 min nach Anwendung einer Dosis auf und konnten durch Inhalation eines Bronchodilatators abgeschwächt werden. Bei langfristiger oraler Anwendung von *Loxapin* erfasste NW: Sedierung, Schläfrigkeit, EPS, kardiovaskuläre und anticholinerge Effekte.

■ Interaktionen: IRis 3

- Bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden AM verstärkte Sedierung und Atemdepression möglich. Wenn zusätzlich zu *Loxapin* eine Behandlung mit einem BZD für notwendig erachtet wird, muss der Patient auf übermäßige Sedierung und orthostatische Hypotonie überwacht werden.
- Vorsicht vor Kombination mit AM, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Phenothiazine, Butyrophe none, *Clozapin*, TZA, [SSRI], *Tramadol*, *Mefloquin*).
- Vorsicht bei Kombination mit *Carbamazepin*, Anstieg der Konzentration des toxischen Metaboliten *Carbamazepinepoxid*.
- Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können, nur unter sorgfältiger Kontrolle.

■ Bewertung

[+] Erstes inhalativ zu verabreichendes Antipsychotikum mit raschem und schnellem sedierendem Wirkungseintritt (< 10 min). Berichte zu Wirksamkeit und NW müssen aber noch weiter beobachtet werden.

[–] Risiko von Bronchospasmen. Das medizinische Fachpersonal muss die Sicherheitsvorkehrungen kennen. **Einsatz nur in Ausnahmefällen** und bei Versagen geeigneter Alternativen zu empfehlen.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG. Regelmäßige Blutbild- und Leberenzymkontrollen. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenerkrankungen, Prostatahypertrophie, Harnverhalt, Glaukom, orthostatischer Dysregulation. **Cave** bei Patienten mit organischen Hirnerkrankungen, Parkinson-Erkrankung, prolaktinabhängigen Tumoren. **Keine Verordnung** bei akuten respiratorischen Zeichen/Symptomen (z. B. Keuchen) oder aktiven Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD]), kardialer Vorschädigung (es fehlen Daten).

[RS 5] Aufgrund fehlender Daten wird von einer Verordnung abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QT_c < 480$ ms); große Vorsicht bei QT_c -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Lurasidon

- Atypisches Antipsychotikum.
- Antagonist mit hoher Affinität zu D_2 -Rezeptoren und $5-HT_{2A}$ - sowie $5-HT_7$ -Rezeptoren und mittlerer Affinität zu adrenergen α_{2C} -Rezeptoren. Partialagonistische Aktivität an $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren, schwacher Antagonismus an α_{2A} -Rezeptoren. Kaum Affinität zu H_1 - und mACh-Rezeptoren. Benzoisothiazol.

Latuda (Takeda Pharma)

Tbl. 18,5/ 37/ 74 mg (28, 56 Tbl.)^{1, 2}

¹ Gilt auch für A. ² In CH 40/ 80/ 120 mg verfügbar.

■ Indikationen

■ *Schizophrenie.*

■ Dosierung

- Initial 37 mg bzw. 40 mg (einmal täglich) → Erhöhung 1 × 80 mg/Tag, max. Tagesdosis 148 mg bzw. 160 mg/Tag.
- Keine initiale Dosistitration erforderlich. Einnahme mit einer Mahlzeit (mindestens 350 kcal). Bis zur Maximaldosis als Einmalgabe möglich.
- Bei älteren Patienten keine Dosisanpassung nötig. Die Dosis sollte bei mäßiger und schwerer Nieren- bzw. Leberfunktionsstörung 40 mg/Tag nicht übersteigen.

[PS] 15–40 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Akathisie, Somnolenz.

Häufig Gewichtszunahme, Insomnie, Agitiertheit, Angstzustände, Ruhelosigkeit, Parkinsonoid, Dystonien, Dyskinesien, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Hypersalivation, trockener Mund, Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden, Rigidity der Skelettmuskulatur, CK-Erhöhung, Kreatinin-Erhöhung, Müdigkeit.

Gelegentlich Nasopharyngitis, Appetitlosigkeit, erhöhter Serumglukosespiegel, Albträume, Katatonie, Lethargie, Dysarthrie, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Leberwerterhöhung,

Hyperhidrosis, Gelenksteife, Myalgie, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, Prolaktinerhöhung, Gangstörung.

Selten oder unklare Häufigkeit Leukopenie, Neutropenie, suizidales Verhalten, malignes neuroleptisches Syndrom, Krampfanfälle, Angioödem, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Vergrößerung der Brustdrüse, Brustschmerzen, Galaktorrhö, Amenorrhö, Dysmenorrhö, erektile Dysfunktion, plötzlicher Tod.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. *Ketoconazol*) (► Anhang INT) oder CYP3A4-Induktoren (z. B. *Rifampicin*) (► Anhang INT). Bei Kombination mit *Diltiazem* Dosis nicht > 80 mg.
- Auf Grapefruitsaft (CYP3A4-Inhibition) sollte während der Behandlung mit *Lurasidon* verzichtet werden.

■ Bewertung

[+] Nichttrizyklisches AAP; Berichte zu Wirksamkeit und NW müssen noch weiter sorgfältig beobachtet werden. Allerdings wurde ein Zusatznutzen durch den G-BA nicht anerkannt; in A und CH ist *Lurasidon* erhältlich. Einmalgabe (mit einer Mahlzeit) und fehlende Notwendigkeit für Dositration. Kaum Sedierung.

[–] Für AAP relativ hohes EPS-Risiko (v. a. Akathisie). Wirksamkeit bei schizophrenen Störungen etwa auf dem Niveau von *Asenapin* und *Ziprasidon*, d. h. unterhalb der Wirksamkeit von *Clozapin*, *Amisulprid*, *Olanzapin* und *Risperidon*. Prolaktinanstieg möglich. Metabolische Komponenten müssen beobachtet werden.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette, Gewicht, RR, EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Suizidalität, Prädisposition zu orthostatischen Regulationsstörungen, Hyperglykämie. **Keine Verordnung** bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen (► Dosierung), kardialer Vorschädigung, schweren organischen Hirnerkrankungen, prolaktinabhängigen Tumoren.

[RS 5] Aufgrund fehlender Daten wird von einer Verordnung abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); Vorsicht bei QTc -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Maprotilin

- Antidepressivum (tetrazyklische Struktur).
- Relativ selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmung; antihistaminerge Wirkkomponente und α_1 -Antagonismus. Anticholinerge Wirkung geringer als bei TZA.

Ludiomil (Riemser)

Tbl. 25/ 50/ 75 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen.*

■ Dosierung

- Beginn mit 3×25 mg oder 1×75 mg abends → $1-2 \times 75$ mg (oder 3×50 mg) → max. 150 mg, stationär bis 225 mg/Tag.
- Langsames Absetzen.
- Bei leichten bis mittelgradigen Leber-/Nierenfunktionsstörungen Dosisanpassung.

[PS] 75–130 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Müdigkeit, Schläfrigkeit, Unruhe, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Myoklonien, Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodationsstörungen, Miktionsstörungen.

Häufig Schlafstörungen, Albträume, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Angst, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Sinustachykardie, Palpitationen, EKG-Veränderungen (T- und ST-Veränderungen), Synkopen, orthostatische Hypotonie, Dysarthrie, Muskelschwäche, Parästhesien, Hitzewallungen, Schwitzen, allergische Hauterscheinungen (Exanthem, Urtikaria), Photosensibilität, Petechien, sexuelle Funktionsstörungen.

Gelegentlich Dosisabhängige zerebrale Krampfanfälle, Verwirrheitszustände, Delir, Akathisie, Ataxie, Fieber, Diarrhö, Arrhythmien, Blutdruckerhöhung, Erregungsleitungsstörungen, Ödeme, Glaukomanfälle, erhöhte Leberfunktionswerte.

Sonstige NW Sehr selten dermale Vaskulitis, Erythema multiforme, Haarausfall, Purpura; Hyperprolaktinämie, Gynäkomastie, Galaktorrhö, Blutbildveränderungen, Hepati-

tis/Ikterus. Verlängerung der QTc-Zeit mit TdP möglich. Sehr selten Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH.
- Keine Kombination mit anticholinergen Substanzen, z. B. *Biperiden*, *Benztropin*, *Trihexiphenyl* oder *Metixen*.
- Keine Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Bei Kombination mit Antikoagulanzen regelmäßige Kontrolle der Blutgerinnung.
- Vorsicht bei Kombination mit Antihypertonika, Sympathomimetika.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP2D6-Inhibitoren**, z. B. *Bupropion*, *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Paroxetin* oder *Propranolol* (► **Anhang INT**), Kontrolle der Plasmakonzentration, die stark ansteigen kann.

■ Bewertung

[+] Vorteile bei Depression mit Schlafstörung.

[-] Sedierend (oft, aber erwünscht). Häufig Gewichtszunahme. Bei hohen Dosen erhöhtes Anfallsrisiko. Hohes Interaktionsrisiko. QTc-Zeit-Verlängerung möglich. Ähnliches NW-Spektrum wie TZA. Unter den neuen Antidepressiva haben *Escitalopram*, *Mirtazapin*, *Sertralin* oder *Venlafaxin* eine günstigere Nutzen-Risiko-Relation, sodass *Maprotilin* nur als Antidepressivum **zweiter Wahl** eingeschätzt werden kann.

[R] Routinelabor. Elektrolyte. Gewicht, RR, EKG. Anfallsanamnese.

[!] Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Blutbildungsstörungen. Bei leichten und mittelgradigen Leber- und Nierenerkrankungen Dosisanpassung. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Keine Verordnung** bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, akutem Myokardinfarkt, Harnverhalt, Engwinkelglaukom, schwerwiegenden Störungen der Blutdruckregulation, Erregungsleitungsstörungen, erhöhter Anfallsbereitschaft.

[RS 4] In wenigen früheren Studien zeigte *Maprotilin* ein relativ günstiges Risikoprofil. Da *Maprotilin* in den letzten Jahren aufgrund besserer Alternativen selten verordnet wird, ist auch das Risiko im Vergleich zu anderen Antidepressiva in der Schwangerschaft schwer einzuschätzen. Allein aus diesem Grund sollte die Verordnung während der Schwangerschaft vermieden werden.

Medazepam

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ *Medazepam* als Prodrug 2 h, Metaboliten bis 200 h. Bei längerer Einnahme *Desmethyldiazepam* als Hauptmetabolit (HWZ 50–80 h).

Rudotel¹ (AWD Pharma)

Tbl. 10 mg (10, 20, 50 Tbl.)

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt; der Erstanbieter ist nicht mehr feststellbar.

■ Indikationen

- Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

■ Dosierung

- 10–30 mg, in 2–3 Einzeldosen, max. 60 mg/Tag.

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Tagesmüdigkeit (meist nur zu Beginn der Therapie), Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltagssicherheit, Kumulationsgefahr, anterograde Amnesie, Hang-over-Effekte. Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Ataxie. Sturzgefahr, Gangunsicherheit, Muskelspannung, Artikulationsstörungen, Atemdepression, Magen-Darm-Beschwerden, Appetitsteigerung, Hypotonie, Ikterus, Menstruationsstörungen, Libidominderung.

Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf.

■ Interaktionen: IRis 4

- Wirkverstärkung durch andere sedierende Substanzen einschließlich Alkohol.
- Durch **Inhibition** von **CYP2C19**, z. B. *Fluvoxamin* oder *Moclobemid*, oder **CYP3A4** (z. B. *Erythromycin*) kann es zu einer Wirkverstärkung von *Medazepam* durch Anstieg der Plasmakonzentration kommen (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Keine.

[–] **Abhängigkeitsrisiko.** Aufgrund von Kumulationsgefahr sollte auf *Medazepam* in der psychiatrischen Pharmakotherapie **verzichtet werden**.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen. Kumulationsgefahr. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Melatonin*

- Hypnotikum.
- Agonist an Melatoninrezeptoren (MT_1 – MT_3). *Melatonin* wird verzögert freigesetzt. *Melatonin* imitiert die physiologische *Melatonin*-Freisetzung und übt dadurch einen positiven Effekt auf das Schlafverhalten aus; dies aber eher bei älteren Menschen, offenbar unabhängig von der Höhe der *Melatonin*-Spiegel. Es wird vermutet, dass *Melatonin* den zirkadianen Rhythmus reguliert.

Circadin (Desitin)
Retardtbl. 2 mg (20 Tbl.)

■ Indikationen

- *Monotherapie für die Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren bis zu 13 Wochen.*

■ Dosierung

- 2 mg 1–2 h vor dem Schlafengehen und nach der letzten Mahlzeit. Die Dosierung kann über 13 Wochen aufrechterhalten bleiben.

■ Nebenwirkungen

Gelegentlich

Reizbarkeit, Nervosität, Albträume, anormale Träume, Rastlosigkeit, Insomnie, Somnolenz, Angst, psychomotorische Hyperaktivität, Migräne, Kopfschmerzen, Lethargie, Benommenheit, Mundtrockenheit, (Ober-)Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Mundgeschwür, Hypertonie, Hyperbilirubinämie, Dermatitis, nächtliches Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, generalisierter Juckreiz, trockene Haut, Schmerzen in den Extremitäten, menopausale Symptome, Asthenie, Schmerzen im Brustraum, Glukosurie, Proteinurie, abnorme Leberfunktionswerte, Gewichtszunahme.

Die seltenen NW sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei Kombination mit Narkoanalgetika, Muskelrelaxanzien und AM, die die Atemfunktion beeinflussen können. Verstärkung der sedierenden Eigenschaften von BZD und *Zaleplon*, *Zolpidem*, *Zopiclon*.

- **Inhibitoren** von **CYP1A2** und **CYP2C19** (besonders *Fluvoxamin* verzögert die Elimination von *Melatonin*), führen zu erhöhten *Melatonin*-Spiegeln (► **Anhang INT**). Durch **Induktoren** von **CYP1A2** (z. B. Rauchen) Reduktion der Plasmakonzentration von *Melatonin* (► **Anhang INT**).

■ **Bewertung**

[+] Neues Wirkprinzip. Keine Abhängigkeitsentwicklung. Wenige NW.

[–] Keine sofortige Wirkung (so wie bei *Zaleplon*, *Zolpidem*, *Zopiclon*); deshalb für die Akutpsychiatrie nicht geeignet. Eingeschränktes Zulassungsspektrum. Noch Unklarheiten bzgl. des Wirkungseintritts. Unklarheiten, ob auch bei längerfristiger Therapie nebenwirkungsarm. Wirksam wohl nur bei älteren Männern. Wirksamkeit bei chronischer Insomnie nicht belegt.

[R] Reaktionsvermögen kann eingeschränkt sein.

[!] Vorsicht bei Autoimmunkrankheiten, Galaktosestoffwechselstörungen. **Cave:** Keine Kombination mit Alkohol. **Keine Verordnung** bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen (keine Daten).

[RS 5] Es gibt zu wenige Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Melperon

- Konventionelles Antipsychotikum, niederpotent.
- Butyrophenon; Blockade von 5-HT₂-, α_1 -, deutlich weniger von D₂-artigen Rezeptoren.

Melperon-neuraxpharm¹ (neuraxpharm)

Tbl. 10/ 25/ 50/ 100 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Lsg. 25 mg = 1 ml (**forte**) (30, 100 ml)

Auch Lsg. 5 mg = 1 ml

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt. Erstanbieter bietet *Melperon* nicht mehr an.

■ Indikationen

- Schlafstörungen.
- Verwirrheitszustände.
- Psychomotorische Unruhe.
- Erregungszustände bei Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz oder alkoholassozierten Störungen.
- Psychoneurosen (frühere Zulassung, wenn für die Indikation eines Anxiolytikums Unverträglichkeit oder Abhängigkeitsrisiko besteht).

■ Dosierung

- **Akutbehandlung:** 50–100 mg → 2 × 100 mg (innerhalb mehrerer Tage), max. 400 mg/Tag.
- **Langzeitbehandlung in der Geriatrie:** 50–150 mg/Tag.
- **Schlafinduktion:** 25–100 mg abends.
- Beruhigende Wirkung: 25–75 mg/Tag.
- Ältere Patienten: 10–25 mg.

[PS] 30–50 ng/ml^(p) 6 h nach Einnahme von 100 mg.

■ Nebenwirkungen

Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, Spätdyskinesien in Einzelfällen (hohe Dosen), auch Frühdyskinesien, Akathise, Tremor, Parkinsonoid bei sensiblen Patienten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Appetitverlust, Obstipation, Miktionsstörungen, Gewichtszunahme, Temperaturregulations-, Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Kopfschmerzen, passagere Erhöhung der Leberenzyme, Ikterus, allergische Hautreaktionen (Exantheme) auch als Spätreaktionen, Menstruationsstörungen, Galaktorrhö, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen, Abflussstörungen der Galle, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose. QTc-Zeit-Verlängerungen und TdP, Hyponatriämie.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vom Hersteller besonderer Hinweis auf mögliche pharmakodynamische Interaktionen mit Anticholinergika, z. B. *Clozapin*.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- *Melperon* ist ein CYP2D6-Inhibitor, daher Vorsicht bei Kombination mit AM, die **Substrate** von **CYP2D6** sind, z. B. *Codein*, *Nortriptylin*, *Risperidon*, *Tamoxifen*, *Tramadol* oder *Venlafaxin* (► **Anhang SUB**).

■ Bewertung

[+] Aufgrund der fehlenden anticholinergen Komponente und geringem EPS-Risiko zur Sedierung bei psychomotorischen Erregungszuständen und zur Schlafinduktion besonders in der Geriatrie geeignet (allerdings hat *Melperon* kaum antipsychotische Potenz und ebenfalls Interaktions- und NW-Risiken). **Keine Senkung der Krampfschwelle** (im Gegensatz zu den meisten anderen Antipsychotika).

[–] Zum Vergleich mit neuen AAP fehlen bei dem Antipsychotikum moderne Zulassungsstudien.

[R] Routinelabor. EKG, RR. Blutbild halbjährlich.

[!] Vorsicht bei kardialer Vorschädigung (wegen möglicher Hypotonie), orthostatischer Dysregulation, Hypokaliämie, Bradykardie, Blutbildveränderungen, Parkinson-Erkrankung, prolaktinabhängigen Tumoren. Sorgfältige Kontrollen der Nierenfunktionsstörungen. **Cave:** Bei Erregungszuständen bei **Demenz**, insbesondere bei kardio- und zerebrovasculären Risiken bei Patienten > 65 J., trotz Zulassung **sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung. Keine Verordnung** bei hochgradiger Leberinsuffizienz, hereditärer Fruktoseintoleranz (Saft), malignem neuroleptischem Syndrom in der Vorgeschichte.

[RS 5] Die mangelhafte Datenlage erlaubt keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms). Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Memantin

- Antidementivum.
- NMDA-Rezeptorantagonist; *Memantin* blockiert die Wirkung pathologisch erhöhter tonischer synaptischer Konzentrationen von Glutamat.

Axura (Merz Pharmaceuticals)

Startpackung 5/ 10/ 15/ 20 mg (jeweils 7 Tbl.)

Tbl. 10/ 20 mg (42, 98 Tbl.)

Lsg. 10 mg/g (20 Trpf.) (50/ 100 g Lsg.) (pro Pumpbewegung 0,5 ml entsprechend 5 mg Wirkstoff) (**5 mg/Pumpenhub**)**Ebixa** (Lundbeck)

Startpackung 5/ 10/ 15/ 20 mg (jeweils 7 Tbl.)

Tbl. 10/ 20 mg (42, 98 Tbl.)

Lsg. 10 mg/g (20 Trpf.) (50/ 100 g Lsg.) (**5 mg/Pumpenhub**)**■ Indikationen**

- *Moderate bis schwere Demenz bei Alzheimer-Krankheit.*
- Ein Therapieversuch über 24 Wochen und eine Weiterverordnung von *Memantin* nach dokumentiertem Therapieerfolg ist zulässig.

■ Dosierung

- Initial 5 mg morgens für 7 Tage, → wöchentliche Steigerung um 5 mg bis max. 20 mg/Tag.
- Mit einer Pumpbewegung der Dosierpumpe werden 0,5 ml Lösung abgegeben; dies entspricht 5 mg *Memantinhydrochlorid*. Die tägliche Höchstdosis beträgt 20 mg oder 4 Pumpbewegungen.

[PS] 90–150 ng/ml^(p).**■ Nebenwirkungen**

Häufig Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, erhöhter Blutdruck, Obstipation, Dyspnoe, erhöhte Leberfunktionswerte.

Gelegentlich Müdigkeit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Erbrechen, Venenthrombosen/Thromboembolie, Pilzinfektion.

Sonstige NW Sehr selten Krampfanfälle, Pankreatitis, psychotische Reaktionen.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei der Kombination mit dopaminergen Substanzen und Anticholinergika (möglicherweise verstärkte Wirkung) und Antipsychotika (Wirkabschwächung), *Baclofen* und *Dantrolen*, *Hydrochlorothiazid*.
- Vorsicht bei oralen Antikoagulanzen (INR-Erhöhung möglich).
- Mögliche Verstärkung zentraler NW durch additiven Effekt auf NMDA-Rezeptoren bei *Amantadin*, *Dextromethorphan*, *Ketamin*, die Kombination sollte vermieden werden.
- Vorsicht mit AM wie *Cimetidin*, *Procaïnamid*, *Ranitidin*, die das gleiche renale Kationentransportsystem benutzen (potenzielle Erhöhung der Plasmakonzentration).
- Vorsicht mit Antazida, Natriumbikarbonat, Carboanhydrasehemmern: erhöhte Plasmakonzentrationen von *Memantin* aufgrund einer verminderten renalen Eliminationsrate bei Alkalisierung des Urins möglich.
- Bei Kombination mit AM, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. *Bupropion*, *Methadon*, *Sertralin*), ist ein Anstieg der Wirkspiegel möglich, da *Memantin* in vitro **CYP2B6 hemmt** (► **Anhang SUB**).

■ Bewertung

[+] Insgesamt relativ gute Verträglichkeit, besser als AChE-I. Möglich auch als „Add-on-Medikament“ in Kombination mit AChE-I (verändert nicht die Pharmakokinetik der AChE-I). Als Lösung erhältlich. Möglichkeit der Einmalgabe. Moderate Effekte bei vaskulärer Demenz. Verbesserung der begleitenden Verhaltensstörungen (BPSD) möglich.

[–] Relativ geringe Effektstärke (wie aber bei allen Antidementiva).

[R] Routinelabor. Überwachung bei gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulanzen. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Dosisreduktion auf 10 mg; eine Alkalisierung des Urins, z. B. bei Einnahme von Antazida, Nahrungsumstellungen, kann die renale Eliminationsrate vermindern), Harnwegsinfektionen, Krampfanfällen in der Anamnese. **Cave:** Engmaschige Überwachung bei kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz, unkontrolliertem Bluthochdruck (keine ausreichenden Daten).

Methadon

- Substitutionsmittel.
- Opioidrezeptoragonist; Razemat aus linksdrehendem *Levomethadon* und rechtsdrehendem *D-Methadon*.

Methaddict (HEXAL)

Tbl. 5/ 10 mg (20, 50, 75, 100 Tbl.), 40 mg (20, 50, 75 Tbl.)

Eptadone Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Molteni)

Lsg. 5 mg/ml (20 ml, 500 ml, 1000 ml)

Methaliq Tropfen zum Einnehmen, Lösung (HEXAL)

Lsg. 10 mg/ml (100 ml, 500 ml, 1000 ml)

■ Indikationen

- *Substitutionsbehandlung im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzepts in der Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit.*

■ Dosierung

- *Methadon* muss zur Substitutionsbehandlung für jeden Patienten individuell dosiert werden: in der Regel 60–100 mg/Tag. In Einzelfällen deutlich höhere Dosierungen.
 - Ziel einer effektiven Substitutionsbehandlung ist die vollständige Unterdrückung des Opioidverlangens.
 - Zur Vermeidung von Überdosierungen werden am 1. Tag morgens 20–40 mg *Methadonrazemat* (entspricht 2–4 ml einer 10 mg/ml-Lösung) verabreicht. Bei Bedarf können am Abend des 1. Tages oder 10–12 h nach der ersten Gabe zusätzlich 20–30 mg *Methadonrazemat* (entsprechend 2–3 ml Lösung) gegeben werden, der Patient soll hierbei jedoch noch ausreichend lange auf Zeichen der Überdosierung nachbeobachtet werden.
 - Bei höheren Dosen ist auf die Intoxikationsgefahr hinzuweisen; Beikonsum muss ausgeschlossen werden.
 - Bei Unterdosierung besteht die Gefahr eines Missbrauchs anderer Opioide oder anderer Drogen, z. B. von Kokain oder BZD.
- ! Bei niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisaufenthalt), Beikonsum von Alkohol, BZD, Schlafmitteln, Narkosemitteln, Phenothiazinen oder TZA sollte die initiale Dosis 30 mg (entsprechend 3 ml Lösung) nicht überschritten werden. Auch im höheren Alter, bei reduziertem Allgemeinzustand, Leber- und Nierenschäden reduzierte Dosis!**
- Bei weiter unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis täglich um jeweils weitere 10–20 mg erhöht werden. Nach 1–6 Tagen wird die Tagesdosis einmalig morgens verabreicht. Erhaltungsdosis bis 120 mg. Die Umstellung auf einmalige morgendliche Gaben erfolgt in 10-mg-Schritten.

- Im Falle einer geplanten Opioidentgiftung eines substituierten Patienten ist eine ausreichende Entgiftungszeit einzurechnen. Im Falle einer ambulanten Behandlung wird empfohlen, die tägliche *Methadon*-Dosis wöchentlich um nicht mehr als 10 mg *Methadon* zu reduzieren. Auch unter stationären Bedingungen werden Dosisreduktionen von mehr als 20 mg *Methadon* pro Woche nicht gut toleriert und führen häufig zum vorzeitigen Therapieabbruch.
- Pro Patient bzw. pro BtM-Rezept dürfen höchstens 3000 mg *Methadon* innerhalb von 30 Tagen verschrieben werden (je Anwendungstag nicht mehr als 300 mg *Methadon*).
- Täglich kontrollierte Abgabe an den Patienten mit supervidiertem Einnahme.
- **Take-home-Verfahren** nur bei längerfristig stabilen Patienten ohne Beigebrauch (s. auch ► *Levomethadon*).

[PS] 170–280 ng/ml^(p) 12 h nach der letzten Einnahme von 60 mg.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig/häufig Abhängigkeitsentwicklung vom Opiatyp; Kopfschmerzen, Nausea, Mattigkeit, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Unruhe, Euphorie, Dysphorie, Sedation, Verwirrtheit, Desorientierung, Herzklopfen, Bradykardie, Schwächeanfälle, Atemdepression, Erbrechen, Obstipation, Anorexie, Mundtrockenheit, Gallenwegspasmen, Sehstörungen, Schweißausbrüche, Urtikaria, Ödeme, antidiuretische Effekte, Harnverhalt, Miktionsstörungen, eingeschränkte Libido und/oder Potenz (Hinweise: Nach Erreichen einer stabilen Dosis nehmen die NW über einen Zeitraum von mehreren Wochen in Häufigkeit und Stärke ab; Obstipation und Schwitzen bleiben oft dauerhaft bestehen).

Gelegentlich bis sehr selten Hämorrhagie, Hypotonie, Synkopen, Herzstillstand, Einschränkung der Kreislauffunktion, Schock, Verlängerung des QTc-Intervalls mit Gefahr einer Arrhythmie (TdP), Flush.

Sonstige NW Herabgesetztes Reaktionsvermögen, schließt die aktive Teilnahme am Straßenverkehr aus.

Zu Beginn der Substitutionsbehandlung treten häufig Opioidentzugssymptome auf, welche die NW der Substanz überlagern können.

■ Interaktionen: IRis 5

- Keine Kombination mit MAOH, Narkotikaantagonisten oder Opioidagonisten/-antagonisten.
- Besondere Vorsicht bei Kombination mit anderen stark wirksamen Analgetika.
- **Cave:** Verstärkung der sedierenden Wirkung von zentral dämpfenden Substanzen (Alkohol, andere Drogen, BZD, TZA, Phenothiazine); es kann zu wechselseitiger Wirkungsverstärkung mit dem Risiko einer letalen Überdosierung kommen.
- Vorsicht bei Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I–III.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Effekte einiger Antihypertensiva (z. B. *Reserpin*, *Prazosin*, *Clonidin*) können durch *Methadon* verstärkt werden.
- **Erhöhte *Methadon*-Plasmakonzentrationen** bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP3A4**, z. B. *Erythromycin*, oder **CYP2B6**, z. B. *Clopidogrel* (► **Anhang INT**).
- **Erniedrigte *Methadon*-Plasmakonzentrationen** unter *Nevirapin*, *Phenobarbital*, *Phenytoin* oder *Rifampizin* durch **Induktion** von **CYP3A4** oder **CYP2B6** (► **Anhang INT**) oder Antazida (Resorptionshemmung) → **Risiko des Auftretens von Opioidentzugssymptomen**.

- Bei Kombination mit dem HIV-Proteasehemmer *Efavirenz* sinken die *Methadon*-Plasmakonzentrationen durch Induktion von CYP2B6 und/oder CYP3A4 um über 50%. Dosisanpassung von *Methadon* erforderlich.
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Der Nutzen einer Substitutionsbehandlung mit *Methadon* ist belegt. Eine erfolgreiche Substitution verbessert die Therapieeteiligung, reduziert den Konsum von Opioiden und verringert die Kriminalität. Eine *Methadon*-Substitution ist vor allen Dingen für opioidabhängige Patienten zu erwägen, für die eine drogenfreie Behandlung aufgrund erheblicher psychischer Instabilität und mangelnder protektiver psychosozialer Faktoren nicht infrage kommt oder wenn mehrere Entgiftungs- oder Entwöhnungsbehandlungen abgebrochen worden sind.

[-] Auch bei therapeutischer Dosis sind Todesfälle vorgekommen (Ursache: wahrscheinlich **QTc-Zeit-Verlängerung**, Atemdepression).

[R] Kardiologische Diagnostik vor Beginn der Behandlung und EKG-Kontrollen.

[!] Bei Heroinabhängigkeit < 2 J. Dauer sollte die Indikation zur Substitutionsbehandlung sorgsam gegenüber anderen Therapieoptionen abgewogen werden. Gleiches gilt für eine intermittierende Heroinabhängigkeit mit längeren drogenfreien Intervallen. Vorsicht bei Hypotension. Prostatahypertrophie mit Restharnbildung; Gallenwegerkrankungen, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Phäochromozytom, Lebererkrankungen und eingeschränkter Nierenfunktion und bei **verlängerter QTc-Zeit**. **Keine Ver-**

ordnung bei Polytoxikomanie (**Cave:** keine begleitende Alkohol- oder BZD-Einnahme); Bewusstseinsstörungen, insbesondere mit Atemdepression (z. B. im Rahmen von Psychopharmakaintoxikationen).

[RS 4] Entspricht ► *Levomethadon*.

Methylphenidat

- Psychostimulans, Medikament zur Behandlung der ADHS und der Narkolepsie.
- Blockade des Dopamin- (DAT) und Noradrenalin-transporters (NET) → Wiederaufnahmehemmung von DA und NA aus dem synaptischen Spalt.

Unretardierte Methylphenidat-Präparate

Ritalin¹ (Novartis Pharma)

Tbl. 10 mg (30, 60 Tbl.)

Medikinet¹ (Medice)

Tbl. 5 mg (20, 50 Tbl.), 10 mg (20, 50, 100 Tbl.), 20 mg (50 Tbl.)

Retardierte Methylphenidat-Präparate

Concerta¹ (Janssen-Cilag)

Retardtbl. 18/ 27/ 36/ 54 mg (30 Tbl.)

Equasym retard¹ (Shire)

Retardtbl. 10/ 20/ 30 mg (30, 60, 100 Tbl.)

Medikinet adult² (Medice)

Retardtbl. 5/ 10 mg (26, 50 Tbl.), 20/ 30 mg (26, 50, 78 Tbl.), 40 mg (26, 50 Tbl.) 50/ 60 mg (40 Tbl.)

Medikinet retard¹ (Medice)

Retardtbl. 5 mg (20 /30 /50 Tbl.), 10, 20, 30 mg (30/ 50 Tbl.), 50/ 60 mg (30/ 40 Tbl.)

Methylphenidathydrochlorid-neuraxpharm¹ (neuraxpharm)

Retardtbl. 18/ 36/ 54 mg (30 Tbl.)

Kinecteen¹ (Medice)

Retardtbl. 18/ 27/ 36/ 54 mg (28 Tbl.)

Ritalin adult² (Novartis Pharma)

Retardtbl. 10 mg (28/ 56 Tbl.), 20 mg (28, 56, 84 Tbl.), 30/ 40 mg (28, 56 Tbl.)

Ritalin LA¹ (Novartis Pharma)

Retardtbl. 10 mg (28 Tbl.), 20 mg (28, 56, 84 Tbl.), 30/ 40 mg (28, 56 Tbl.)

1 Nur für Kinder und Jugendliche von 6–17 J.

2 Für Erwachsene.

BtM-pflichtig.

■ Indikationen

- **Erwachsene:** Medikinet adult und Ritalin adult sind *im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit Kindesalter fortbestehenden ADHS bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 J. indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.*
- **Kinder und Jugendliche:** Methylphenidat ist *im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 J. indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.*
- Anwendung nur nach sorgfältiger Sicherung der Diagnose; Verschreibung von Ärzten, die auf Verhaltensauffälligkeiten spezialisiert sind. Das jeweilige Präparat muss häufig langfristig verordnet werden, weswegen mindestens einmal jährlich ein kontrollierter Auslassversuch durchgeführt werden sollte.

Nur im Hochdosisbereich ist nach 6–9 Monaten eine Wirkungsabschwächung beschrieben.

- Indikation nur für Ritalin: *Narkolepsie i. R. einer therapeutischen Gesamtstrategie.*

■ Dosierung

ADHS

- Medikinet adult und Ritalin adult: Beginn 5–10 mg → wöchentlich um 10 mg/Tag erhöhen; max. 1 mg *Methylphenidat* pro kg KG bzw. 80 mg/Tag. Einnahmen morgens und mittags.
- Andere *Methylphenidat*-Präparate (zugelassen für Kinder und Jugendliche): Initial 5–10 mg, Eindosierung eher mit einem kurz wirksamen *Methylphenidat*-Präparat beginnen, max. 60 mg.
- Dosis der kurz wirksamen Präparate über den Tag verteilen.
- Retardpräparate ermöglichen bei vielen Patienten eine einmalige Tagesgabe; sie können auch zu Beginn ohne Aufdosierung verschrieben werden.
- Kurz und lang wirksame *Methylphenidat*-Präparate können kombiniert werden.
- *Methylphenidat* muss oft langfristig verordnet werden. Nur im Hochdosisbereich ist nach 6–9 Monaten eine Wirkungsabschwächung beschrieben.

Narkolepsie

- 10 mg → max. 60 mg/Tag.

[PS] 13–22 ng/ml 2 h nach Einnahme von 20 mg (Tbl. unretardiert) oder 4–6 h 40 mg (Tbl. retardiert).

- **Regelung für BtM-Rezepte: Höchstdosis 2400 mg/30 Tage für *Methylphenidat*.**

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden.

Häufig Angst/Agitation, Dyskinesien, Arthralgien, Tachykardie, Arrhythmien, Blutdruckerhöhung, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Mundtrockenheit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Haarausfall, Nasopharyngitis, Husten, laryngopharyngealer oder abdomineller Schmerz.

Gelegentlich Wachstumsverzögerung bei Kindern. Bei plötzlichem Absetzen Rebound-Phänomene: erhöhtes Schlafbedürfnis, Heißhunger, Kreislaufstörungen, Depressionen, psychotische Reaktionen.

Sonstige NW Selten Somnolenz, Sedierung, psychomotorische Hyperaktivität, Depressionen, Psychosen (mit Halluzinationen), Suizidalität, Angina pectoris, Dyspnoe, Myalgie, Tremor, Muskelzuckungen (Tics), Sehstörungen, erhöhte Leberenzyme und vereinzelt akutes Leberversagen.

! *Methylphenidat besitzt als dopaminerg wirkendes Psychostimulans grundsätzlich Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial.*

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit MAOH.
- *Methylphenidat* verstärkt die initialen sympathomimetischen Effekte von AM wie *Guanethidin* oder *Amantadin*, TZA (insbesondere *Imipramin*), Antiepileptika oder Cumarinen.
- Bei Kombination mit vasopressorisch wirksamen Substanzen und mit halogenierten Anästhetika ist mit einem Blutdruckanstieg zu rechnen.

- Alkohol kann die ZNS-NW von *Methylphenidat* verstärken.
- Vorsicht bei Kombination mit dopaminerg wirksamen Stoffen, sowohl von Antipsychotika als auch von Dopaminagonisten einschließlich DOPA.
- Vermehrte NW bei Kombination mit *Bupropion*.
- Antazida können die Resorption von *Methylphenidat* vermindern.
- Wenn ein chirurgischer Eingriff geplant ist, sollte *Methylphenidat* an diesem Tag nicht verabreicht werden.

■ Bewertung

[+] *Methylphenidat* ist bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS Mittel der ersten Wahl. Retardpräparate erleichtern den Einnahmemodus.

[-] Auf eine mögliche Missbrauchs- oder Abhängigkeitsproblematik ist zu achten. Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Kontraindikation müssen sicher ausgeschlossen werden. Auf vielfältige Risiken ist zu achten.

[R] Routinelabor mit Blutbild und Gewichtskontrolle, Kontrolle des Längenwachstums bei Kindern. **Kardiale Diagnostik** mit regelmäßiger Puls- und RR-Kontrolle (eine sorgfältige Aufzeichnung ist dringend zu empfehlen). Vor Beginn der Behandlung kardiologische Diagnostik. Anfallsanamnese.

[!] Anfallsanamnese. Auf Anzeichen von Hepatotoxizität sorgfältig achten. **Keine Verordnung** bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hyperthyreose, Engwinkelglaukom, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Anorexia nervosa, Psychosen, Angsterkrankungen und bekannten Missbrauchs- oder Abhängigkeitserkrankungen (der Einsatz von *Methylphenidat* kann bei komorbiden Suchterkrankungen erwogen werden,

wenn die ADHS zur Suchterhaltung eindeutig beiträgt), hereditärer Galaktoseintoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption.

[RS 5] Es gibt Hinweise auf Teratogenität. Anwendung nur unter strenger Indikation.

Mianserin

- Antidepressivum (tetrazyklische Struktur).
- Noradrenalinwiederaufnahmehemmer mit zusätzlich H_1 -, 5-HT₂- sowie α_1 - und α_2 -antagonistischen Effekten. Keine relevanten anticholinergen Effekte.

Mianserin-neuraxpharm (neuraxpharm)
Tbl. 10/ 30/ 60 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Depressive Störungen.*

■ Dosierung

- Initial 3×10 mg, Erhaltungsdosis 60 mg \rightarrow 90 mg/Tag, Hauptdosis abends.
- Ältere Patienten: langsam einschleichen.

[PS] 15–70 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Da auf *Mianserin* in der psychiatrischen Pharmakotherapie verzichtet werden kann, werden die NW und Interaktionen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Bewertung

[+] Keine.

[-] Sedierende Wirkung. Blutbildveränderungen möglich (selten). Auf *Mianserin* sollte **verzichtet** werden, weil *Mirtazapin* die bessere Alternative ist (besonders auch weniger NW).

[R] Routinelabor. Blutbild, wöchentlich Kontrolle des weißen Blutbildes in den ersten Behandlungsmonaten. Bei einer Leukozytenzahl $< 3000/\mu\text{l}$ *Mianserin* absetzen. RR, Anfallsanamnese. Vierteljährliches EKG empfohlen.

[!] Vorsicht bei Anfallsleiden, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Keine Verordnung** bei bekannter Leukopenie, Granulozytopenie, schweren Leber- und Nierenerkrankungen, vorangegangenen Herzinfarkt und Erregungsleitungsstörungen.

[RS 4] In früheren Studien zeigte *Mianserin* ein relativ günstiges Risikoprofil. Da *Mianserin* in den letzten Jahren aufgrund besserer Alternativen selten verordnet wird, ist das Risiko im Vergleich zu anderen Antidepressiva in der Schwangerschaft schwer einzuschätzen. Allein aus diesem Grund sollte die Verordnung während der Schwangerschaft vermieden werden.

Milnacipran*

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI); fehlende anticholinerge und antihistaminerge Wirkung.

MILNAnauraX (neuraxpharm)
Kps. 25/ 50 mg (20, 50, 100 Kps.)

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression.*

■ Dosierung

- Initial 50 mg → 100 mg/Tag in 2 Tagesdosen zu den Mahlzeiten.
- Bei älteren Patienten und Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung. Bei Niereninsuffizienz 25–50 mg/Tag.

[PS] 100–150 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Häufig Schwindel, Angstzustände, Schwitzen, Hitzewallungen, Dysurie, Benommenheit, Empfindungsstörungen, Tremor, Migräne, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Agitiertheit, Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Obstipation, sexuelle Funktionsstörungen (auch Hodenschmerzen).

Gelegentlich Kopfschmerzen, Zittern, Agitiertheit, Akathisie, Suizidgedanken, Manie, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit, Urtikaria.

Sonstige NW Selten Krampfanfälle, Harnverhalt, Transaminasenanstieg, SIADH. In Einzelfällen Ekchymosen, zentrales Serotoninsyndrom, Hepatitis. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

■ Interaktionen: IRis 2

- Keine Kombination mit MAOH.
- Keine Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tramadol*.
- Vorsicht bei Kombination mit α - und β -Sympathomimetika: Kontrolle des Blutdrucks.
- Unter *Milnacipran* kann sich die QTc-Zeit dosisabhängig geringfügig verlängern.
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- *Milnacipran* wird nur unwesentlich über das Cytochromsystem abgebaut und beeinflusst den Abbau anderer AM nicht.

■ Bewertung

[+] Keine Gewichtszunahme. Relativ wenige Interaktionen. In den USA bei Fibromyalgiesyndrom zugelassen. Mögliche Vorteile bei Depressionen mit körperlichen Symptomen, chronischen Schmerzen oder atypischen Merkmalen.

[-] Harnretention möglich.

[R] Routinelabor, besonders auch Nierenfunktion. Elektrolyte. RR häufig. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen (deutliche Dosisanpassung erforderlich, ► Dosierung), kardiovaskulären Störungen und Hypertonie, Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen, Glaukom, erhöhter Anfallsbereitschaft. Herzerkrankungen: zu Beginn, nach Dosissteigerung und sonst regelmäßig Blutdruck- und Herzfrequenzmessung. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität (wie bei allen Anti-

depressiva). **Keine Verordnung** bei unkontrollierter Hypertonie, schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Mirtazapin

- Antidepressivum.
- Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit α_2 -Adrenozeptor-antagonistischer Wirkung (NaSSA). Indirekte Aktivierung der Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin; starke antihistaminerge Eigenschaften.

Remergil SolTab (MSD)

Tbl. 15 mg (6, 48 Schmelztbl.)

Tbl. 30/ 45 mg (18, 48, 96 Schmelztbl.)

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen.*
- Zielsyndrome sind zusätzlich Angstsymptome und insbesondere Schlafstörungen.

■ Dosierung

- **Depression:** Initial 15–30 mg, Erhaltungsdosis 30–45 mg/Tag, vorzugsweise abends/spät abends. Schmelztbl. bei Patientenpräferenz oder bei Schluckstörungen.
- **Schlafstörung ohne Depression:** 7,5–15 mg abends (für diese Indikation allein aber nicht zugelassen).
- **Schmerzsyndrome:** 30–45 mg/Tag.

[PS] Für Depressionsbehandlung: 30–80 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Sedierung, Appetit- und Gewichtszunahme (dabei scheinbar keine Beeinflussung des Glukosemetabolismus wie bei den AAP), Mundtrockenheit.

Häufig Benommenheit, Erschöpfung, Lethargie, Schwindel, Tremor, anormale Träume, Verwirrtheit, Angst, orthostatische Hypotonie, periphere Ödeme, Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen.

Gelegentlich Psychomotorische Unruhe, Schlaflosigkeit, RLS (ab 30 mg), Synkopen, orale Hypästhesie, Parästhesien.

Sonstige NW Selten akute Knochenmarkdepression (Eosinophilie, Granulozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie und Thrombozytopenie). Selten Krampfanfälle, Anstieg der Transaminasen. Sehr selten Hyponatriämie, SIADH. Einzelfallberichte über dosisabhängiges Auftreten von Somnambulismus.

■ Interaktionen: IRis 2

- Keine Kombination mit MAOH (Abstand von 14 Tagen nach Absetzen von MAOH).
- Vorsicht bei Kombination mit anderen serotonergen Substanzen (SSRI, SNRI, Triptane, *L-Tryptophan*, *Johanniskraut*-Präparate, *Linezolid*, Lithiumsalze, *Tramadol*) wegen des Risikos eines zentralen Serotoninsyndroms.
- Bei Kombination mit *Carbamazepin* ist mit beschleunigtem Abbau von *Mirtazapin* zu rechnen; evtl. Dosiserhöhung von *Mirtazapin*.

- QTc-Zeit-Verlängerungen möglich: keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- INR-Erhöhung wurde in Kombination mit *Warfarin* beobachtet.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von *Cimetidin*, ggf. Dosisanpassung wegen steigender Plasmakonzentration von *Mirtazapin* durch Hemmung verschiedener CYP-Isoenzyme.
- Bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren (► Anhang INT) Kontrolle der Plasmakonzentration und ggf. Dosisanpassung.

■ Bewertung

[+] Im Gegensatz zu TZA und SSRI kaum sexuelle Funktionsstörungen. Gute schlafinduzierende Wirkung. Geringes Interaktionspotenzial. Insgesamt günstiges kardiovaskuläres Risikoprofil (s. aber auch QTc-Zeit, ► Interaktionen). Zur Kombination (z. B. mit *Escitalopram*, *Venlafaxin*) gut geeignet. Alternative, wenn SSRI kontraindiziert sind. Wirksamkeitsvorteile gegenüber anderen Antidepressiva und geringfügig früherer Wirkungseintritt werden diskutiert. Wirksam auch bei Schmerzsyndromen (*off label*).

[-] Anfänglich sedierend. Häufig Appetit- und Gewichtszunahme, insbesondere bei Frauen (zeigt sich innerhalb von 6 Wochen).

[R] Routinelabor mit großem BB (**Cave:** bei Risiko sehr häufige Kontrolle), Elektrolyte. Gewicht. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Dosisanpassung), erhöhter Anfallsbereitschaft, Hypotonie, Harnverhalt und Engwinkelglaukom. Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen. Zu

Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Cave:** Harnverhalt und Engwinkelglaukom.

[RS 2] Wenn möglich, in der Schwangerschaft alternative Therapie vorziehen.

Moclobemid

- Antidepressivum.
- Monoaminooxidasehemmer (MAOH); nach Absetzen Abklingen der MAO-Hemmung innerhalb von 24 h. Reversible Hemmung von Monoaminooxidasen, vorzugsweise MAO-A. Steigerung der noradrenergen, serotonergen und dopaminergen Neurotransmission.

Aurorix (Medapharm)
Tbl. 150/ 300 mg (50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Depressive Syndrome.*
- *Soziale Phobie.*

■ Dosierung

- **Depression:** Initial 300–450 mg (2–3 × täglich) → max. 600 mg/Tag (schnelle Steigerung möglich).
- **Soziale Phobie:** Initial 300 mg/Tag; nach 3 Tagen 600 mg/Tag in 2 Einzeldosen.
- Keine Dosisanpassung im Alter und bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig.

[PS] 300–1000 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Übelkeit.

Häufig Agitiertheit, Angstzustände, Unruhe, Parästhesien, Hypotonie, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Hautausschlag.

Gelegentlich Verwirrheitszustände, Sehstörungen, Geschmacksstörungen, Hitzegefühl, Ödeme, Pruritus, Urtikaria, Asthenie.

Sonstige NW QTc-Zeit-Verlängerung möglich, insbesondere bei Überdosierung oder Intoxikation. Selten erhöhte Leberenzymwerte. Unter therapeutischen *Moclobemid*-Dosierungen bei Tyraminmengen von 100–150 mg pro Mahlzeit keine klinisch relevanten Blutdruckanstiege.

➤ **Es sollten Nahrungsmittel mit sehr hohem Tyramingehalt sicherheitshalber vermieden werden, da entsprechende unerwünschte Wirkungen niemals gänzlich ausgeschlossen werden können. Cave: nach wie vor bestimmte Käsesorten (100 g Cheddar enthalten 10–100 mg Tyramin, 100 g Stilton ca. 50 mg Tyramin).**

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit *Bupropion*, *Dextromethorphan*, *Linezolid*, *Methylphenidat*, *Pethidin*, *Selegilin*, serotonergen AM (z. B. SSRI, *Clomipramin*, *Duloxetin*, *Venlafaxin*, *Milnacipran*, *Tramadol*, *Tryptophan*) oder Triptanen.
- Bei Gabe von anderen Antidepressiva **nach** MAOH Übergangszeiten beachten, sie sind bei *Moclobemid* deutlich geringer als bei *Tranylcypromin*. Bei Einnahme von MAOH nach vorheriger Gabe von *Clomipramin*,

Fluvoxamin, *Paroxetin* und *Sertralin* ist eine Karenzzeit von mindestens 1–2 Wochen (je nach vorheriger Dosis), bei *Venlafaxin* von einer Woche, bei *Fluoxetin* von 5 Wochen einzuhalten (ggf. Plasmaspiegel messen und prüfen, ob noch *Norfluoxetin* nachweisbar ist).

- QTc-Zeit-Verlängerung möglich: Vorsicht bei Kombination mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM, bei Überdosierung, bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- *Moclobemid* hemmt **CYP2C19** und **CYP2D6**, daher Vorsicht bei Kombinationen mit AM, die **Substrate** dieser Isoenzyme sind (► **Anhang SUB**), z. B. *Metoprolol* oder *Trimipramin*.
- Vorsicht bei Kombination mit *Clopidogrel* (Prodrug): mögliche Wirkabschwächung von *Clopidogrel* aufgrund der Hemmung von CYP2C19 durch *Moclobemid*.

■ Bewertung

[+] Tyraminarme Diät nicht erforderlich (aber: s. oben, Hinweis unter ► Nebenwirkungen), keine Karenzzeit bei Gabe von TZA oder vor operativen Eingriffen, erheblich kürzere Karenzzeit bei Gabe von SSRI als bei *Tranlycypromin*. Keine sexuellen Funktionsstörungen. Keine Kontraindikationen für Engwinkelglaukom und Prostatahypertrophie (keine anticholinergen Eigenschaften). In Dosen bis 600 mg/Tag keine hypertensiven Krisen. Keine Hinweise auf kardiotoxische Wirkung. Mögliche Vorteile bei Depression mit atypischen Merkmalen.

[-] Relativ hohes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial im Vergleich zu moderneren Antidepressiva, die auch effektiver sind.

[R] Routinelabor, Elektrolyte, RR, EKG.

[!] Vorsicht bei schwerer Leberinsuffizienz (Dosisanpassung), instabiler Herz-Kreislauf-Erkrankung, arterieller Hypertonie, erhöhtem Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung (z. B. angeborenes Long-QT-Syndrom, Bradykardie, Hypokaliämie). Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Keine Verordnung** bei Phäochromozytom, Thyreotoxikose.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Modafinil

- Psychostimulierende Substanz, Medikament zur Behandlung der Narkolepsie.
- *Modafinil* moduliert indirekt exzitatorische (Glutamat) und inhibitorische (GABA) Neurotransmitter; über Zunahme von Orexin kommt es zur Dopamin-, Noradrenalin- und Serotoninausschüttung.

Vigil (TEVA)

Tbl. 100/ 200 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Narkolepsie mit und ohne Kataplexien.* Die Narkolepsie erfordert eine chronische Therapie. Die Notwendigkeit einer Verordnung sollte regelmäßig kontrolliert werden.

■ Dosierung

- Initial 200 mg, max. 400 mg (morgens oder aufgeteilt morgens und mittags).
- Bei Konzentrationsstörungen und Erschöpfung geringe Dosis.

[PS] 500–1000 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen.

Häufig Benommenheit, Angst, Depressionen, Denkstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit, psychomotorische Hyperaktivität, Kraftlosigkeit, verminderter Appetit, Parästhesien, Brustschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit, abnorme Leberfunktionstests, verschwommenes Sehen.

Gelegentlich Schlafstörungen, Migräne, Aggression, Feindseligkeit, Agitiertheit, Suizidgedanken, Nervosität, Depersonalisation, Persönlichkeitsstörung, emotionale Labilität, verminderte Libido, anormale Träume, Amnesie, Sprachstörungen, Dyskinesie, Hyperkinesie, Koordinations-, Bewegungsstörungen, Tremor, Vertigo, Geschmacksstörungen, Beinkrämpfe, erhöhter Muskeltonus, Hypästhesie, Rücken-, Nackenschmerzen, Myalgie, Myasthenie, Arthralgie, Zuckungen, Hypertonie, Hypotonie, EKG-Veränderungen, Extrasystolen, Arrhythmie, Bradykardie, Durst, Appetitzunahme, Gewichtsveränderungen, Dysphagie, Mundulzera, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Asthma, Epistaxis, Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Eosinophilie, Leukopenie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, periphere Ödeme, Geschmacksveränderungen, Sehstörungen, trockenes Auge, anormaler Urin, veränderte Häufigkeit der Urinabgabe, Miktionsveränderungen, Stö-

rungen der Monatsblutung, Schwitzen, Hautausschlag, Akne, Pruritus.

Sonstige NW Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen. Reaktionsvermögen kann verringert sein. **Cave:** Es kann sehr selten zu lebensgefährlichen Überempfindlichkeitsreaktionen (**Hautausschläge**) (< 1%) kommen.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit AM, die *Prazosin* (α_1 -Rezeptorantagonist) enthalten.
- Vorsicht bei Kombination mit MAOH, Risiko einer hypertensiven Krise oder eines zentralen Serotoninsyndroms.
- Vorsicht bei Kombination mit *Warfarin*, Kontrolle der Prothrombinzeit.
- *Modafinil* induziert intestinales CYP3A4, daher kann es zu einer Wirkabschwächung mit ausgeprägtem First-pass-Metabolismus kommen, nachgewiesen für *Triazolam* und für *Ethinylestradiol*.
- Bei Kombination mit *Ciclosporin* wurde eine 50%ige Reduktion des *Ciclosporin*-Spiegels beobachtet.
- Bei Kombination mit Antikonvulsiva oder und hormonellen Kontrazeptiva Risiko von Wirkungsabschwächung.
- Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann durch die Induktion von CYP3A4 durch *Modafinil* beeinträchtigt sein. Es werden alternative/begleitende empfängnisverhütende Methoden empfohlen.

■ Bewertung

[+] *Modafinil* steigert dosisabhängig die Wachheit während des Tages. Keine Absetzsymptome. Nicht mehr BtM-pflichtig.

[–] Reaktionsvermögen kann verringert sein. Bei den Off-label-Indikationen (primäre Hypersomnie und ADHS, ggf. auch Augmentationstherapie bei Depression) ist das relativ hohe NW- und Interaktionsrisiko zu beachten. Berichte über den missbräuchlichen Einsatz von *Modafinil* als Partydroge. Die Zulassung beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom und beim chronischen Schichtarbeitersyndrom wurde aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zurückgezogen.

[R] Routinelabor. Blutdruck, Herzfrequenz. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen regelmäßig EKG.

[!] Bei schweren Leber- oder Nierenerkrankungen Dosis halbieren. **Cave:** Es besteht ein geringes Abhängigkeitspotenzial. **Keine Verordnung** bei schweren Angstzuständen, Psychoosen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, besonders Hypertonie, Abhängigkeitsentwicklungen in der Vorgeschichte (Alkohol, Medikamente, Drogen), bei Kindern und Jugendlichen.

[RS 5] *Modafinil* darf in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Morphinsulfat*

- Substitutionsmittel.
- Opioidrezeptoragonist, retardiertes Morphin.

Substitol (mundipharma)

Kps. 30/ 60/ 100 mg (10, 30 Hartkps.) (retardiert)

Kps. 200 mg (10, 30, 60, 90, 120 Hartkps.) (retardiert)

BtM-pflichtig.

■ Indikationen

- *Substitutionsbehandlung im Rahmen medizinischer und umfassender psychosozialer Maßnahmen.*
- Ziel einer effektiven Substitutionsbehandlung ist die vollständige Unterdrückung des Opioidverlangens.

■ Dosierung

- Am 1. Tag 100–200 mg. Bei Bedarf kann nach frühestens 6 h einmalig mit 200 mg Substitol nachdosiert werden, der Patient soll hierbei jedoch noch ausreichend lange auf Zeichen der Überdosierung beobachtet werden.
- Substitol muss zur Substitutionsbehandlung für jeden Patienten individuell dosiert werden: in der Regel sind 500–800 mg/Tag erforderlich. In Einzelfällen müssen deutlich höhere oder geringere Dosierungen gewählt werden. Ziel einer effektiven Substitutionsbehandlung ist die vollständige Unterdrückung des Opioidverlangens. Bei Unterdosierung besteht die Gefahr eines Beigebrauchs anderer Opioide oder anderer Drogen wie z. B. von Kokain oder BZD. Dann ist zunächst eine Dosiserhöhung anzustreben. Bei höheren Dosen ist der Betroffene auf die Intoxikationsgefahr hinzuweisen, ein Beikonsum muss ausgeschlossen werden.
- Täglich kontrollierte Abgabe an den Patienten mit supervidierter Einnahme.
- Substitol-Kapseln sind im Ganzen unzerkaut einzunehmen. Alternativ können die enthaltenen Retard-Pellets direkt eingenommen werden. Das Zerkauen oder Verreiben der Pellets führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von *Morphin*.
- **Take-home-Verfahren** bei längerfristig stabilen Patienten ohne Beigebrauch sollten nur sehr zurückhaltend

genutzt werden, bis ausreichende Daten zu Missbrauch und Weitergabe vorliegen.

[PS] 30–230 ng/ml^(p) 12 h nach der letzten Einnahme von 500 mg *Morphinsulfat*.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig/häufig Stimmungsänderungen, Appetitabnahme, geänderte Aktiviertheit, Denk- und Wahrnehmungsstörungen, Verwirrheitszustände, Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen, Miosis, Obstipation, Erbrechen, Dyspepsie, Schwitzen, Urtikaria, Pruritus, Harnretention.

Gelegentlich/selten Verminderte Libido, Konvulsionen, Tremor, Muskelkontraktionen, Hyperalgesie, Allodynie, verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Nystagmus, Tachykardie, Bradykardie, Blutdruckabfall und Blutdruckanstieg, Bronchospasmen, Dyspnoe, Erhöhung der Pankreasenzyme, Pankreatitis, Darmverschluss, Gallenkoliken, Erhöhung der Leberenzyme, Nierenkoliken.

■ Interaktionen: IRis 4

- Besondere Vorsicht bei Kombination mit anderen stark wirksamen Analgetika.
- Vorsicht bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (Alkohol, andere Drogen, BZD, TZA, Antipsychotika, *Gabapentin*, Antihistaminika); es kann zu wechselseitiger Wirkungsverstärkung mit dem Risiko einer letalen Überdosierung kommen.
- Anticholinergika können anticholinerge NW von Opioiden verstärken. Abschwächung der *Morphin*-Wirkung unter *Rifampicin*.

■ Bewertung

[+] Alternative zu den bereits länger auf dem Markt befindlichen Substitutionsmitteln. Wirksamkeit vergleichbar mit *Methadon* bei Hinweisen auf bessere Verträglichkeit (weniger Schwitzen und Gedämpftsein) und höhere Zufriedenheit mit der Behandlung.

[-] Risiko der Über- und Unterdosierung.

[R] Routinelabor. EKG. Bei höheren Dosen ist der Betroffene auf die Intoxikationsgefahr hinzuweisen, ein Beikonsument muss ausgeschlossen werden.

[!] Vorsicht bei kardialen Erkrankungen, besonders Bradykardie, Atemfunktionsstörungen, erhöhtem Hirndruck, Krampfneigung, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Hypothyreose. Besondere Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Gallenwegerkrankungen und verzögerter Magen-Darm-Passage. **Keine Verordnung** bei Ileus, akutem Abdomen. **Cave:** Substitol kann aufgelöst und injiziert werden (Gefahr u. a. durch Talkum als Hilfsstoff). Bei V. a. missbräuchlicher Verwendung Kapseln entleeren und Pellets unter Aufsicht einnehmen lassen.

[RS 5] Aufgrund fehlender Daten wird von der Anwendung in der Schwangerschaft abgeraten.

Nalmefen*

- Opioidantagonist zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit.

Selincro (Lundbeck)

Tbl. 18 mg (14, 49 Tbl.)

■ Indikationen

- *Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei alkoholabhängigen Patienten. Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (> 60 g/Tag für Männer; > 40 g/Tag für Frauen), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.*
- Eine kontinuierliche psychosoziale Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, sollte die Behandlung begleiten.
- Vor Beginn der Medikation sollte der Patient seinen Alkoholkonsum für etwa 2 Wochen dokumentieren. Erfolgt in dieser Zeit keine spontane Trinkmengenreduktion, kann die Behandlung begonnen und ihre Notwendigkeit regelmäßig überprüft werden.
- *Nalmefen* ist nicht für Patienten bestimmt, deren Therapieziel eine sofortige Abstinenz ist.

■ Dosierung

- *Nalmefen* wird nach Bedarf eingenommen. An jedem Tag, an dem der Patient das Risiko verspürt, Alkohol zu trinken, sollte 1–2 h vor dem voraussichtlichen Zeitpunkt des Alkoholkonsums eine Tablette eingenom-

men werden. Wenn der Patient bereits begonnen hat, Alkohol zu trinken, sollte sobald wie möglich eine Tablette eingenommen werden.

- Maximale Dosis: eine Tablette mit 18 mg/Tag.
- Anwendungsdauer: 6–12 Monate.

[PS] 13–20 ng/ml^(p) 6 h nach der Einnahme von 18 mg.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig/häufig Verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, verminderte Libido, Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien, Hypoästhesie, Tachykardie, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, trockener Mund, Hyperhidrose, Muskelspasmen, Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein, emotionale Beeinträchtigungen, Gewichtsreduktion.

Sonstige NW Halluzinationen, Dissoziationen zumeist nur bei Behandlungsbeginn.

! Falls in einem Notfall Opioide benötigt werden, muss die Dosis stets individuell eingestellt werden. Falls ungewöhnlich hohe Dosen benötigt werden, ist eine engmaschige Beobachtung erforderlich. **Nalmefen** muss eine Woche vor der voraussichtlichen Anwendung von Opioiden vorübergehend abgesetzt werden.

■ Interaktionen: IRis 2

- Minderung der Wirksamkeit von Opioidagonisten.
- Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Alkohol.
- Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit AM, die über die häufigsten CYP450- und UDP-Glukuronosyltransferase-Enzyme (UGT) metabolisiert werden.

- Bei gleichzeitiger Anwendung von starken Inhibitoren des UGT2B7-Enzyms (z. B. *Diclofenac*, *Fluconazol*, *Medroxyprogesteronacetat*, *Meclofenaminsäure*) kann die Exposition mit *Nalmefen* signifikant ansteigen.
- Behandlung mit UGT-Induktoren (z. B. *Dexamethason*, *Phenobarbital*, *Rifampicin*, *Omeprazol*) kann zu subtherapeutischen *Nalmefen*-Konzentrationen führen.

■ Bewertung

[+] Alkoholtherapeutikum, dessen Indikation und Wirkansatz auf die Trinkmengenreduktion abzielen. Durch das Therapieziel der Trinkmengenreduktion besteht die Möglichkeit, die bisher unbehandelten alkoholabhängigen Patienten in einen therapeutischen Prozess einzubinden.

[-] Risiken bei Opioidabhängigkeit und Einnahme von Opioidanalgetika. In einer Nutzenbewertung konnte der G-BA keine Überlegenheit von *Nalmefen* über *Naltrexon* in der Trinkmengenreduktion feststellen, da die vorliegenden Studien keinen indirekten Vergleich zulassen.

[R] Routinelabor mit kardialer Untersuchung, sorgfältige Medikamenten-/Drogenanamnese.

[!] Vorsicht bei leichten und mittelschweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen (aber keine Dosisanpassung nötig) und bei kardiovaskulären Vorerkrankungen. Minderung der Wirksamkeit von Opioidagonisten. **Keine Verordnung** bei Behandlung mit Opioidanalgetika, bestehender oder kurz zurückliegender Opioidabhängigkeit oder akuten Opioidentzugssymptomen, bei kürzlich aufgetretenen akuten Alkoholentzugserscheinungen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfälle, Delirium tremens), bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

[RS 5] Es fehlen ausreichende Studien. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Naltrexon

- Entwöhnungsmittel.
- Opioidantagonist.

Adepend 50 mg Filmtbl. (Desitin)

Tbl. 50 mg (28 Tbl.)

Nemexin¹ (Bristol Myers Squibb)

Tbl. 50 mg (50 Tbl.)

¹ Auch Naltrexon-neuropharm mit gleicher Indikation.

■ Indikationen

- *Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol.* Naltrexon besitzt darüber hinaus bei nicht abstinenzmotivierten Patienten trinkmengenreduzierende Eigenschaften. **Indikation gilt nur für Adepend.**
- *Entwöhnungsbehandlung bei Opiatabhängigkeit (nach erfolgter Entgiftung).* **Indikation gilt nur für Nemexin.** In der Regel handelt es sich um eine sehr gut verträgliche Substanz. Die Gabe von *Naltrexon* kann jedoch bei **aktiv konsumierenden opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome** auslösen. Deshalb sollte vor Behandlungsbeginn ein Intervall von 7–10 Tagen ohne Opioidaufnahme gesichert sein (Drogenscreening im Urin; im Zweifel fraktionierte Testinjektion von 0,2–2 mg/Tag *Naloxon*).

■ Dosierung

- Initial ½ Tbl. Falls nach 1 h keine Entzugssymptome auftreten, kann die restliche ½ Tbl. verabreicht werden.
- Übliche Tagesdosis: 1 Tbl. (50 mg), Einnahme durch Patienten selbst oder supervidiert.
- Wegen der langen Rezeptordissoziations-HWZ sind Variationen des Dosierungsschemas möglich, z. B. montags 2 Tbl., mittwochs 2 Tbl. und freitags 3 Tbl. als Einmalgabe.
- Vor Behandlungsbeginn sollte ein Intervall von 7–10 Tagen ohne Opioidaufnahme gesichert sein, weil bei aktiv konsumierenden opioidabhängigen Patienten Entzugssymptome auftreten können.

[PS] (Summe *Naltrexon* plus 6 β -*Naltrexol*): 30–40 ng/ml^(p)
12 h nach der letzten Einnahme von 50 mg.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Angstzustände, Antriebsschwäche, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen und -krämpfe, Gelenk- und Muskelschmerzen.

Häufig Gesteigerte Energie, Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Benommenheit, Schweißausbrüche, Thoraxschmerzen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Verstopfung, Durstgefühl, gesteigerter Tränenfluss, Hautrötung, verzögerte Ejakulation, Potenzstörungen.

Gelegentlich Müdigkeit, Schwindel, Halluzinationen, Denkstörungen, Depression, Tremor, Sehstörungen, Veränderung des Blutdrucks, Hitzegefühl, Herzklopfen, Atemnot, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Transaminasenanstieg (reversibel).

Sonstige NW Reversible idiopathische thrombozytopenische Purpura.

! Eine erhöhte Intoxikations- und Todesrate ist bei Selbstverabreichung relativ niedriger Dosen von Opioiden unmittelbar nach Beendigung einer *Naltrexon*-Therapie mehrfach beschrieben worden. Eine ähnliche Situation entsteht auch bei passagerem Absetzen von *Naltrexon* (z. B. durch unregelmäßige Einnahme), sodass der Patient über die veränderte Opioidempfindlichkeit während und insbesondere nach **Beendigung der Therapie** aufzuklären ist. Dieselbe Informationspflicht besteht auch bei Entlassung aus der Behandlung in einer beschützten Umgebung (Klinik, Gefängnis etc.). Auch für diese Situation ist eine erhöhte Todesrate bekannt.

■ Interaktionen: IRis 1

- Verminderte Wirkung von opioidhaltigen AM (Hustenmittel, Medikamente gegen Durchfall, opioiderge Analgetika) durch *Naltrexon*, daher sollte die gleichzeitige Gabe vermieden werden.
- Bei Opioidabhängigen kann ein Entzugssyndrom ausgelöst werden.
- Benötigt ein Patient in Notfallsituationen Opioidanalgetika, kann die zur Analgesie erforderliche Dosis höher sein.

■ Bewertung

[+] In der Regel sehr gut verträgliche Substanz. *Naltrexon* hat kein eigenes Abhängigkeitspotenzial. Sinnvoll als medikamentöse Unterstützung bei der Entwöhnungsbehandlung von Opioidabhängigen nach erfolgter Opioidentgiftung bei hochmotivierten Patienten mit guter Adhärenz und ausreichender sozialer Integration. Auch zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit wirksam; es wirkt auch trinkmengenreduzierend. Kann mit anderen Psychopharmaka, wie Antipsychotika und Antidepressiva, sinnvoll kombiniert werden.

[–] Risiken beim Absetzen.

[R] Routinelabor mit kardialer Untersuchung. Leberenzyme.

[!] Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion. **Keine Verordnung** bei schweren Leberfunktionsstörungen, noch nicht erfolgter Opioidentgiftung, Entzugssymptomen im Naloxontest, gleichzeitiger Behandlung mit Opioidanalgetika, akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- oder Psychopharmakaintoxikation.

[RS 4] Eine embryoletale Wirkung ist bei Tieren beschrieben worden. Über die Wirkung in der Schwangerschaft beim Menschen gibt es keine hinreichenden Daten. *Naltrexon* sollte nur verordnet werden, wenn nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung der potenzielle Nutzen überwiegt.

Natriumoxybat*

- Medikament zur Behandlung der Narkolepsie.
- Das Natriumsalz der γ -Hydroxybuttersäure (GHB) wirkt als GABA_B-Rezeptoragonist; dadurch Modulation der Neurotransmission von ACh, DA, NA und Serotonin. *Natriumoxybat* vermehrt den Schlaf der Stadien 3 und 4, verlängert die Schlaflatenz und reduziert REM-Episoden.

Xyrem (UCB)

1 ml Xyrem enthält 500 mg 4-Hydroxybutansäure, Natriumsalz (Natriumoxybat); N1 = 180 ml

BTM-pflichtig.

■ Indikationen

- *Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten.*
- Ziel: Verringerung übermäßiger Tagesschläfrigkeit und Reduktion der Schlafattacken.
- Die Behandlung sollte unter Anleitung eines Arztes, der Erfahrungen in der Behandlung von Schlafstörungen hat, durchgeführt werden.

■ Dosierung

- Initial 4,5 g/Tag, verteilt auf gleiche 2 Dosen, max. 9 g/Tag. Dosissteigerung im Abstand von 1–2 Wochen.
- Erste Dosis vor dem Schlafengehen, zweite Dosis 2,5–4 h später. Mahlzeiten jeweils 2–3 h vor Einnahme.
- **Cave:** Es wurde auf das Risiko von Dosierungsfehlern aufgrund einer Verwechslungsmöglichkeit zwischen Gramm (g) und Milliliter (ml) hingewiesen. Korrekte Dosierung in Gramm (g).

[PS] 4 h nach Verabreichung einer Tagesdosis von 9 g, verteilt auf 2 Dosen: 80–140 µg/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Nausea.

Häufig Müdigkeit, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Schlafwandeln, Schlaflähmung, Sedierung, Somnolenz, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Depression (allerdings gibt es auch Hinweise für eine antidepressive Wirkung der Substanz), Angst, Nervosität, Asthenie, Anorexie, Gefühl des Betrunkenseins, abnorme Träume, Albträume, Aufmerksamkeitsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Kataplexie, Tremor, Stürze, Arthralgie, Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Schnarchen, Nasenverstopfung, Erbrechen, Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Schwitzen, Haut-

ausschlag, Hypästhesie, Parästhesien, Dysgeusie, (Dreh-) Schwindel, verschwommenes Sehen, Palpitationen, periphere Ödeme, Enuresis nocturna, Harninkontinenz. Nasopharyngitis, Sinusitis, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit.

Gelegentlich Psychosen, Denkstörungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Amnesie, Suizidversuch, Myoklonien, Restless-Legs-Syndrom, Stuhlinkontinenz.

Sonstige NW Hypersensitivität, Konvulsionen, Atemdepression, Urtikaria. In seltenen Fällen wurden nach Absetzen von *Natriumoxybat* Rebound-Effekte und Entzugssymptome (Insomnie, Angstzustände, Schwindel und psychotische Zustände) beobachtet. *Natriumoxybat* kann Atemdepression verursachen. Es wurde über Fälle von Abhängigkeit nach illegaler Anwendung von häufig wiederholten Gaben von *Natriumoxybat* berichtet, die weit über dem therapeutischen Dosisbereich lagen.

■ Interaktionen: IRis 2

- Keine Kombination mit sedierenden Hypnotika einschließlich BZD, Schlafmitteln oder Alkohol oder *Tramadol* (auch Verstärkung einer möglichen Atemdepression).
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die die GABA-Dehydrogenase stimulieren oder hemmen (z. B. *Ethosuximid*, *Phenytoin* oder *Valproat*); erhöhte Beeinträchtigung kognitiver Funktionen, Schläfrigkeit, verminderte Fahrtauglichkeit.

■ Bewertung

[+] Behandlungsoption zur Behandlung der Kataplexie bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie.

[–] Hohe NW-Rate, besonders auch anfängliche Depressionen und Ängste möglich. Strikt regulierter Einnahmemodus.

[R] Routinelabor. Atemdepression oder Depression in der Anamnese.

[!] Sorgfältige Überwachung bei Therapiebeginn und bei Dosiserhöhung bei eingeschränkter Leberfunktion und älteren Patienten, Porphyrie, Epilepsie. Bei Herzinsuffizienz bzw. Nierenfunktionsstörungen diätetische Reduktion der Natriumaufnahme. **Cave:** Mit der Gabe von *Natriumoxybat* nehmen Patienten zusätzlich Natrium in einer Größenordnung von 0,75 g (bei einer *Natriumoxybat*-Dosis von 4,5 g/Tag) bis 1,6 g (bei einer *Natriumoxybat*-Dosis von 9 g/Tag) auf. Eine Diät zur Reduktion der Natriumaufnahme sollte sorgfältig bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion erfolgen. **Cave:** Atemdepression. **Cave:** Mindestens 6 h nach der Einnahme von *Natriumoxybat* dürfen keine Tätigkeiten ausgrübt werden, die geistige Wachheit oder motorische Koordinationsfähigkeit erfordern. **Cave:** Patienten müssen vor dem Gebrauch alkoholhaltiger Medikamente in Kombination mit dem AM gewarnt werden. **Keine Verordnung:** schwere Depression.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Nikotin

- Substitutionsmittel.
- Agonist (niedrige Dosen) bzw. Antagonist (höhere Dosen) für Acetylcholin an nikotinischen ACh-Rezeptoren.

Nicorette Pflaster TX¹ (Johnson & Johnson)

Transdermales Pflaster 10/ 15/ 25 mg (7, 14 St.)

Nicorette Kaugummi¹ (Novartis)

Kaugummi 2 mg Tropenfrucht/2 mg Cool Mint/2 mg Spearmint/4 mg Tropenfrucht/4 mg Cool Mint/4 Spearmint (24, 96 St.)

NiQuitin Mini Lutschtabletten¹ (Omega Pharma)

Lutschtbl. 1,5/ 4 mg (20, 60 Lutschtbl.)

¹ Es wurden unter den Generika Präparate mit den typischen Darreichungsformen ausgewählt.

■ Indikationen

- *Behandlung der Tabakabhängigkeit durch Linderung der Entzugssymptome* und Unterstützung der Raucherentwöhnung im Rahmen von Raucherentwöhnungsprogrammen.
- Die Nikotinersatztherapie kann die Symptome eines **Nikotinentzugssyndroms**, wie z. B. Reizbarkeit, innere Unruhe, Stimmungsschwankungen bis hin zu depressiven Syndromen, Konzentrationsstörungen, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme, mildern.
- Klinische Wirkung biphasisch: Zunächst stimulierend, bei höheren Dosierungen aber sedierend; niedrigere Dosen steigern den Atemantrieb, hohe Dosen können zur Atemdepression führen.
- Bei **Applikationsform** Kaugummi starke Schwankungen der Nikotin-Plasmakonzentration, bei Pflasterapplikation gleichmäßige Plasmakonzentration.
- Nikotinpräparate sind im Gegensatz zu den anderen Entwöhnungshilfen, wie z. B. *Bupropion* oder *Vareniclin*, **freiverkäufliche**, nicht rezeptpflichtige AM (Over-the-counter- oder OTC-Produkte).

Abhängig vom Umfang des Tabakkonsums wird mit Beginn des Rauchstopps die Nikotinsubstitution (z. B. transdermales Pflaster) begonnen. Die Therapie wird auch fortgeführt, wenn initial keine komplette Abstinenz erreicht werden kann oder wenn es zu Rückfällen kommt. Dringend empfohlen ist die begleitende Teilnahme an einem Raucherentwöhnungsprogramm.

Bei Patienten mit besonders schwerer Abhängigkeit ist eine Kombination verschiedener Nikotinersatzstoffe (Kaugummi und Pflaster) oder auch die Kombination eines Nikotinersatzstoffs mit *Bupropion* zu erwägen.

Wenn innerhalb von **4 Wochen** das Rauchen **nicht eingestellt** werden kann, sollte die Nikotinersatztherapie **abgesetzt** und ein anderer Therapieansatz gewählt werden.

■ Dosierung

- **Kaugummi:** Raucher mit einem Konsum von bis zu 20 Zigaretten täglich: ein 2-mg-Kaugummi/h. Stärkere Raucher: ein 4-mg-Kaugummi/h, jedoch nicht mehr als 16 Kaugummis pro Tag; nach 4–6 Wochen Dosisreduktion, nach 12 Wochen Beendigung des Konsums.
- **Lutschtabletten:** Raucher mit einem Konsum von bis zu 20 Zigaretten täglich oder Konsum später als 30 min nach dem Aufstehen: eine 1- bis 2-mg-Lutschtablette/h in Abhängigkeit vom Rauchverlangen, stärkere Raucher: eine 4-mg-Lutschtablette/h in Abhängigkeit vom Rauchverlangen, jedoch nicht mehr als 15 Lutschtabletten pro Tag; nach 4–6 Wochen Dosisreduktion, nach 12 Wochen Beendigung des Konsums.
- **Pflaster:** Raucher mit einem Konsum von bis zu 20 Zigaretten täglich: ein Pflaster mit mittlerer Dosisfreigabe pro Tag, stärkere Raucher: zunächst Pflaster mit größerer Wirkstofffreigabe; nach 4–6 Wochen Übergang auf ein Pflaster mit mittlerer Dosisabgabe, nach 8 Wochen auf ein Pflaster mit kleinster Dosisabgabe, nach 12 Wochen Beendigung des Konsums.

■ Nebenwirkungen

Häufig Grundsätzlich ähnliche Nikotin-NW wie beim Rauchen: Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Erbrechen, Tachykardie, periphere Vasokonstriktion.

Gelegentlich Palpitationen, Hautrötungen, Urtikaria.

Sonstige NW Selten reversibles Vorhofflimmern.

■ ■ Pflaster

Sehr häufig/häufig Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Exantheme, Ödeme, Brennen), Erytheme.

■ ■ Kaugummi

Sehr häufig Gastrointestinale Störungen, Schluckauf, Übelkeit, Reizungen in Mund oder Hals, Schmerzen in den Kaumuskeln.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vorsicht bei Kombination mit *Vareniclin*.
- Tabakrauch, nicht Nikotin, induziert CYP1A2. Daher ist nach Aufgabe des Rauchens und Umstellung auf Nikotin innerhalb von 3 Tagen mit einem Ansteigen der Plasmakonzentrationen von AM zu rechnen, die **Substrate** von **CYP1A2** sind, z. B. *Clozapin* oder *Olanzapin* (► **Anhang SUB**). Der induzierende Effekt auf CYP1A2 ist auch bei Umstellung auf E-Zigaretten zu beachten.

■ Bewertung

[+] Der Einsatz von Nikotinersatzstoffen hat sich bei regelmäßigem Konsum von > 15 Zigaretten am Tag oder nach erfolglosen, nichtpharmakologisch gestützten Absetzversuchen bewährt.

[–] Relativ viele Interaktionen mit anderen AM.

[R] Routinelabor. Kardiale Diagnostik, RR.

[!] Vorsicht bei stabiler Angina pectoris, älterem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Hypertonie, höhergradigen Leberfunktionsstörungen, Hyperthyreose, Diabetes, Gastritis und akuten Magen- und Duodenalulzera. **Keine Verordnung** bei instabiler Angina pectoris, nach frischem Myokard- oder Hirninfarkt, schweren Herzrhythmusstörungen, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

[RS 4] Rauchen erhöht das Risiko für den Fetus deutlich. Sollte eine Raucherentwöhnung ohne AM in der Schwangerschaft nicht möglich sein, müssen die Gefahren des Weiterrauchens gegen das Risiko der Nikotinsubstitution abgewogen werden.

Nimodipin

■ Bewertung

[–] *Nimodipin* wurde früher als Nootropikum für die Indikation hirnorganisch bedingte Leistungsstörungen im Alter mit deutlichen Beschwerden wie Gedächtnis-, Antriebs- und Konzentrationsstörungen sowie Stimmungslabilität zugelassen. Es wurde danach nur eine Studie bei der vaskulären Demenz mit positivem Ergebnis veröffentlicht. Bei der vaskulären Demenz sind heute primär *Memantin* oder AChE-I zu versuchen. Es besteht kein Wirksamkeitsnachweis als Antidementivum. *Nimodipin* ist in der psychiatrischen Pharmakotherapie **nicht indiziert**.

Nitrazepam

- Hypnotikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 15–30 h.

Novanox (Pfleger)

Tbl. 5 mg (20 Tbl.)

Tbl. 10 mg (20 Tbl.) (**Novanox forte**)

■ Indikationen

- *Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen; nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad.*

■ Dosierung

- Ambulant 2,5–5 mg; max. 10 mg.
- Ältere Patienten: 2,5 mg, max. 5 mg.

[PS] 1 h nach Einnahme von 10 mg: 50–120 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Keine Häufigkeitsangaben vom Hersteller. Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Benommenheit, Sedierung, Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen, Ataxie, Schwindel, Sehstörungen, Hypotension. Bei älteren Patienten erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche. Verminderte Libido.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten) bekannt. Unter *Nitrazepam*, stärker als bei anderen BZD, sind paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen häufiger auf.

■ Interaktionen: IRis 3

- Bei Kombination mit AM, die **CYP3A4 hemmen** oder **induzieren**, kann es zu einer Wirkverstärkung bzw. -abschwächung kommen (► **Anhang INT**). Die Effekte scheinen klinisch nicht relevant zu sein. Bei Risikopatienten und im Alter allerdings grundsätzlich Vorsicht.

■ Bewertung

[+] Hochwirksames Hypnotikum bei Patienten, die auf andere Hypnotika nicht ansprechen.

[–] Sehr hohes **Abhängigkeitsrisiko**. Kumulationsgefahr, besonders bei wiederholter Gabe und bei älteren Patienten. Im Vergleich zu *Flunitrazepam* und *Flurazepam* zwar kürzere HWZ (mittellang), aber insgesamt gleiche Risiken. **Psychiatrischer Einsatz nur in Ausnahmefällen bei hartnäckigsten Schlafstörungen.**

[R] Abhängigkeitsanamnese! Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] **Keine Verordnung** bei schweren Leberfunktionsstörungen, Myasthenia gravis, Ataxie, Ateminsuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Olanzapin

- Atypisches Antipsychotikum mit trizyklischer Struktur.
- Blockade von mACh-, 5-HT₂-, D₁₋₅-Rezeptoren, außerdem α_1 - und H₁-Rezeptoren.

Zyprexa (Lilly)

Tbl. 2,5/ 5/ 7,5/ 10/ 15 mg (35, 70 Tbl.); 20 mg (35 Tbl.)

Schmelztbl. 5/ 10/ 15/ 20 mg (35, 70 Tbl.) (**Zyprexa Velotab**)

Durchstechfl. 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (5 mg/1 ml), nur i.m.

Depotpräparat (nur i. m., tief intragluteal): *Olanzapinpamoat*

Zypadhera (Lilly)

Durchstechfl. 210/ 300/ 405 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension (150 mg/1 ml)

■ Indikationen

- *Schizophrenie, auch zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben.*
- *Mäßig schwere bis schwere manische Episoden.*
- *Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische Phase auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat.*

Parenteral akut (nur i.m.)

- *Schnelle Beherrschung von Erregungszuständen bei Patienten mit Schizophrenie für die Dauer von bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen, wenn eine orale Behandlung nicht angezeigt ist.*

Depotpräparat (**Olanzapinpamoat**)

- *Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten (18–65 J.) mit Schizophrenie, die während einer akuten*

Behandlung hinreichend mit oralem Olanzapin stabilisiert wurden.

■ Dosierung

Oral

- Initial 10 mg, Dosisbereich 5–20 mg/Tag. In der Akutpsychiatrie werden vorübergehend manchmal höhere Dosen eingesetzt (initial 20 mg, dann auch 30–40 mg/Tag).
- Anfangsdosis bei Patienten > 65 J. 2,5–5 mg, vorzugsweise zur Nacht.

[PS] 20–80 ng/ml^P.

Parenteral akut (nur i.m.)

- Initial 10 mg i.m., 2. Dosis (5–10 mg i.m.) nach 2 h möglich, nicht mehr als 3 Injektionen in 24 h, nicht länger als 3 aufeinanderfolgende Tage; max. 20 mg/Tag (einschließlich aller Darreichungsformen). Bei Patienten > 60 J. initial und folgend 2,5–5 mg i.m.
- Bei Leber-/Nierenfunktionsstörung Dosisreduktion.

Depotpräparat

- 150 mg, 210 mg, 300 mg alle 2 Wochen; 300 mg und 405 mg alle 4 Wochen.

Umstellung

Entsprechend der oralen täglichen Zieldosis werden folgende Empfehlungen zur Dosierung von *Olanzapin-pamoat* gemacht:

- Oral 10 mg, Anfangsdosis (Depot) 210 mg/2 Wochen, Erhaltungsdosis (Depot) nach 2 Monaten 150 mg/2 Wochen oder 300 mg/4 Wochen.

- Oral 15 mg, Anfangsdosis (Depot) 300 mg/2 Wochen, Erhaltungsdosis (Depot) nach 2 Monaten 210 mg/2 Wochen oder 405 mg/4 Wochen.
- Oral 20 mg, Anfangsdosis (Depot) 300 mg/2 Wochen, Erhaltungsdosis (Depot) nach 2 Monaten 300 mg/2 Wochen.

! *Olanzapinpamoat* darf nur durch tiefe gluteale i.m.-Injektion von medizinischem Fachpersonal, das in der adäquaten Injektionstechnik geschult ist, angewendet werden. Die Injektion muss in einer Einrichtung appliziert werden, in der eine Überwachung nach der Injektion und Zugang zu geeigneter medizinischer Behandlung im Falle einer Überdosierung sichergestellt werden kann. Nach jeder Injektion müssen die Patienten in einer medizinischen Einrichtung von angemessen qualifiziertem Personal für mindestens 3 h auf Anzeichen und Symptome einer *Olanzapin*-Überdosierung beobachtet werden. Es muss sichergestellt werden, dass der Patient wach, orientiert und frei von jeglichen Zeichen und Symptomen einer Überdosierung ist. Wenn eine Überdosierung vermutet wird, muss eine eingehende medizinische Überwachung und Kontrolle weitergeführt werden, bis eine Untersuchung bestätigt, dass die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind. Die Patienten müssen vor der Anwendung von *Olanzapinpamoat* mit oralem *Olanzapin* behandelt werden, um Verträglichkeit und Ansprechen festzustellen.

■ Nebenwirkungen

Das Risiko für Gewichtszunahme und metabolische Syndrome ist unter *Olanzapin* höher als unter vielen anderen

Antipsychotika (außer *Clozapin*); die Gewichtszunahme scheint nach Fallberichten und ersten systematischen Studien bei Therapie mit Schmelztabletten geringer auszufallen als unter herkömmlichen Tabletten; der zugrunde liegende Mechanismus ist noch unklar. Zudem sind mittlerweile hilfreiche nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen zur Prävention und Reduktion der unter *Olanzapin* häufig auftretenden Gewichtszunahme bekannt.

Verschlechterung der Parkinson-Symptome und Halluzinationen bei Parkinson-Erkrankung sind möglich, in klinischen Studien bei demenzassoziierten Psychose höhere Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen, abnormer Gang, Stürze.

Sehr häufig Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, erhöhte Prolaktinspiegel.

Häufig Müdigkeit, Asthenie, Schwindel, Akathisie, Parkinsonismus, Dyskinesien, Appetitsteigerung, Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, erhöhte Glukose-, Triglyzerid- und Cholesterinspiegel, Glukosurie, passagere Erhöhung der Lebertransaminasen, Erhöhung von alkalischer Phosphatase, CK, γ GT, Harnsäure, leichte, meist vorübergehende anticholinerge Effekte (Verstopfung, Mundtrockenheit), Ausschlag, Arthralgie, Ödeme, erektile Dysfunktion, erniedrigte Libido (Männer und Frauen), Fieber.

Gelegentlich Bradykardie, QTc-Zeit-Verlängerung, Lichtüberempfindlichkeit, Alopezie, Harninkontinenz, Harnverhalt, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Amenorrhö, Gynäkomastie, Galaktorrhö bei Frauen, geblähtes Abdomen, Nasenbluten, epileptische Anfälle, Dystonie, tardive Dyskinesien, Amnesie, Dysarthrie, immunologische Überempfindlichkeit, hohe Kreatinphosphokinasewerte, erhöhtes Gesamtbilirubin, Thromboembolien.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, Hepatitis (einschließlich hepatozellulärer oder cholestatischer Leberschädigung oder Mischform), Entwicklung oder Verschlechterung eines Diabetes, gelegentlich begleitende Ketoazidose oder Koma (einschließlich einiger letaler Fälle), Thrombozytopenie, Hypothermie, Pankreatitis, ventrikuläre Tachykardie/Fibrillation, Rhabdomyolyse, Priapismus, Schlafwandeln.

Bei Langzeitgabe (> 48 Wochen): Gewichtszunahme (sehr häufig $\geq 25\%$ des Ausgangsgewichts), Zunahme von Glukose, Gesamt-LDL/HDL-Cholesterin, Triglyzeriden.

Bei Kindern und Jugendlichen in Kurzzeitstudien größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen als bei Erwachsenen.

■ ■ Parenteral (akut i.m.)

Häufig Schläfrigkeit, Bradykardie mit oder ohne Hypotonie oder Synkopen, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Unbehagen an der Injektionsstelle.

Gelegentlich Sinus-Pause, Hypoventilation.

Sehr selten Atemdepression, Schlafwandeln, Bradykardie oder Todesfälle, i. Allg. bei Patienten mit gleichzeitiger BZD- oder Antipsychotika-Behandlung oder *Olanzapin*-Dosen > 20 mg/Tag. NW sonst wie bei oraler Medikation möglich.

Absetzsymptome Bekannt: Schwitzen, Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, Übelkeit, Erbrechen.

■ ■ Parenteral (*Olanzapinpamoat*, Depot)

Sehr häufig/häufig Bei < 0,1% der Injektionen und etwa 1,4% der Patienten: **Postinjektionssyndrom** mit Symptomen wie bei *Olanzapin*-Überdosierung, meist innerhalb 1 h nach Injektion, selten zwischen 1–3 h, sehr selten nach 3 h:

Sedierung bis Koma und/oder Delir (einschl. Verwirrtheit, Desorientiertheit, Agitation, Angst, weitere kognitive Beeinträchtigungen), EPS, Sprachstörungen, Ataxie, Aggression, Schwindel, Schwäche, Hypertension, Krampfanfälle.

Sonstige NW Sedierung, bei etwa 8% NW an der Injektionsstelle: bei ca. 5% Schmerzen, zudem knötchenartige, erythemartige, ödemartige, nichtspezifische Reaktionen, Irritationen, Bluterguss, Hämorrhagie, Taubheitsgefühl, selten Abszesse.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei Kombination mit BZD; **keine Kombination mit BZD i.v.**
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Tritt unter *Olanzapin* eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da durch Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
- Gegenseitige Wirkabschwächung bei Kombination mit Dopaminagonisten, auch von Stimulanzien vom Amphetamintyp.
- Bei Kombination mit *Valproat* ist mit einem erhöhten Risiko einer Thrombo-, Leuko- oder Neutrozytopenie zu rechnen.
- Bei Kombination mit *Valproat* kann es sowohl zu einem Abfall als auch zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von *Olanzapin* kommen, da *Valproat* Glukuronosyltransferasen (UGT) hemmt und langfristig UGT und CYP1A2 induziert. Die induzierenden Effekte sind bei Rauchern und Nichtrauchern unterschiedlich. Die Kombination sollte daher nur mit wiederholter Kontrolle der Plasmakonzentrationen von *Olanzapin* und *Valproat* angewandt werden.

- Vorsicht bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP1A2** (► **Anhang INT**) (z. B. *Fluvoxamin*); es kommt zum verlangsamten Abbau und somit Anstieg der Plasmakonzentration von *Olanzapin* (bis zu 3-fach). Raucher haben im Mittel um 30% niedrigere Plasmakonzentrationen als Nichtraucher. Anstieg der Plasmakonzentration im Verlauf einer Woche nach Beendigung des Rauchens.

➤ **Keine Kombination von *Olanzapin* parenteral mit BZD parenteral.**

■ **Bewertung**

[+] Breites Wirkungsspektrum, Hinweise für Wirksamkeit bei Therapieresistenz. Einsatz in der Notfallpsychiatrie bewährt. Geringes Risiko für EPS.

[-] Hohes Risiko für metabolisches Syndrom (Gewichtszunahme, Dyslipidämie, Diabetesinduktion). Das Risiko für Gewichtszunahme und metabolisches Syndrom ist unter *Olanzapin* höher als unter anderen Antipsychotika (außer *Clozapin*). Oft langanhaltende sedierende Wirkung. Risiko eines Postinjektionssyndroms beim Depotpräparat mit umfangreichen Vorsichtsmaßnahmen. Unter AAP hohe Evidenz zur Krampfschwellensenkung.

[R] Routinelabor, BZ, Blutfette, Blutbild (trizyklische Substanz!), Gewicht, RR, EKG (QTc). Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen (ggf. Dosisanpassung), kardialer Vorschädigung, klinisch relevante QTc-Zeit-Verlängerung möglich, Hypotonie, Prostatahypertrophie, Diabetes, Krampfanfällen in der Anamnese, Leukopenien und/oder Neutropenien jeglicher Ursache. **Keine Verordnung** bei Engwinkelglaukom. Keine Zulassung bei

psychotischen Symptomen bei Demenz oder Parkinson-Erkrankung (s. auch unten, ► Hinweis).

[RS 3] Die umfangreichsten Daten unter den AAP liegen für *Olanzapin* vor. Diese allerdings im Vergleich zu den Antidepressiva kleine Zahl von Studien ergab ein relativ unauffälliges Risikoprofil. Wenn eine Verordnung von Antipsychotika unumgänglich ist, sollte die Wahl zwischen *Olanzapin* und *Quetiapin* erfolgen. *Olanzapin* sollte auch Antikonvulsiva vorgezogen werden.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QT_c < 480$ ms); große Vorsicht bei QT_c -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Opipramol

- Anxiolytikum.
- Piperazinylderivat; trizyklische Struktur! Starker Ligand an σ_1 - und σ_2 -Rezeptoren und (geringe) antagonistische Effekte am $5-HT_2$ -, H_1 - sowie D_2 -Rezeptor bei erhöhtem Dopaminumsatz. Keine Hemmwirkung auf Monoaminwiederaufnahme. Geringe anticholinerge Aktivität.

Insidon (Laboratoires Juvise Pharmaceuticals)

Drg. 50 mg (20, 50, 100 Drg.)

Tbl. 100 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Trpf. 1 ml (24 Trpf.) enthält 100 mg *Opipramol*

■ Indikationen

- Generalisierte Angststörung.
- Somatoforme Störungen.

■ Dosierung

- 50–200 mg/Tag in 1–3 Einzelgaben, Hauptdosis abends, max. 300 mg/Tag.

[PS] 50–500 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Häufig Müdigkeit, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation.

Gelegentlich Schwindel, Benommenheit, Obstipation.

Sonstige NW Es können alle NW einer trizyklischen Substanz auftreten. Blutbildveränderungen. Eingeschränktes Reaktionsvermögen möglich. QTc-Zeit-Verlängerung. Sehr selten Glaukomanfälle, Haarausfall, schwere Leberfunktionsstörungen, Einzelfallberichte über Induktion von Manien.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH.
- Keine Kombination mit Anticholinergika. **Cave:** besonders bei älteren Patienten (erhöhtes Delirrisiko!).
- Vorsicht bei Kombination mit Antikonvulsiva, Antiarrhythmika, Antipsychotika, Hypnotika oder anderen AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen.
- Vorsicht bei Kombination mit **CYP2D6-Inhibitoren**, z. B. *Fluoxetin* (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Keine Abhängigkeits- oder Absetzphänomene. Nach neuen Zulassungskriterien geprüft.

[–] Trizyklische Substanz mit vielfältigeren NW als bei BZD. Relativ viele NW, auch geringgradige Sedierung. Bei Wahl eines Psychopharmakons zur Behandlung von GAS sind SSRI, SSNRI (z. B. *Venlafaxin*) oder *Pregabalin* vorzuziehen.

[R] Routinelabor. EKG. Blutbildkontrolle (Neutropenie, Agranulozytose) bei Fieber, grippalen Infekten und Angina (trizyklische Substanz!). Leberwerte bei Langzeitbehandlung.

[!] Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität. Bei leicht- bis mittelgradiger Leber- bzw. Niereninsuffizienz ggf. Dosisanpassung. Regelmäßige Kontrolle bei Kombination mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM. **Keine Verordnung** bei akutem Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Harnverhalt, paralytischem Ileus, schweren Leber- und Nierenerkrankungen, angeborenem Long-QT-Syndrom, vorbestehender QTc-Zeit-Verlängerung oder anderen signifikanten kardialen Störungen.

[RS 4] Wenige Daten, aber auch keine besonderen Hinweise auf teratogene Wirkung. Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Orlistat

- Medikament zur Behandlung der Adipositas.
- Lipasehemmer. *Orlistat* bindet an die Pankreaslipase, die im Dünndarm blockiert wird; 30% des aufgenommenen Fetts werden unverdaut wieder ausgeschieden.

Xenical (Roche)

Kps. 120 mg (42, 84 Kps.)

alli (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare)

Kps. 60 mg (42, 84 Kps.)

■ Indikationen

- *Adipositas oder Übergewicht* ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bei Vorliegen begleitender Risikofaktoren bei gleichzeitiger Einhaltung einer hypokalorischen Diät im Sinne eines „Gewichtsmanagements“.
- *Orlistat* ist in einer Dosierung von 60 mg rezeptfrei, aber apothekenpflichtig für die Gewichtsreduktion von Erwachsenen mit einem BMI von mindestens 28 kg/m^2 zugelassen. Das AM soll nicht länger als 6 Monate eingenommen werden.

■ Dosierung

- **Xenical:** $3 \times 120 \text{ mg/Tag}$; 30–60 min vor der Nahrungsaufnahme und nicht mehr als 1 h später einnehmen. Enthält die Mahlzeit keine Fette (oder wird sie ausgelassen), kann auf die Medikation verzichtet werden.
- **alli:** $3 \times 60 \text{ mg/Tag}$.
- Dauer der Behandlung ca. 6 Monate.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Diarrhö, Steatorrhö, ölige Absonderungen am After, Bauchschmerzen und -beschwerden, Flatulenz, Stuhldrang, vermehrte Stühle, Kopfschmerzen, Infektionen der Atemwege, Hypoglykämie, Influenza.

Häufig Völlegefühl und Blähungen, Rektumschmerzen, Stuhlinkontinenz, Zahnbeschwerden, Harnwegsinfektion, Menstruationsbeschwerden, Abgeschlagenheit, Angstgefühle.

Gelegentlich Erhöhung der Lebertransaminasen, rektale Blutungen, Divertikulitis, Pankreatitis, Angioödem.

Sonstige NW In Einzelfällen Hypertonie, schwere Leberfunktionsstörungen.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine pharmakodynamischen Interaktionen, weil *Orlistat* das Darmlumen nicht in nennenswerten Mengen verlässt.
- Keine Kombination von Fibraten, *Acarbose*, Biguaniden.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von *Pravastatin*.
- Bei Kombination von Antikoagulanzen, z. B. *Phenprocoumon*, INR regelmäßig kontrollieren, denn *Orlistat* vermindert die Resorption von *Vitamin K*.
- Die Behandlung mit Antidiabetika ist bei gleichzeitiger Gabe von *Orlistat* engmaschig zu überwachen. Es wurden Fälle rektaler Blutungen gemeldet.
- *Orlistat* kann indirekt die Verfügbarkeit von oralen Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormonen, Antiepileptika und *Amiodaron* verringern (Fälle ungewollter Schwangerschaften, Hypothyreosen und epileptischer Anfälle).
- *Orlistat* vermindert die Bioverfügbarkeit von *Ciclosporin*. Bei Kombination (Senkung der *Ciclosporin*-Spiegel

im Blut um etwa 30%) Kontrolle der *Ciclosporin*-Plasmakonzentrationen, bis diese sich stabilisiert haben.

■ **Bewertung**

[+] Keine systemische, sondern lokale Wirkung.

[-] Wegen häufigen Auftretens subjektiv sehr unangenehmer Inkontinenzsymptome nur eingeschränkt anwendbar. Häufige Überprüfung der Leberfunktion (Absetzen der Medikation bei Erschöpfung, Fieber, Gelbsucht, Urin- oder Stuhlverfärbung, Schmerzen im Oberbauch, Appetitminderung, Übelkeit). Wegen der schlechten gastrointestinalen Verträglichkeit und des fraglichen langfristigen Nutzens ist *Orlistat* **nicht empfehlenswert**. *Orlistat* ist vom G-BA als Lifestyle-Medikament bewertet worden.

[R] Routinelabor, besonders Leberfunktion. Bei Behandlung mit Antidiabetika: BZ engmaschig überwachen.

[!] Vorsicht bei Nieren- und Leberinsuffizienz und bei älteren Patienten. *Orlistat* kann Nierensteine bei chronischer Nierenerkrankung verursachen. **Keine Verordnung** bei chronischem Malabsorptionssyndrom, Cholestase, Leberfunktionsstörungen (*Orlistat* steht unter Beobachtung der FDA).

[RS 5] Es gibt zu wenige Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Oxazepam

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 6–25 h, keine aktiven Metaboliten.

Adumbran (Boehringer Ingelheim)Tbl.¹ 10 mg (10, 20, 50 Tbl.)¹ Oxazepam-Generika auch: 50 mg (z. B. Oxazepam-ratio-pharm).■ **Indikationen**

- *Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen.*
- *Symptomatische Behandlung von Durchschlafstörungen.*

■ **Dosierung**

- **Angstzustände:** 10–30 mg in 2–3 Einzelgaben, max. ambulant 60 mg/Tag. Stationär in Ausnahmefällen bis zu 150 mg.
- **Durchschlafstörungen:** 10 mg abends ca. ½ h vor dem Schlafengehen, max. 30 mg.
- Ältere Patienten: halbe Dosis.

[PS] 200–1500 ng/ml^(p).■ **Nebenwirkungen**

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Tagesmüdigkeit (meist nur zu Beginn der Therapie), Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltagssicherheit, Kumulationsgefahr. Kopfschmerzen, Schwindel. Sehstörungen, Artikulationsstörungen, Atemdepression (bei hoher Dosis), Muskelschwäche, Leberfunktionsstörung, Hypotonie, Appetitstörungen, Leukopenie.

Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter

höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf. Anterograde Amnesie.

■ Interaktionen: IRis 1

- Unter *Valproat* kann es zu einer Wirkverstärkung kommen.

■ Bewertung

[+] Keine Dosiseinschränkung bei Lebererkrankungen (kurze HWZ, keine aktiven Metaboliten). Schneller Wirkungseintritt. Kaum Interaktionsrisiken.

[-] **Abhängigkeitsrisiko.** Sedierung (oft aber auch erwünscht).

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei schweren Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 4] Mehrere Studien in der Frühschwangerschaft zeigen ein nur geringes Risiko; es gibt aber auch wenige Fallberichte über Fehlbildungen. Die längerfristige Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden. Ein vorübergehender Einsatz kann aufgrund der bisherigen Daten in Ausnahmезuständen akzeptiert werden.

Oxycodon/Naloxon*

- Medikament zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.
- Kombination eines Opioids mit einem Opioid-antagonisten.

Targin (Mundipharma GmbH)

Retardtbl. 5 mg/2,5 mg (20, 50, 100 Tbl.); 10 mg/5 mg (20, 50, 100 Tbl.); 20 mg/10 mg (20, 50, 100 Tbl.); 40 mg/20 mg (20, 50, 100 Tbl.)

BTM pflichtig.

■ **Indikationen**

- *Second-line-Therapie bei schwerem bis sehr schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom nach Versagen der dopaminergen Therapie.*

■ **Dosierung**

- 2 × täglich 1 Retardtbl. nach festem Zeitschema.
Anfangsdosis 2 × täglich 5 mg/2,5 mg.

[PS] 6–12 ng/ml für *Oxycodon* und 0,1–0,2 ng/ml für *Naloxon*^(P).

■ **Nebenwirkungen**

Sehr häufig Kopfschmerz, Somnolenz, Obstipation, Übelkeit, Hyperhidrosis, Ermüdung.

Häufig Appetitabnahme, Schlaflosigkeit, Depressionen, Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Parästhesien, Sehstörungen, Vertigo, Hitzewallungen, Blutdruckzunahme, Blutdruckabfall, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Erbrechen, Erhöhung leberspezifischer

Enzyme (GPT, γ -GT), Pruritus, Hautreaktionen/Hautauschlag, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Durst, Schmerzen.

Gelegentlich Verminderte Libido, Schlafattacken, Geschmacksstörungen, Dyspnoe, Flatulenz, Erektionsstörungen, Arzneimittelentzugssyndrom, periphere Ödeme, Verletzungen durch Unfälle.

■ Interaktionen: IRis 4

- Zentral dämpfend wirkende Substanzen (Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Antipsychotika, Antihistaminika und Antiemetika) können den ZNS-dämpfenden Effekt (z. B. die Atemdepression) von Targin verstärken.
- Vorsicht bei Kombination mit MAOH.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von *Oxycodon* und *Cumarin*-Derivaten sind relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized Ratio/INR und des Quick-Werts in beide Richtungen) beobachtet worden.
- Eine Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren** oder **-Induktoren** sollte vermieden werden (► **Anhang INT**). Bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. *Cimetidin* oder *Ketoconazol*, verläuft der Hauptabbauweg über CYP2D6. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Bildung von *Oxymorphon*. Es ist dann mit einer verstärkten opiodagonistischen Wirkung zu rechnen, da *Oxymorphon* 14-fach stärker am μ -Opiodrezeptor wirkt als *Oxycodon*. CYP3A4-Induktoren, wie z. B. *Rifampicin*, *Carbamazepin*, *Phenytoin* oder *Johanniskraut*, beschleunigen den Abbau von *Oxycodon* und führen möglicherweise zum Wirkverlust.
- Bei Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren kommt es zu keiner signifikanten Veränderung der Plasmakon-

zentration von *Oxycodon*, und die Bildung von *Oxymorphon* und *N-Desmethyloxymorphon* wird geringfügig gehemmt.

■ Bewertung

[+] Kombination zur wirkungsvollen Behandlung des RLS nach Versagen einer dopaminergen Therapie.

[-] Empfehlungen beruhen auf nur einer RCT. Hohes Risikopotenzial.

[R] Routinelabor. EKG, Abhängigkeits- und Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Prostatahypertrophie, leichten Leber- und Nierenfunktionsstörungen, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Anfallsbereitschaft, Pankreatitis, Myxödem, älteren oder geschwächten Patienten, Hypothyreose, M. Addison, Cholelithiasis. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen strenge Kontrollen. **Keine Verordnung** bei schwerer Atemdepression, nichtopioidbedingtem paralytischem Ileus, mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, Opioidabusus in der Anamnese.

- ❗ — Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Bei Patienten mit RLS, die zusätzlich an einem Schlafapnoe-Syndrom leiden, ist bei der Behandlung mit Targin aufgrund des additiven Risikos einer Atemdepression mit Vorsicht vorzugehen.
- Die chronische Anwendung von Targin kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abruptem Beenden der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Toleranzentwicklung kommen.

- Bei Umstellung von Patienten mit Langzeitanwendung hoher Dosen von Opioiden kann Targin Entzugssymptome auslösen. Targin ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Paliperidon*

- Atypisches Antipsychotikum mit Retard-Galenik.
- Antagonist an D_2 - und $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren. Antagonistische Wirkung an α_1 - und α_2 -adrenergen und H_1 -Rezeptoren; keine anticholinerge Aktivität. *Paliperidon* ist der primäre, aktive Metabolit von *Risperidon*.

Invega (Janssen-Cilag)

Retardtbl. 3/ 6/ 9 mg (28, 49, 98 Tbl.)

Depotpräparate (nur i.m.): *Paliperidonpalmitat*

Xeplion (Janssen-Cilag)

Fertigspritze 25/ 50/ 75/ 100/ 150 mg

Trevicta (Janssen-Cilag)

Fertigspritze 175/ 263/ 350/ 524 mg

■ Indikationen

Oral: Invega

- Schizophrene Störungen.
- Behandlung psychotischer oder manischer Symptome bei schizoaffektiven Störungen.

Depotpräparate (nur i.m.):**■ Xeplion:**

- *Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.*
- *Bei bestimmten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie und früherem Ansprechen auf orales Paliperidon oder Risperidon kann Xeplion ohne vorherige Einstellung auf eine orale Behandlung angewendet werden, wenn die psychotischen Symptome leicht bis mittelschwer sind und eine Behandlung mit einem Depot-Antipsychotikum erforderlich ist.*

■ Trevicta:

- *Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen. Trevicta soll nur bei Patienten eingesetzt werden, die bereits vorher auf die 1-Monats-Depotformulierung (Xeplion) stabil eingestellt wurden.*

■ Dosierung**Oral**

- Initial 3–6 mg (nüchtern oder mit dem Frühstück); max. 12 mg/Tag, auch bei älteren Patienten.
- *Paliperidon* muss als ganze Tablette geschluckt werden. Der Wirkstoff befindet sich in einer nichtresorbierbaren Hülle, die aus dem Körper ausgeschieden wird.
- Dosisanpassung bei leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht notwendig. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (50–80 ml/min Kreatinin-Clearance) 3 mg/Tag.

[PS] 20–60 ng/ml^(p).

Depotpräparate (nur i.m.)

■ Xeplion:

- Initial 150 mg → am 8. Tag 100 mg → dann alle 4 Wochen 75 mg. Erhaltungsdosis 25–150 mg.
- Bei der Umstellung von oraler antipsychotischer Medikation auf Xeplion kann am Tag nach der letzten Einnahme mit der ersten Injektion begonnen werden. Bei der Umstellung von einem anderen Depot-Antipsychotikum (einschließlich Risperdal Consta) sollte nach dem letzten Dosisintervall begonnen werden.
- *Paliperidon* oral 3 mg entsprechen i.m. 50–75 mg; 6 mg entsprechen 100–150 mg i.m.
- Bei Umstellung von Risperdal Consta (25/ 37,5/ 50 mg alle 2 Wochen) sind die Äquivalenzdosen für Xeplion 50, 75 bzw. 100 mg alle 4 Wochen.
- Deltoide und gluteale Injektion zugelassen. Zu Beginn deltoide Injektion empfohlen.

■ Trevicta:

- Die Dosis soll auf der vorherigen Xeplion-Dosis basieren. Es entsprechen 150/ 263/ 350/ 525 mg Trevicta jeweils einer 1-Monats-Dosierung von 50/ 75/ 100/ 150 mg Xeplion (3,5-fache Dosis). Klinische Erfahrungen zu Detailfragen der Umstellung liegen noch nicht vor; sie sind ggf. der Fachinformation zu entnehmen.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Parkinsonoid, Akathisie, Sedierung, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen.

Häufig Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektionen, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Manie, Agitiertheit, Depression, Angst, Schwindel, EPS: v. a. Dysto-

nie, Dyskinesie, Tremor, verschwommenes Sehen, Erregungsleitungsstörungen, QTc-Zeit-Verlängerungen, Bradykardie, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Hypertonie, pharyngolaryngealer Schmerz, Husten, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerzen, erhöhte Transaminasen, Pruritus, Hautausschlag, muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Amenorrhö, Pyrexie, Asthenie, Fatigue.

Gelegentlich Pneumonie, Atemwegsinfektion, Zystitis, Ohrinfektion, Tonsillitis, Anämie, reduzierter Hämatokrit, Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Anorexie, Triglyzeride erhöht, Schlafstörungen, Verwirrtheit, verminderte Libido, Anorgasmie, Nervosität, Albträume, Konvulsionen, Synkopen, psychomotorische Hyperaktivität, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörung, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie, Konjunktivitis, trockenes Auge, Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen, AV-Block, Sinusarrhythmie, EKG-Veränderungen, Palpitationen, Hypotonie, Dyspnoe, Keuchen, Epistaxis, geschwollene Zunge, Gastroenteritis, Dysphagie, Flatulenz, γ GT erhöht, Leberenzyme erhöht, Urtikaria, Alopezie, Akne, CK-Erhöhung, Muskelspasmen, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwellung, Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Harninkontinenz, Pollakisurie, Harnretention, Dysurie, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Menstruationsstörungen, Galaktorrhö, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen, Brustbeschwerden, Gesichtsödem, Ödem, Schüttelfrost, erhöhte Körpertemperatur, anomaler Gang, Durst, Thoraxschmerzen, Unwohlsein, Sturz.

Über die parenterale und die orale Applikation hinausgehende NW, auch des Depotpräparats, sind der Fachinformation zu entnehmen.

- ❗ **Abszess/Zellulitis/Zyste/Hämatom an der Injektionsstelle.**
- ❗ **Es besteht weiterhin ein erhöhtes Risiko eines intraoperativen Floppy-Iris-Syndroms (IFIS) während Kataraktoperationen (erhöhte Komplikationsrate, einschließlich Ruptur der hinteren Linsenkapsel und Glaskörperverlust). Vor geplanten Kataraktoperationen ist spezifisch u. a. die Einnahme von *Risperidon* oder *Paliperidon* zu erfragen und das Absetzen/Umsetzen zu erwägen.**

Für ältere Patienten mit Schizophrenie ist ein ähnliches allgemeines Sicherheitsprofil wie für jüngere Patienten zu erwarten; über zerebrovaskuläre NW liegen noch keine hinreichenden Ergebnisse vor.

■ **Interaktionen: IRis 2**

- Vorsicht bei Kombination mit zentral dämpfenden Substanzen, Alkohol und Dopaminagonisten, Anticholinergika.
- Vorsicht bei Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen.
- Tritt unter *Paliperidon* eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da durch Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
- *Carbamazepin* senkt die Wirkspiegel von *Paliperidon*, wahrscheinlich durch Induktion des Effluxtransporters P-Glykoprotein.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die die Krampfschwelle herabsetzen (u. a. TZA, SSRI, *Tramadol*).
- AM, die sich auf die gastrointestinale Passagezeit auswirken, z. B. *Metoclopramid*, können die Resorption von *Paliperidon* beeinflussen.

- Pharmakokinetische Interaktionen sind durch AM, die die renale Clearance und die gastrointestinale Motilität beeinflussen, zu erwarten.

■ Bewertung

[+] AAP zur täglichen Einmalgabe ohne Notwendigkeit zur Titration. Geringere Plasmaspiegelschwankungen. Gute Verträglichkeit ähnlich wie *Risperidon*. Geringes Interaktionspotenzial. Dosisanpassung bei leichter Leberfunktionsstörung nicht notwendig. Mit Xelipon steht ein unkompliziertes AAP mit 4-wöchigem Injektionsintervall (im Gegensatz zu *Olanzapinpamoat*) zur Erhaltungstherapie zur Verfügung; auch einfachere Handhabung als bei *Risperdal Consta*. Weitere Erfahrungen mit *Trevicta* (3-monatiges Injektionsintervall) müssen abgewartet werden.

[–] Ausgeprägtere Prolaktinerhöhung als unter *Risperidon*. Risiken für ein metabolisches Syndrom. Dosisabhängige EPS. Invega unterliegt in Deutschland der Festbetragsregelung (gemeinsame Preisgruppe für orales *Risperidon* und orales *Paliperidon*) durch den G-BA. Kostenerstattung von *Paliperidon* nur zu einem geringen Teil von den gesetzlichen Krankenkassen (in D und A).

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz; Parkinson-Erkrankung, Demenz mit Lewy-Körperchen, Epilepsie; kardialen Risiken (u. a. QTc-Zeit-Verlängerung), Hypotonie, Blutbildveränderungen, Krampfanfällen in der Anamnese, Betätigung mit extremer Hitzeeinwirkung. **Keine Verordnung** bei prolaktinabhängigen Tumoren.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QT_c < 480$ ms); Vorsicht bei QT_c -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Paroxetin

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI).
Schwache anticholinerge Potenz.

Seroxat (GlaxoSmithKline)

Tbl.¹ 20 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Susp. 2 mg = 1 ml (150 ml)

¹ Paroxetin-Generika auch: Tbl. 10/ 30/ 40 mg;

Lsg. 33,1 mg/ml.

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression.*
- *Panikstörung mit/ohne Agoraphobie.*
- *Soziale Angststörung/soziale Phobie.*
- *Generalisierte Angststörung.*
- *Zwangsstörung.*
- *Posttraumatische Belastungsstörung.*

■ Dosierung

- **Depression:** 20 mg morgens (niedrigste wirksame Dosis und Erhaltungsdosis) → 50 mg/Tag.
- **Panikstörung:** 10 mg → 40 mg/Tag (empfohlene Tagesdosis), max. 60 mg/Tag.
- **Generalisierte Angststörung, soziale Angststörung, PTBS:** 20 mg/Tag, max. 50 mg/Tag.
- **Zwangsstörung:** Höhere Dosierungen als bei der Depression → 20 mg → 40 mg (empfohlene Tagesdosis), max. 60 mg/Tag.
- **Klimakterische Beschwerden:** 10–25 mg/Tag; in den USA mit 7,5 mg/Tag 1 × täglich abends zugelassen.
- **Ältere Patienten:** max. 40 mg/Tag.

[PS] 20–65 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Übelkeit, sexuelle Funktionsstörungen.

Häufig Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Zwangsgähnen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Asthenie, Agitiertheit, ungewöhnliche Träume, verminderter Appetit, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen, Gewichtszunahme, Cholesterinerhöhung, Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Schwitzen, Tremor.

Gelegentlich Verwirrheitszustände, vermehrte Blutungsneigung, EPS, Mydriasis, Sinustachykardie, vorübergehender Blutdruckanstieg oder -abfall, orthostatische Hypotonie, Hautausschlag, Juckreiz, Harnverhalt und -inkontinenz.

Sonstige NW Selten Hyperprolaktinämie, Galaktorrhö, Bradykardie, Krampfanfälle, RLS. Sehr selten gastrointestinale Blutungen, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberenzymwerte, Hepatitis. Erste Hinweise auf möglicherweise

verminderte männliche Fertilität. Selten Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. In Einzelfällen zentrales Serotoninsyndrom.

■ Interaktionen: IRis 5

- Keine Kombination mit MAOH (MAOH frühestens 7 Tage nach Absetzen von *Paroxetin* ansetzen; *Paroxetin* kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. frühestens 24 h nach Absetzen von *Moclobemid* angesetzt werden). Keine Kombination mit *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH).
- Keine Kombination mit *Thioridazin*, *Pimozid*: Aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen Anstieg der Plasmakonzentrationen von *Pimozid* und *Thioridazin* mit erhöhtem Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung.
- Keine Kombination mit *Tamoxifen* (*Citalopram*, *Escitalopram*, *Venlafaxin* sind mit *Tamoxifen* kombinierbar). Alternativ kann anstelle von *Tamoxifen* *Anastrozol* eingesetzt werden, bei dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit *Paroxetin* zu erwarten sind.
- Keine Kombination mit *Codein*, *Hydrocodon*, *Tramadol*, da *Paroxetin* CYP2D6 hemmt und damit die Bildung der pharmakologisch aktiven Metaboliten der Analgetika unterdrückt (Prodrug).
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tryptophan*, *Ondansetron*, TZA und *Dextromethorphan*; Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms.
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern.

- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Wegen ausgeprägter Hemmung von CYP2D6 durch *Paroxetin* erhöhte Plasmakonzentrationen von AM möglich, die **Substrate von CYP2D6** sind (► **Anhang SUB**), z. B. *Donepezil*, *Metoprolol*.
- Vorsicht bei Kombination mit TZA, nur unter TZA-Plasmaspiegelkontrolle.
- Vor Kombinationen wird *www.psiac.de* dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Zulassung mit großem Indikationsspektrum. In der Regel nicht sedierend.

[-] Absetzsyndrome unter *Paroxetin* sind häufiger als unter anderen SSRI. Gewichtszunahme im Vergleich zu anderen SSRI und neueren Antidepressiva (außer *Mirtazapin*) häufiger. Hohes Interaktionsrisiko und damit Therapieeinschränkungen. *Paroxetin* hat im Vergleich zu anderen SSRI, besonders *Escitalopram* und *Sertralin*, eine **ungünstigere Nutzen-Risiko-Relation**.

[R] Routinelabor, Elektrolyte. Risiko für Hämorrhagie abklären. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion (Dosisanpassung, engmaschige Laborkontrollen), Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, bekannter Blutungsneigung, gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation und bei Anfallsbereitschaft. Vorsicht bei Engwinkelglaukom oder Prostatahypertrophie (allerdings relativ milde anticholinerge Potenz). *Paroxetin* sehr

langsam – über Wochen/Monate – absetzen (Absetzsyndrom!). Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen. **Keine Verordnung** bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen. Keine Kombination mit *Tamoxifen* (► Interaktionen).

[RS 5] Die meisten Studien zeigen für *Paroxetin* ein sehr hohes Risikoprofil. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird dringend abgeraten.

Perazin

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum, mittelpotent.
- Phenothiazinderivat; mittelstarke Affinität zu D₂-artigen Rezeptoren, H₁-, α_1 - und mACh-Rezeptoren.

Perazin-neuraxpharm (neuraxpharm)

Tbl. 10/ 20/ 100/ 200 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Taxilan (Lundbeck)

Drg. 25/ 100 mg (20, 50, 100 Drg.)

Filmtbl. 100 mg (20, 50, 100 Filmtbl.)

■ Indikationen

- *Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen.*
- *Katatone Syndrome.*
- *Chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie).*

- *Maniforme Syndrome; psychomotorische Erregungszustände.*

■ Dosierung

- Initial 25–50 mg → 75–600 mg, max. stationär 1000 mg/Tag. Bei Erregungszuständen initial 50–150 mg. Ambulante Erhaltungsdosis: 300 mg.
- Ältere Patienten: halbe Standarddosierung.

[PS] 100–230 ng/ml^(p). Bei nur abendlicher Einnahme müssen die morgendlichen Messwerte durch 2 geteilt werden.

■ Nebenwirkungen

Häufig EPS, insbesondere zu Beginn der Behandlung, orthostatische Dysregulation, Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen in Form klinisch nicht bedeutsamer Erregungsrückbildungsstörungen, Sedierung, passagere Erhöhungen der Leberenzymaktivität, Glukosetoleranzstörungen.

Gelegentlich Blutbildveränderungen, v. a. unter höheren Dosen Störungen der Speichelsekretion, verstopfte Nase, Veränderungen des Augeninnendrucks, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, vermehrtes Durstgefühl, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme. Vor allem unter höheren Dosen und bei längerer Behandlung Akathisie, häufig mit depressiver Verstimmung, Spätdyskinesien, Galaktorrhö, Amenorrhö, Brustdrüsenvergrößerung, Temperaturerhöhung, Photosensibilität (in seltenen Fällen mit Pigmenteinlagerungen, nach Langzeittherapie und in hohen Dosen) sowie Sensibilitätsstörungen an Händen und/oder Füßen, insbesondere nach starker Sonnenbestrahlung, Leukopenie, allergische Hautreaktion, allgemeine Unruhe, vermehrtes Träumen.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Krampfanfälle, Magen-Darm-Störungen, Übelkeit, Obstipation, Thrombopenie, Agranulozytose, Nasenbluten, schwere phototoxische Reaktionen, Kreislaufversagen, respiratorische Störungen, nekrotisierende Enteritis, Cholestase, Hepatitis, Ödeme, Lupus erythematodes, Thrombosen und Embolien, sexuelle Funktionsstörungen, malignes neuroleptisches Syndrom, Verstärkung postpsychotischer Depressionen, Verwirrheitszustände, Schlafstörungen, amentielle Syndrome, Bewusstseinstrübungen, stuporöse Zustandsbilder, Angstträume.

Unter extrem hohen Dosen auch schwere Leberschädigungen. *Perazin* kann das QTc-Intervall verlängern, TdP-Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern sind insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren nicht auszuschließen.

■ Interaktionen: IRis 5

- Vorsicht bei Kombinationen mit AM, die zu einer Blutzellschädigung führen können.
- Vorsicht bei Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können.
- Möglichst keine Kombination mit anderen Anticholinergika (Delirprovokation möglich).
- *Perazin* ist ein ähnlich starker Inhibitor von CYP1A2 wie *Fluvoxamin*. Daher ist Vorsicht bei Kombination mit AM geboten, die **Substrate** von **CYP1A2**, z. B. *Agomelatin* oder *Clozapin*, oder **CYP2C19**, z. B. *Citalopram* oder *Omeprazol* (► **Anhang SUB**), sind.
- Bei Kombination mit Präparaten, die CYP3A4, CYP2D6 oder CYP2C9 hemmen, evtl. höhere *Perazin*-Plasmakonzentrationen (► **Anhang INT**).
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Relativ niedrige (dosisabhängige) EPS-Inzidenz.

[-] Sedierende und ausgeprägte anticholinerge Komponente. Sehr hohes Interaktionsrisiko. **Gegenüber AAP keine Vorteile erkennbar.**

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG. Anfallsanamnese.

[-] Vorsicht bei kardialen Risiken (u. a. QTc-Zeit-Verlängerung möglich), schwerer Hypertonie/Hypotonie, Krampfanfällen, schweren Lebererkrankungen, Parkinson-Erkrankung, Engwinkelglaukom, Miktionsstörungen, insbesondere bei Prostatahypertrophie, prolaktinabhängigen Tumoren. **Keine Verordnung** bei Leukopenie und anderen Störungen der Hämatopoese.

[RS 5] Die mangelhafte Datenlage erlaubt keine Risikoeinschätzung, auch wenn Phenothiazine grundsätzlich eine relativ geringe Fehlbildungsrate haben. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Perphenazin

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum, hochpotent.
- Phenothiazinderivat; Blockade von D₂-Rezeptoren, geringere Affinität zu 5-HT₂-, H₁- und α₁-Rezeptoren.

Decentan (Merck)
Tbl. 8 mg (20, 50 Tbl.)

■ Indikationen

- *Psychotische Störungen, z. B. akute und chronische Schizophrenien, insbesondere bei Positivsymptomen (katatone und akute paranoide Formen).*
- *Psychomotorische Erregungszustände.*
- *Delirante und andere exogen-psychotische Syndrome.*
- Behandlung des Erbrechens, wenn andere Behandlungsmaßnahmen nicht durchführbar sind oder erfolglos waren.

■ Dosierung

- Initial 3 × 4 mg → 24 mg/Tag (akute psychotische Symptomatik); Erhaltungsdosis 8–12 mg/Tag.

[PS] 0,4–2,4 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig/häufig Häufig sind insbesondere EPS (alle Formen); insbesondere bei Behandlungsbeginn: Müdigkeit und auch Einschlafstörungen; diese lassen sich manchmal vermeiden, wenn die letzte Dosis nicht nach 17 Uhr eingenommen wird. Die Krampfschwelle kann gesenkt werden (**Cave:** erhöhte Anfallsbereitschaft, regelmäßige EEG-Kontrollen).

Gelegentlich Störungen des Glukosestoffwechsels, Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks (Engwinkelglaukom), Mundtrockenheit, Obstipation, Gewichtszunahme, Miktionsstörungen, Galaktorrhö, Störungen der Regelblutung, sexuelle Störungen.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, depressive Verstimmung, Lethargie, delirante Syndrome, malignes neuroleptisches Syndrom, Schwitzen, Erregungsleitungsstörungen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Larynxödem, Asthma, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Nausea und Erbrechen nach plötzlichem Absetzen), Ileus, Störungen der Leberfunktion (z. B. Anstieg der Leberenzyme, Cholestase), Photosensibilisierung, Pigmentablagerungen in Kornea und Linse. QTc-Zeit-Verlängerungen sind möglich, in sehr seltenen Fällen bis zu potenziell tödlichen Herzrhythmusstörungen vom Typ TdP, Akathisie, Spätdyskinesien, Kreislaufabiltät, Autoimmunerkrankung des Bindegewebes. Insbesondere bei Langzeitbehandlung Gefahr von Blutzellschäden.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit anticholinergen AM.
- Keine Kombination mit *Clozapin* wegen des erhöhten Risikos von Blutbildschädigungen.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Tritt unter *Perphenazin* eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da durch Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
- Bei Kombination mit *Lithium* erhöhtes Risiko von motorischen Störungen.
- Bei Kombinationen mit Dopaminagonisten gegenseitige Wirkabschwächung.

- Eine durch Polypeptid-Antibiotika hervorgerufene Atemdepression kann verstärkt werden.
- Vorsicht bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP2D6** (► **Anhang INT**), z. B. *Paroxetin* oder *Fluoxetin*. Erhöhte Plasmakonzentration von *Perphenazin* und vermehrte NW.
- Bei Kombination mit AM, die **Substrate von CYP2D6** sind, ist mit einem Anstieg der Wirkspiegel zu rechnen, da *Perphenazin* CYP2D6 hemmt (► **Anhang SUB**).

■ **Bewertung**

[+] Hochpotentes Antipsychotikum, oral auch für Notfälle. Nur mäßige orthostatische Dysregulation. Als hochpotentes Antipsychotikum wahrscheinlich geringeres Risiko für metabolisches Syndrom als bei AAP.

[-] Sehr hohes EPS-Risiko. Prolaktinerhöhung. Zumindest initiale Sedierung. Relativ hohes Interaktionsrisiko. Erhöhte Krampfbereitschaft. Es sollte **vor Anwendung** von *Perphenazin* der **Versuch mit einem AAP stehen** (diese Einschränkung bezieht sich auf NW).

[R] Routinelabor. Regelmäßige Blutbildkontrollen! BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG (QTc). Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Lebererkrankungen, kardialen Risiken (u. a. QTc-Zeit-Verlängerung möglich), Hypotonie, Bradykardie, Hypokaliämie, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Harnverhalt, depressiven Zustandsbildern, prolaktinabhängigen Tumoren. **Cave:** Insbesondere bei Langzeitbehandlung Gefahr von Blutzellschäden. **Keine Verordnung** bei Parkinson-Erkrankung, Erkrankungen des blutbildenden Systems, Krampfanfällen in der Anamnese, chronischen Atembeschwerden, schwerer Leberfunktionsstörung.

[RS 4] Obwohl in einer Studie mit kleinen Fallzahlen *Perphenazin* ein relativ günstiges Risikoprofil zeigte, ist das Risiko trotzdem nur schwer einzuschätzen. Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); große Vorsicht bei QTc -Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Pimozid

- Konventionelles Antipsychotikum, hochpotent.

Orap (Janssen-Cilag)

Tbl. 1 mg (75 Tbl.); 4 mg (50 Tbl.) (**Orap forte**)

■ Indikationen

- *Erhaltungstherapie bei chronischen Schizophrenien.*

■ Dosierung

- Initial: 2–4 mg → 2–8 mg; max. 16 mg/Tag; nur bei höherer Dosis zweimalige Gabe.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Da von *Pimozid* in der psychiatrischen Pharmakotherapie abgeraten wird, werden die NW und Interaktionen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Bewertung

[+] Keine.

[-] Hohes kardiotoxisches Risiko, QTc-Zeit-Verlängerung und maligne Arrhythmien (TdP). Sehr hohes NW- und Interaktionsrisiko. Wegen vorhandener risikoärmerer Alternativen ist **von einer Verordnung dringend abzuraten**.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht. Häufige EKG-Kontrollen nötig. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei schweren Leberfunktionsstörungen, Krampfschüben in der Anamnese. **Keine Verordnung** bei kardialen Störungen (hohes kardiotoxisches Risiko), Parkinson-Erkrankung, kongenitalem QT-Syndrom, erworbenem langem QT-Intervall, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Bradykardie.

[RS 5] Wenige Fallbeobachtungen erlauben keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); keine QTc-Zeit-verlängernde Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Pipamperon

- Konventionelles Antipsychotikum, niederpotent.
- Butyrophenon; Antagonist am 5-HT₂-Rezeptor; deutlich weniger an D₂- und α₁-Rezeptoren.

Dipiperon (Janssen-Cilag)

Tbl. 40 mg (50, 100 Tbl.)

Saft 4 mg = 1 ml (200 ml Sirup)

■ Indikationen

- *Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten.*
- *Psychomotorische Erregungszustände.*

■ Dosierung

- **Schlafstörungen:** 20–80 mg zur Nacht.
- **Erregungszustände:** Initial: 3 × 40 mg → max. 360 mg/Tag.
- Ältere Patienten: initiale Dosishalbierung.

[PS] 100–400 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Somnolenz, Rigor.

Häufig Asthenie, Depression, EPS (Frühdyskinesien), Dyskinesien, Gangstörungen, muskuläre Spastizität, Hypertonie, Tachykardie, orthostatische Hypotension, Erbrechen, Urtikaria, Amenorrhö.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Krampfanfälle, malignes neuroleptisches Syndrom, toxische epidermale

Nekrolyse, Leukopenie, Hyperprolaktinämie, Hyponatriämie, Leberenzymerrhöhung, Synkopen, Kammerflimmern, tardive Dyskinesien, Schwitzen, Speichelfluss, Ödeme, Fieber, Harnretention, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Oligomenorrhö, Priapismus. EKG-Veränderungen einschließlich QTc-Zeit-Verlängerungen sind möglich, Parkinsonismus, Tremor, Kopfschmerzen, Verschwommensehen, Hypotonie, Epistaxis, Übelkeit, verminderter Appetit, Leberfunktionsstörungen, cholestatische Hepatitis, Hautausschlag, Fatigue, Hypothermie.

■ Interaktionen: IRis 2

- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM oder AM, die zu Hypokaliämie führen (► Hinweis).
- Gegenseitige Wirkabschwächung bei Kombination mit Dopaminagonisten.
- Wirkungsverstärkung mit AM, die die Krampfschwelle herabsetzen.

■ Bewertung

[+] Aufgrund der fehlenden anticholinergen Komponente und geringem EPS-Risiko zur Sedierung bei psychomotorischen Erregungszuständen und zur Schlafinduktion besonders in der Geriatrie geeignet. *Pipamperon* ist kein Enzyminhibitor von CYP2D6 (im Gegensatz zu *Melperon*).

[-] Zum Vergleich mit neuen AAP fehlen bei dem Antipsychotikum moderne Zulassungsstudien.

[R] Routinelabor. EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Parkinson-Erkrankung, kardialer Vorschädigung (insbesondere Patienten mit verlängerter QTc-Zeit), schweren Leberfunktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen, prolaktinabhängigen Tumoren, Anfällen in der Anam-

nese, Blutbildveränderungen. **Cave:** Es besteht zwar eine Zulassung bei psychomotorischen Erregungszuständen, dennoch sollte eine **sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung** bei zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. erfolgen. *Pipamperon* ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenzerkrankungen zusammenhängen, zugelassen. **Keine Verordnung** bei hereditärer Fruktoseintoleranz.

[RS 5] Eine unzureichende Datenlage erlaubt keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms), Vorsicht bei QTc -Zeit-verlängernder Komedikation.

Piracetam

■ Bewertung

[–] *Piracetam* wurde früher als Nootropikum für die symptomatische Behandlung von chronischen hirnnorganisch bedingten Leistungsstörungen zugelassen. Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit als Antidementivum nach den gültigen Kriterien veröffentlicht. *Piracetam* ist in der psychiatrischen Pharmakotherapie **nicht indiziert**.

Pitolisant*

- Hypnotikum
- Antihistaminikum, HWZ 10–12 h, inverser Antagonist an Histamin-3-Rezeptoren.

Wakix (Bioprojekt Deutschland GmbH)
 Filmtbl. 4,5/ 18 mg (30 Tbl.)

■ Indikationen

- *Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.*
- *Pitolisant* verbessert Wachheit und Aufmerksamkeit tagsüber.
- Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen eingeleitet und betreut werden.

■ Dosierung

- 1. Woche 9 mg, 2. Woche bis zu 18 mg, 3. Woche bis zu 36 mg.

■ Nebenwirkungen

Häufig Schlaflosigkeit, Angst, Reizbarkeit, Depression, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Vertigo, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Ermüdung.

Gelegentlich Agitiertheit, optische und akustische Halluzinationen, Affektlabilität, abnorme Träume, Dyssomnie, Ein-, Durchschlafstörungen, vorzeitiges Erwachen, Nervosität, Anspannung, Apathie, Asthenie, Albträume, Ruhelosigkeit, Panikattacken, verminderte/gesteigerte Libido, verminderter/gesteigerter Appetit, Flüssigkeitsretention, Dyskinesie, Gleichgewichtsstörungen, Kataplexie, Aufmerksamkeitsstörungen, Dystonie, On-Off-Phänomen, Hypersomnie, Migräne, psychomotorische Hyperaktivität, Restless-Legs-Syndrom, Somnolenz, Epilepsie, Bradykinesie, Parästhesien, verminderte Sehschärfe, Blepharospasmus, Tinnitus, Extrasystolen, Bradykardie, Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Gähnen, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Diar-

rhö, Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung, Gastritis, Hyperazidität, orale Parästhesien, Magenbeschwerden, Erythem, Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrosis, Schwitzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelrigidität, Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Pollakisurie, Metrorrhagie, Brustschmerz, Unwohlsein, periphere Ödeme, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Leberenzyme erhöht, verlängertes QTc-Intervall, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte γ -Glutamyltransferase-Werte.

■ Interaktionen: IRis 5

- Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva (z. B. *Imipramin*, *Clomipramin*, *Mirtazapin*) können die Wirksamkeit von *Pitolisant* beeinträchtigen, da sie eine H_1 -rezeptorantagonistische Wirkung aufweisen und möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin aufheben.
- Eine Kombination von QTc-Zeit-verlängernden Stoffen oder Substanzen, die das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen, sollte unter sorgfältiger Überwachung stattfinden.
- Antihistaminika (z. B. *Diphenhydramin*, *Promethazin*) können die Wirksamkeit von *Pitolisant* beeinträchtigen.
- Vorsicht bei Kombination mit **Inhibitoren von CYP2D6**, z. B. *Paroxetin*, *Fluoxetin* oder *Bupropion* (► **Anhang INT**), Anstieg der Wirkspiegel von *Pitolisant* auf das Doppelte.
- In-vitro-Daten legen nahe, dass *Pitolisant* und seine Hauptmetaboliten in therapeutischen Konzentrationen möglicherweise CYP3A4, CYP2B6 und, basierend auf extrapolierten Daten, CYP2C, UGT und P-gp induziert. Die Kombination von *Pitolisant* mit **CYP3A4-Substraten**, z. B. *Quetiapin* (► **Anhang SUB**) sollte vermieden werden. Bei **Substraten von CYP2B6** (z. B.

Bupropion), **CYP2C9** (z. B. *Repaglinid*, *Phenytoin*, *Warfarin*), P-gp (z. B. *Dabigatran*, *Digoxin*) und UGT (z. B. *Morphin*, *Paracetamol*, *Irinotecan*) ist wegen des Risikos von Wirkverlust Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung der jeweiligen Wirksamkeit notwendig (► **Anhang SUB**).

- Bei Kombination mit Induktoren von CYP3A4 (z. B. *Rifampicin*, *Phenobarbital*, *Carbamazepin* oder *Phenytoin*) ist mit einer Wirkabschwächung von *Pitolisant* zu rechnen.
- Bei oralen Kontrazeptiva sollte die Kombination mit *Pitolisant* vermieden und eine zusätzliche zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ Bewertung

[+] Behandlungsoption mit neuem Wirkprinzip zur Behandlung von Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie. Wirksamkeit gegen Tagesmüdigkeit ähnlich *Modafinil*.

[-] Hohe NW- und Interaktionsrate, aber akzeptables Sicherheitsrisiko.

[R] Routinelabor. EKG (QTc-Zeit-Verlängerung möglich). Anfallsanamnese. Ausschluss schwerer psychiatrischer Erkrankungen.

[!] Vorsicht bei Nierenfunktions- und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Tagehöchst-dosis 18 mg). Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM. **Cave:** Gastrointestinale Erkrankungen (keine Anwendung bei säurebedingten Magenerkrankungen oder gleichzeitige Anwendung magenreizender AM). Schwere Epilepsie. **Keine Verordnung** bei schwerer Leberfunktionsstörung, schwerer Depression.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Pramipexol

- Medikament zur Behandlung von Bewegungsstörungen.
- *Pramipexol* ist ein nichtergoliner Dopaminrezeptoragonist. Hohe selektive Rezeptoraffinität für die D₂-Rezeptorenfamilie, bevorzugt D₃-Rezeptoren.

Sifrol (Boehringer Ingelheim)

Tbl. 0,088/ 0,18/ 0,35/ 0,7 mg Pramipexol-Base
(entspricht 0,125/ 0,250/ 0,5/ 1 mg Pramipexol-Dihydrochlorid) (30, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Idiopathisches Restless-Legs-Syndrom*.
- Zugelassen auch zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung; dann höhere Dosierung.

■ Dosierung

- 0,088 mg der Base (= 0,125 mg der Salzform) 1 × täglich 2–3 h vor dem Schlafengehen. Erhöhung alle 4–7 Tage bis max. 0,54 mg der Base (= 0,75 mg der Salzform).

[PS] Im Steady State nach Einnahme von 0,54 mg/Tag: 0,7–1,3 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Übelkeit, Dyskinesien, Schwindel, Somnolenz.

Häufig Kopfschmerzen, abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Obstipation, Erbrechen, Gewichtszunahme, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Impulskontrollstörungen, zwanghaftes Verhalten, Sehstörungen, Hypotonie.

Gelegentlich Zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität, gestörte Libido, pathologisches Spielen, Wahn, Hyperphagie, Essattacken, Amnesie, Ruhelosigkeit, Dyskinesien, Hyperkinesie, plötzliches Einschlafen, Hypotonie, Synkope, Herzversagen, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, periphere Ödeme, Lungenentzündung, Dyspnoe, Schluckauf, Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag, periphere Ödeme.

■ Interaktionen: IRIS 2

- Bei Kombination mit *L-Dopa* wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von *Pramipexol* die *L-Dopa*-Dosis zu reduzieren.
- *Pramipexol* und AM, die die aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschieden werden, wie z. B. *Amantadin* und *Cimetidin*, können zu einer reduzierten Clearance von einem oder beiden AM führen.
- Die gleichzeitige Gabe von Antipsychotika und *Pramipexol* sollte vermieden werden.

■ Bewertung

[+] AM zur wirkungsvollen Behandlung des RLS. Wenige Interaktionen.

[-] Mögliche Auswirkungen langfristiger Verordnungen noch nicht genügend bekannt. Kardiales Monitoring.

[R] Routinelabor. EKG und RR. Augenärztliche Untersuchungen in regelmäßigen Abständen oder bei Auftreten von Sehstörungen.

[!] Dosis wegen des Augmentationsrisikos möglichst geringhalten. Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen: geringere Dosis. **Cave:** Patienten mit kardialen Risiken genau beobachten, insbesondere bei Herzinsuffizienz und Neigung zu orthostatischer Hypotonie. **Keine Verordnung** bei Psychosen (dopaminagonistische Wirkung!).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Prazepam

- Anxiolytikum.
- 1,4-Benzodiazepin, Prodrug, aktiver Metabolit *Nordazepam*, HWZ in Einzelfällen 36–200 h.

Demetrin (Pfizer)

Tbl. 10 mg (10, 20, 50 Tbl.)

Tbl. 20 mg (20, 50 Tbl.) (**Mono Demetrin**)

■ Indikationen

- *Symptomatische Behandlung akuter und chronischer Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände.*

■ Dosierung

- 10–30 mg, max. 60 mg/Tag; Einmaldosierung ist möglich.

[PS] 300–1200 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Mattigkeit, verlängerte Reaktionszeit. Verwirrtheit, lebhafte Träume, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit und Alltags-sicherheit, Kumulationsgefahr, Palpitationen, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge, muskuläre Hypotonie, Tremor, Gelenkschmerzen, Hyperaktivität. Beschwerden im Urogenitaltrakt, Libidominderung, Menstruationsstörungen, Veränderung der Leberwerte, Blutdruckabfall, Gewichtszunahme.

Unter BZD sind selten paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und bei älteren Menschen auf.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vorsicht bei Kombination mit *Clozapin*.
- **CYP2C19-** oder **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. *Fluvoxamin*, können die Metabolisierung von *Prazepam* verzögern. Hierdurch kann es zu einer Wirkverstärkung von *Prazepam* kommen, aber auch das Toxizitätspotenzial kann erhöht werden (► **Anhang INT**). **CYP3A4-Induktoren** wie *Carbamazepin*, *Phenytoin* oder *Johanniskraut* können die Metabolisierung von *Prazepam* beschleunigen (► **Anhang INT**).
- Kürzere HWZ bei Rauchern.

■ Bewertung

[+] Keine.

[-] Zur Akuttherapie und als Hypnotikum nicht geeignet (verzögerter Wirkungseintritt). **Abhängigkeitsrisiko**. Aufgrund von Kumulationsgefahr, häufigen NW und risikoreicheren Alternativen kann auf *Prazepam* in der psychiatrischen Pharmakotherapie **verzichtet werden**.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Interaktionsrisiken.

[!] Vorsicht bei Nierenerkrankungen, Kumulationsgefahr. **Cave:** Die Kombination von BZD mit *Clozapin* und von parenteralem *Olanzapin* mit einem BZD sollte vermieden werden (erhöhte Gefahr der Atemdepression), ebenso wie langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz). **Keine Verordnung** bei Myasthenia gravis, akutem Engwinkelglaukom, Ataxie, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant), Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, schweren Leberfunktionsstörungen.

[RS 5] Von einer Verordnung im 1. Trimenon wird abgeraten. Die Verordnung nach dem 1. Trimenon sollte vermieden werden.

Pregabalin

- Anxiolytikum, Antikonvulsivum.
- GABA-Analogon, wirkt aber nicht aktiv am GABA-Rezeptor. *Pregabalin* ist ein präsynaptischer Modulator bei der Freisetzung von Aminen übererregter Neurone und führt zu einer Reduktion der glutamatergen Transmission.

Lyrica (Pfizer)

Kps. 25 mg (14, 100 Kps.) / 50 mg (21, 100 Kps.) / 75 mg (14, 56, 70, 100 Kps.) / 100 mg (21, 100 Kps.) / 150 mg (56, 100 Kps.) / 200 mg (21, 84 Kps.) / 225 mg (56, 100 Kps.) / 300 mg (56, 100 Kps.)

■ Indikationen

- Generalisierte Angststörung.
- Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen (keine Zulassung bei Fibromyalgie).

■ Dosierung

- **Generalisierte Angststörung:** Initial 150 mg in 2 (bis 3) Dosen während oder zwischen den Mahlzeiten → wöchentliche Steigerung um 150 mg, Erhaltungsdosis 200–450 mg, max. 600 mg/Tag.
- **Neuropathische Schmerzen:** eher 600 mg/Tag.
- Bei Schläfrigkeit die höhere Dosis am Abend verordnen.
- **Cave:** Ausschleichend absetzen.

[PS] 2–5 µg/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Benommenheit, Schläfrigkeit (bei schneller Dosissteigerung besonders ausgeprägt).

Häufig Schwindel, Gedächtnisstörungen, Euphorie, Reizbarkeit, Verwirrung, Tremor, Gangstörungen, verschwommenes Sehen, Diplopie, Mundtrockenheit, Obstipation, Erbrechen, Flatulenzen, Gewichtszunahme, Ödeme, verringerte Libido, erektile Dysfunktion.

Gelegentlich Stimmungsschwankungen.

Sonstige NW Selten Enthemmung, Hypoglykämie, geschwollene Zunge, Herzinsuffizienz, QTc-Zeit-Verlängerung.

Hinweise auf ein Missbrauchspotenzial von *Pregabalin* wurden unter die Warnhinweise in die Fachinformation aufgenommen.

■ Interaktionen: IRis 2

- Wirkverstärkung durch andere sedierende Substanzen einschließlich Alkohol.
- Vorsicht bei Kombination mit BZD.
- Vorsicht bei Kombination QTc-Zeit-verlängernden AM (EKG-Kontrolle).
- *Pregabalin* behindert in vitro nicht den Metabolismus von anderen AM. Daher gibt es keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen.

■ Bewertung

[+] Relativ schneller Wirkeintritt. Keine pharmakokinetischen Interaktionen. Gut geeignet bei diabetischem neuropathischem Schmerz. Vorteile bei Leberfunktionsstörungen.

[-] Sehr viel höhere NW-Quote als unter BZD, besonders zu Beginn. Sehr häufig Gewichtszunahme. Missbrauchspotenzial in Einzelfällen beschrieben; ebenso wurden nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie Entzugssymptome beobachtet. Die Indikation sollte bei der Risikogruppe Polytoxikomanie eher ausgeschlossen werden.

[R] Routinelabor. EKG. Drogenanamnese erheben.

[!] Vorsicht bei kardialen Störungen, besonders im Alter. Vorsicht bei Kombination mit AM, die die QTc-Zeit verlängern. Bei Nierenfunktionsstörungen: geringere Dosis! Bei Diabetes ggf. Dosisanpassung. **Cave:** Unter Antikonvulsiva ist das Risiko für das Auftreten von Suizidalität bei depressiven Patienten wahrscheinlich leicht erhöht: sorgfältiges Monitoring! **Keine Verordnung** bei Galaktosestoffwechselstörungen, schwerer Niereninsuffizienz, epileptiformer Aktivität bei Alzheimer-Erkrankung.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten. Klinisch gibt es erste Hinweise auf ein erhöhtes Teratogenitätsrisiko; ein ursächlicher Zusammenhang muss noch geklärt werden.

Promethazin

- Hypnotikum, Antihistaminikum.
- Phenothiazinderivat; vorwiegend H₁-Rezeptorantagonist, zusätzlich anticholinerge, adrenolytische und schwach antiserotonerge Eigenschaften; HWZ 10–12 h.

Atosil (Desitin)

Tbl.¹ 25 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Trpf. 22,6 mg = 20 Trpf. = 1 ml (30/ 50/ 100 ml)

Amp. 28,2 mg/2 ml (5 Amp.)

¹ Promethazin-Generika auch: Drg. 10/ 50/ 75/ 100 mg, Lsg. 20 mg = 20 Trpf. = 1 ml und Amp. 50 mg/2 ml (Promethazin-neuraxpharm)

■ Indikationen

- *Schlafstörungen, wenn andere Therapiemöglichkeiten nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren.*
- *Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen.*

■ Dosierung

Oral

- **Schlafstörungen:** 25 mg → 2 × 25 mg zur Nacht oder 20–50 Trpf.

[PS] 2–4 h nach Einnahme von 25 mg: 4–7 ng/ml^(p).

Parenteral

- **Schwere Unruhe- und Erregungszustände:** i.m./i.v. initial in der Regel 25 mg, Wiederholung nach 2 h möglich, kurzfristige Steigerung auf max. 200 mg über den Tag verteilt möglich.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Sedierung, Mundtrockenheit, Eindickung von Schleim mit gestörter Speichelsekretion, orthostatische Kreislaufprobleme, erhöhte Herzfrequenz.

Weiterhin: Verwirrheitszustände, allgemeine Unruhe, Störungen der Hämatopoese, Akkommodationsstörungen, erhöhter Augeninnendruck, verlängertes QTc-Intervall, Blutdruckveränderungen (Beginn der Behandlung), vermehrtes Durstgefühl, Obstipation, Gewichtszunahme, Cholestase, Photosensibilisierung, Temperaturerhöhung, Miktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen.

Sehr selten Malignes neuroleptisches-Syndrom, bei älteren Personen: paradoxe ZNS-Stimulationen mit Tremor, Irritabilität, Schlaflosigkeit und Affektstörungen (prädisponierend: fieberhafte Erkrankungen und Dehydratation). Bei längerer Anwendung: extrapyramidalmotorische NW, Früh- und Spätdyskinesien, Pigmentierungen in Hornhaut und Linse des Auges. **Cave:** Bei i.v.-Injektion sind Venenwandreizung, Thrombophlebitiden bis hin zu Nekrosen möglich. Vorsicht bei Thrombolysetherapie.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen.
- Keine Kombination mit anticholinergen Antiparkinsonmitteln, anderen Phenothiazinpräparaten, TZA.
- Vorsicht bei Kombination mit Antiepileptika oder MAOH.

- Wirkverstärkung von Antihypertonika; Abschwächung der α -adrenergen Wirkung von *Adrenalin*.
- Vorsicht bei der Kombination mit **CYP2D6-Inhibitoren**, Anstieg der Wirkspiegel von *Promethazin* (► **Anhang INT**), dadurch auch erhöhtes Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung.

■ Bewertung

[+] In der **Notfallsituation** gute sedierende Eigenschaften. Kombination mit *Haloperidol* i.m. in Akutsituationen evaluiert (**Cave**: Interaktionen, engmaschige Kontrollen).

[–] Als Hypnotikum wegen hohem NW- und Interaktionsrisiko und geringer therapeutischer Breite **nur Mittel der zweiten Wahl**, auch schwächer wirksam als BZD-Hypnotika. Zur Sedation bei Erregungszuständen sind AAP (*Olanzapin*, *Quetiapin*) vorzuziehen; *Promethazin* ist für diese Indikation **nicht zu empfehlen**.

[R] Phenothiazinderivat (!): Routinelabor, BZ, Blutfette, Gewicht, RR, EKG, regelmäßige Blutbild- und Leberenzymkontrollen. Anfallsanamnese. Eingeschränktes Reaktionsvermögen.

[!] Vorsicht bei manifesten kardialen Vorerkrankungen, Hypertonie, Prostatahypertrophie, Harnverhalt, Glaukom, Pylorusstenose, Leber- und Nierenerkrankungen (ggf. geringere Dosis), Krampfanfällen, Photosensibilität, Parkinson-Erkrankung, chronischen Atembeschwerden. **Keine Verordnung** bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Kreislaufchock, Koma, vorbestehender QTc-Zeit-Verlängerung, akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- oder Psychopharmakaintoxikation.

[RS 2] Es gibt bisher in relativ vielen Schwangerschaften keine Hinweise auf ein Fehlbildungsrisiko. In der Fachinfor-

mation wird aber darauf hingewiesen, dass *Promethazin* in der Frühschwangerschaft nur bei zwingender Notwendigkeit verordnet werden soll.

Prothipendyl

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum, niederpotent.

Dominal (AWD pharma)

Drg. 40 mg (20, 50 Drg.) (**Dominal forte**)

Tbl. 80 mg (20, 50 Tbl.) (**Dominal forte**)

Trpf. 50 mg = 20 Trpf. = 1 ml (15, 100 ml)

■ Indikationen

- *Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen.*

■ Dosierung

- Erregungszustände: 240–320 mg/Tag. Bei vorherrschenden Schlafstörungen 40–80 mg zur Nacht.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Da von *Prothipendyl* abgeraten wird, werden NW und Interaktionen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Bewertung

[+] Allenfalls als Zusatzmedikation bei hartnäckigen Schlafstörungen und im Rahmen von Erregungszuständen bei Versagen anderer Hypnotika.

[–] Wegen schwacher antipsychotischer Wirkung als Basis-Antipsychotikum nicht geeignet. Keine Vorteile bei Erregungszuständen. Hohes NW-Risiko. Risiko zur Auslösung von ventrikulären Herzrhythmusstörungen (TdP). Wegen vorhandener Alternativen bei der zugelassenen Indikation wird **von einer Verordnung abgeraten**.

[R] Routinelabor, BZ, Blutfette. Gewicht, EKG (QTc).

[!] Vorsicht bei orthostatischen Regulationsstörungen, Leberfunktionsstörungen. **Keine Verordnung** bei kardialen Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Lungenfunktionsstörungen. **Cave:** keine Zulassung bei Verhaltensstörung i. R. einer Demenz. **Cave:** Kombination mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.

[RS 5] Die Daten erlauben keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Pyritinol

■ Bewertung

[–] *Pyritinol* wurde früher als Nootropikum für die symptomatische Behandlung von chronischen hirnorganisch be-

dingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts bei demenziellen Syndromen mit der Leitsymptomatik Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitige Ermüdbarkeit, Antriebs- und Motivationsmangel, Affektstörungen zugelassen. Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit als Antidementivum nach den gültigen Kriterien veröffentlicht. *Pyritinol* ist in der psychiatrischen Pharmakotherapie **nicht mehr indiziert**.

Quetiapin

- Atypisches Antipsychotikum mit trizyklischer Struktur!
- Vor allem Blockade von H_1 -Rezeptoren, schwächer von $5-HT_{1,2}$ -, D_{1-3} - und α_1 -Rezeptoren; keine klinisch relevante Affinität zu D_4 -, α_2 - und mACh-Rezeptoren.

Seroquel (AstraZeneca)

Filmtbl.¹ 25/ 100/ 200/ 300 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Seroquel-prolong (AstraZeneca)

Retardtbl.² 50/ 200/ 300/ 400 mg (10, 100 Tbl.)

¹ Quetiapin-Generika auch: Filmtbl 50/ 150/ 400 mg.

² Quetiapin-Generika auch: Retardtbl. 150 mg.

■ Indikationen

Film- und Retardtabletten (z. B. Seroquel und Seroquel-prolong)

- Schizophrenie.
- Rezidivprävention bei stabilen Patienten mit Schizophrenie, die auf Quetiapin eingestellt sind.
- Mäßig schwere bis schwere manische Episoden im Rahmen bipolarer Störungen.

- *Schwere depressive Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen („bipolare Depression“).*
- *Prävention von Rückfällen bei Patienten mit bipolaren Störungen, deren manische oder depressive Episode auf Quetiapin angesprochen hat.*

Retardtabletten (Seroquel-prolong)

- *Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie (entspricht der Augmentationstherapie) bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben.*
- **Quetiapin ist nur für die schwere, nicht für die leichte bipolare Depression zugelassen.**

■ Dosierung

Filmtabletten (nichtretardiert)

- **Schizophrenie:** 50 mg am 1. Tag, 100 mg am 2. Tag, 200 mg am 3. Tag, 300 mg ab 4. Tag. Erhaltungsdosis (2 Einnahmezeitpunkte) 300–450 mg, max. 750 mg/Tag. Aufdosierung in 4 × 200 mg-Schritten in 4 Tagen wird in der Regel auch gut vertragen.
- **Bipolare Störung – manische Episode:** Initial 100 mg, in 4 Tagen → 300 mg (jeweils morgens und abends), danach Steigerung um max. 200 mg, max. 800 mg/Tag. Einnahme 2 × täglich.
- **Bipolare Störung – depressive Episode** und als **Augmentationstherapie bei depressiven Episoden:** Einnahme 1 × täglich vor dem Schlafengehen; Beginn mit 50 mg, dann 100 mg (2. Tag), 200 mg (3. Tag) und 300 mg (4. Tag). Die empfohlene Tagesdosis ist 150–300 mg, einzelne Patienten können von Erhöhungen auf bis zu 600 mg profitieren.

- Zur **Prävention von Rezidiven bei bipolaren Störungen** sollten Patienten, die auf *Quetiapin* zur akuten Behandlung der bipolaren Störung angesprochen haben, die Behandlung mit gleicher Dosis fortsetzen. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit bei $2 \times$ täglicher Gabe zwischen 300 mg und 800 mg *Quetiapin* täglich liegen.
- Ältere Patienten: Initial 12,5 mg, \rightarrow in max. 50-mg-Schritten aufdosieren.

Retardtabletten (Seroquel-prolong)

- **Schizophrenie und manische Episoden bei bipolaren Störungen:** Einmal 300 mg am 1. Tag, 600 mg am 2. Tag. Erhaltungsdosis 600 mg, max. 800 mg/Tag.
- **Bipolare Depression und als Augmentationstherapie bei depressiven Episoden:** 50 mg am 1. Tag, 100 mg am 2. Tag, 200 mg am 3. Tag, 300 mg am 4. Tag. Erhaltungsdosis 150–300 mg, max. 600 mg/Tag.
- **Rezidivprophylaxe bei bipolaren Störungen:** Bei Response gleiche Dosis fortsetzen, vor dem Schlafengehen.
- Ältere Patienten (bis 65 J. untersucht): Vorsicht insbesondere bei Behandlungsbeginn; Plasma-Clearance etwa 30–50% niedriger als bei jüngeren Patienten. Ggf. Plasmakonzentrationsbestimmungen; bei Patienten > 60 J. Beginn mit 12,5–50 mg \rightarrow max. in 50-mg-Schritten.
- **Umstellung** der Tagesdosis von schnell freisetzenden *Quetiapin*- auf Retard-Tabletten im Verhältnis 1:1 (dosisäquivalent), eine individuelle Dosisanpassung kann erforderlich sein.

[PS] 100–500 ng/ml^(p). Wird retardiertes *Quetiapin* nur abends eingenommen, müssen die Messwerte wegen der kurzen HWZ von *Quetiapin* durch 2,9 geteilt werden.

- **Retardtabletten (Seroquel-prolong): mindestens 1 h vor einer Mahlzeit einnehmen, also nicht zusammen mit der Mahlzeit.** Bei den Indikationen bipolare Depression und Zusatztherapie bei depressiven Erkrankungen wurde der Fokus aufgrund der relativ niedrigen Dosierungen auf „vor dem Schlafengehen“ gelegt. Die Retardtabletten sollten im Ganzen geschluckt und nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz, Entzugssymptome, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Erhöhung von Triglyzeriden und LDL-Cholesterin, Abnahme des HDL-Cholesterins, Abnahme des Hämoglobins, EPS.

Häufig Asthenie, Gereiztheit, anormale Träume und Alpträume, Suizidgedanken und suizidales Verhalten, orthostatische Hypotonie, Tachykardie, Palpitationen, Synkopen, EPS, Leukopenie, Verringerung der neutrophilen Granulozyten, Erhöhung der eosinophilen Granulozyten, Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT, AST), Hyperprolaktinämie, Blutzuckerspiegelanstieg, gesteigerter Appetit, Obstipation, Dyspepsie, verschwommenes Sehen, Rhinitis, Ödeme, **Abnahme von Gesamt-T4 und fT4, Abnahme von Gesamt-T3, Zunahme von TSH**, Dysarthrie, Dyspnoe, Erbrechen, Pyrexie.

Gelegentlich Krampfanfälle, Spätdyskinesien, QTc-Zeitverlängerung, Dysphagie, Thrombozytopenie, γ -GT-Erhöhung, Hypersensibilität, Anämie, Abnahme von fT3, Hypothyreose, Hyponatriämie, Diabetes mellitus, RLS, sexuelle Dysfunktion, Synkopen, Rhinitis.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen malignes neuroleptisches Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, Hepatitis,

Ikterus, Angioöedeme, anaphylaktische Reaktionen, CK-Erhöhung, Galaktorrhö, Priapismus, SIADH, metabolisches Syndrom, Somnambulismus und verwandte Reaktionen wie Reden im Schlaf und schlafbezogene Essstörungen, venöse Thromboembolien, Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Schwellung der Brust, Menstruationsstörungen, Hypothermie.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit BZD i.v.
- Vorsicht bei Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können (z. B. *Amiodaron*, *Chinidin*, *Chlorpromazin*, *Gatifloxacin*, *Pentamidin*, *Procainamid*, *Methadon*, *Moxifloxacin*, *Thioridazin* oder *Ziprasidon*), besonders wenn zusätzliche Risikofaktoren bestehen, wie hohe Dosis, kardiale Vorschädigung, gestörtes Elektrolytgleichgewicht oder kongenitales Long-QT-Syndrom, sehr sorgfältige Kontrolle.
- Tritt unter *Quetiapin* eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da durch Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
- Keine Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren** (z. B. *Clarithromycin*, *Erythromycin*, *Ritonavir*), dann 5- bis 8-facher Anstieg der Plasmakonzentration von *Quetiapin* (► **Anhang INT**). Senkung der Plasmakonzentration und möglicher Wirkverlust von *Quetiapin*, das bevorzugtes Substrat von CYP3A4 ist, bei gleichzeitiger Gabe **CYP3A4-Induktoren** (z. B. *Carbamazepin*, *Phenytoin* oder *Johanniskraut*-Präparate) (► **Anhang INT**).
- Unter **Kombination mit Valproat** ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von *Quetiapin* zu rechnen.
- Bei **Kombination von Quetiapin mit Lamotrigin** ist im Mittel mit 58% niedrigeren Plasmakonzentrationen von *Quetiapin* zu rechnen, wahrscheinlich durch In-

duktion der Glukuronidierung. Im Einzelfall können die Plasmakonzentrationen bei der Kombination extrem niedrig ausfallen, daher Plasmaspiegelkontrolle und ggf. Dosisanpassung, auch nach Absetzen von *Lamotrigin*.

■ Bewertung

[+] Sehr breites Wirkungsspektrum, bei akuten Symptomen Wirkungseintritt innerhalb einer Woche. Einziges AAP mit Zulassung für mäßig schwere bis schwere manische Episoden **und** schwere depressive Episoden bei bipolarer Störung; auch zu deren Rezidivprophylaxe zugelassen. Relativ geringes Risiko für EPS und Prolaktinanstieg. Vorzüge bei Psychosen bei Parkinson-Erkrankung und Demenz mit Lewy-Körperchen (**Cave:** Verordnung von *Quetiapin* bei demenzassoziierten Psychose *off label*).

[-] Risiken für ein metabolisches Syndrom (*> Aripiprazol*, *< Olanzapin*). Sedierung kann anfänglich mehr als bei anderen Antipsychotika ein Problem sein. Orthostatische Hypotonie häufig. Bei Hypomanie/leichter Manie gegenüber Placebo nicht voll überzeugende Ergebnisse. Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung erhöht.

[R] Routinelabor, BZ, Blutfette, Elektrolyte. Gewicht, RR, EKG. Kontrolle des Blutbilds (Risikofaktoren für Leukopenie oder Neutropenie sind eine vorbestehende erniedrigte Anzahl weißer Blutzellen; trizyklische Substanz!).

[!] Vorsicht bei kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen oder anderen Störungen, die für Hypotonie anfällig machen, Anfallsanamnese, schweren Leber- und (Nieren-)Erkrankungen. Es besteht keine Zulassung als Schlafmittel. **Cave:** Hohes Risiko für metabolisches Syndrom; grundsätzlich diabetische Ketoazidose möglich.

[RS 3] Frühere Fallserien, allerdings in kleinem Umfang, ergaben ein im Vergleich zu anderen Antipsychotika relativ unauffälligeres Risikoprofil. Wenn eine Verordnung von Antipsychotika unumgänglich ist, sollte die Wahl zwischen *Quetiapin* und *Olanzapin* erfolgen.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation (nur unter EKG-Kontrolle).

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Reboxetin*

- Antidepressivum.
- Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI).

Edronax (Pfizer)

Tbl. 4 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Solvex (Merz Pharmaceuticals)

Tbl. 4 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Akute depressive Erkrankungen sowie in der Erhaltungstherapie.*

■ Dosierung

- Initial: 2×2 mg für 1 Woche $\rightarrow 2 \times 4$ mg für eine weitere Woche (bis 65 J.), max. 12 mg/Tag. Zweite Tagesdosis am Mittag. Ab 8 mg zu Beginn stärkere NW.
- Ältere Patienten und bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung 4 mg/Tag.

[PS] 60–350 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schlaflosigkeit, Benommenheit, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen.

Häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Gefäßerweiterung, orthostatische Dysregulation, Hypertonie, Kältegefühl, Akkommodationsstörungen, Appetitverlust, Erbrechen, Hautausschlag, Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfektionen, Dysurie und Harnverhalt, sexuelle Funktionsstörungen.

■ Interaktionen: IRis 3

- Wirkverstärkung mit anderen adrenergen Substanzen, MAOH und SSRI.
- Keine Kombination mit Antihypertensiva und ergotaminhaltigen AM (Blutdruckerhöhung).
- Vorsicht bei Kombination mit starken **CYP3A4-Inhibitoren** oder **-Induktoren** (► **Anhang INT**), Kontrolle der Plasmakonzentration und ggf. Anpassung der Dosis, da mit veränderten Serumspiegeln zu rechnen ist.

■ Bewertung

[+] Nicht sedierend. Keine Gewichtszunahme.

[–] Dosisabhängige, relativ hohe NW-Rate, aber geringer als unter TZA. Die Nutzenbewertung des IQWiG war negativ.

Reboxetin ist in Deutschland nicht mehr zu Lasten der GKV verordnungsfähig, in der Schweiz ist die Indikation auf schwere depressive Episoden eingengt.

[R] Routinelabor, Elektrolyte, RR. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung (Dosishalbierung), kardialer Vorschädigung, Prostatahypertrophie, Blasenentleerungsstörungen, Glaukom, Anfallsbereitschaft. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Cave:** Harnverhalt bei Männern: sofort Absetzen!

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Risperidon

- Atypisches Antipsychotikum.
- Blockade von 5-HT_{2A(C)}-, 5-HT₇-, -, D₂- und α_1 -Rezeptoren; in geringerem Maße H₁- und α_2 -Rezeptoren.

Risperdal (Janssen-Cilag)

Tbl.¹ 0,5 mg (20, 50 Tbl.) 1/ 2/ 3/ 4 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Schmelztbl. 1/ 2/ 3/ 4 mg (28, 56 Tbl.) (**Risperdal Quicklet**)

Lsg. 1 mg = 1 ml (30, 100 ml) (**Risperdal Lösung**)

Depotpräparat (nur i.m.): Risperidon (Mikroverkapselung in Polyglycolsäure-co-milchsäure)

Amp. 25/ 37,5/ 50 mg/2 ml (1 Applikationsset) (**Risperdal Consta**)

¹ Risperidon-Generika auch: Tbl. 0,25/ 6/ 8 mg.

■ Indikationen

Oral

- Schizophrenie.
- Mäßige bis schwere manische Episoden bei bipolaren Störungen.
- Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nichtpharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht.
- Symptomatische Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 J. und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß DSM-IV-Kriterien diagnostiziert wurden.

Depotpräparat

- Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Patienten, die zurzeit mit oralen Antipsychotika stabilisiert sind.

■ Dosierung

Oral Einnahme unabhängig von Nahrungsaufnahme; Nahrungsmittel beeinflussen die Resorption nicht (außer Lösung: inkompatibel zu grünem oder schwarzem Tee).

- **Schizophrenie** (ohne Notfallsituation): Initial 1–2 mg → bis 4 mg erhöhen (schon ab 2. Tag möglich) → 4–6 mg (Einmal- oder Zweimalgabe); 4–6 mg sind die Regel, max. 16 mg/Tag.
- **Manie im Rahmen bipolarer Störungen:** Initial 1 × täglich 2 mg → 1–6 mg/Tag (höhere Dosis wurde bei Manie nicht untersucht).
- **Ältere Patienten (Schizophrenie und bipolare Störung):** Initial 0,25–0,5 mg 2 × täglich → Zieldosis 1 mg, in Einzelfällen → 4 mg/Tag erhöhen. Kontinuierliche Neubewertung von Indikation und Dosis.

- **Mäßige bis schwere Alzheimer-Erkrankung:** Bei anhaltender Aggression initial $2 \times 0,25$ mg, wenn erforderlich, um $2 \times 0,25$ mg jeden 2. Tag erhöhen. Regeldosis $0,5$ mg $2 \times$ täglich, manchmal $\rightarrow 1$ mg $2 \times$ täglich. Bei anhaltender Aggression Anwendung nicht länger als 6 Wochen. Kontinuierliche Neubewertung von Indikation und Dosis.

[PS] Einschließlich Metabolit *9-Hydroxy-Risperidon*: 20–60 ng/ml^(p).

Depotpräparat

- Alle 2 Wochen 25 mg tief intragluteal mit Spezialnadel (abwechselnd in beide Seiten); manche Patienten benötigen 37,5 mg oder 50 mg alle 2 Wochen (max. 50 mg). Eine Injektion in den Oberarm (deltoide Injektion) ist verfügbar.
- Nach der ersten Depotinjektion muss aufgrund der Pharmakokinetik für die Dauer von mindestens 3 Wochen noch eine orale Weiterbehandlung mit *Risperidon* erfolgen. Ab Beginn der 4. Woche Ausschleichen der oralen Vormedikation über mindestens eine Woche. Die Geschwindigkeit sollte sich nach den Eigenschaften der Vormedikation (u. a. sedierende und/oder anticholinerge Wirkungen) und dem klinischen Bild richten. Insbesondere bei Vorbehandlung mit *Clozapin* wird ein dosisabhängiges Ausschleichen über mehrere Wochen empfohlen. Unabhängig von der Vormedikation sollte eine Ausschleichphase von mindestens 2 Wochen bei persistierender Positivsymptomatik und bekanntem hohem Rezidivrisiko gewählt werden. Vor einer ersten Depotinjektion ohne vorherige orale Gabe muss zunächst die Verträglichkeit oral getestet werden.
- Dosiserhöhung sollte nicht häufiger als alle 4 Wochen erfolgen.

- Ältere Patienten: empfohlene Dosis 25 mg i.m. alle 2 Wochen.
- Steady State ist nach der 4. Injektion (ab der 6. Woche) erreicht.
- Bei Patienten, die in der Vergangenheit noch nie mit *Risperidon* behandelt wurden, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risperdal Consta die Verträglichkeit der Substanz durch Gabe von jeweils 1 mg *Risperidon* oral an 2 aufeinanderfolgenden Tagen überprüft werden.

Umstellung

Von anderen Antipsychotika: wenn möglich, ausschleichendes Absetzen der vorherigen Behandlung, während *Risperidon* begonnen wird.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, EPS.

Häufig Schwindel, Asthenie, Agitation, Tremor, Dyskinesien, Dystonien, Arthralgien, Prolaktinerhöhung, verstärkter oder verminderter Appetit, gastrointestinale Störungen, abdominaler Schmerz, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie, Gewichtszunahme, trockener Mund, Tachykardie, Fieber, Pneumonie, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektionen, Konjunktivitis, Ohrinfektionen, Influenza, Dyspnoe, Husten, verstopfte Nase, Verschwommensehen, pharyngolaryngealer Schmerz, Thoraxschmerz, Rückenschmerzen, Erythem, Ödeme, Akathisie, Epistaxis, Hautausschlag, Angst, Schlafstörungen, Depression, Fatigue, Schmerzen, Hypertonie, Erbrechen, Übelkeit, muskuloskelettale Schmerzen, Muskelspasmen, Harninkontinenz, Pyrexie.

Gelegentlich Haltungsschwindel, Gleichgewichtsstörungen, Bewusstseinsverlust, Verminderung des Bewusstseinsgrades, Störung der Aufmerksamkeit, Hypersomnie, Dysphonie, Sprachstörungen, Koordinationsstörungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, QTc-Zeit-Verlängerung, EKG-Veränderungen, AV-Block, Schenkelblock, Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Palpitationen, Synkopen, Dysarthrie, tardive Dyskinesien, Leukopenie, Leukozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Anämie, erhöhte Serumglukose, γ GT- und Transaminasenerhöhung, Temperaturerhöhung, okuläre Hyperämie, trockenes Auge, Photophobie, Ohrenschmerzen, Tinnitus, Keuchen, Dysphagie, Anorexie, Stuhlinkontinenz, Polydipsie, Dysurie, Harnretention, Pollakisurie, Hypästhesie, Hautläsionen, Hauterkrankungen, Alopezie, Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Anschwellen der Gelenke, Gelenksteifigkeit, Virus- und Atemwegsinfektionen, Aspirationspneumonie, Lungenstauung, respiratorische Störung, Lungenrasseln, Atemwegskongestion, Pruritus, Akne, Hautverfärbung, Ekzem, seborrhoische Dermatitis, trockene Haut, Hyperkeratose, Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Tonsillitis, Cellulitis, Infektion des Auges, lokalisierte Infektion, Akrodermatitis, Zystitis, Onychomykosis, Hypotension, orthostatische Hypotension, Flush, Gesichtssödem, Gangstörung, Durst, Brustkorbbeschwerden, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Überempfindlichkeit, Amenorrhö, sexuelle Dysfunktion, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Menstruationsstörung, vaginaler Ausfluss, Verwirrheitszustand, Manie, verminderte Libido, Nervosität, fehlende Reaktion auf Stimuli, Krampfanfälle, Dysgeusie, reduzierter Hämatokrit, Vertigo, Parästhesie, Gewichtsreduktion, erhöhte Cholesterine, Urtikaria, Gastroenteritis, Koprostase, Flatulenz, Albträume.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen (oder mit unbekannter Häufigkeit) malignes neuroleptisches Syndrom,

Körpertemperaturerniedrigung, Agranulozytose, diabetische Ketoazidose, Glukosurie, diabetisches Koma, Hypoglykämie, Hyperinsulinämie, Hypertriglyzeridämie, SIADH, Wasserintoxikation, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, abgestumpfter Affekt, Hyperventilation, intestinale Obstruktion, Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Schuppen, Hypothermie, peripheres Kältegefühl, Ikterus, Anorgasmie, Priapismus, Angioödem, Titubation des Kopfes, Glaukom, Störungen der Augenbewegung, Augenrollen, Lidrandverkrustung, Floppy-Iris-Syndrom (s. unten), Sinusarrhythmie, Lungenembolie, Venenthrombose, Cheilitis, geschwollene Zunge, verzögerte Menstruation, Stauungsercheinungen der Brust, Brustvergrößerung, Sekretion aus der Brust, Induration, anaphylaktische Reaktion, Arzneimittel-exanthem. Bei älteren Patienten ambulant erworbene Pneumonie.

Besonders zu beachten: **intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom** wie bei ► *Paliperidon*.

Zusätzliche NW bei Risperdal Consta Die über die orale Applikation hinausgehenden NW des Depotpräparats sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei der Kombination mit zentral dämpfenden Substanzen einschließlich Alkohol und besonders auch BZD; keine Kombination mit BZD i.v.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Tritt unter *Risperidon* eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da durch Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
- Die Wirkung von Dopaminagonisten, z. B. *Bromocriptin* oder *L-Dopa*, wird abgeschwächt.

- Kombination mit *Carbamazepin* oder *Johanniskraut*-Präparaten nur unter Kontrolle der Plasmakonzentration. Durch Induktion von P-Glykoprotein ist mit einer verminderten Bioverfügbarkeit und durch Induktion von CYP3A4 mit einer beschleunigten Elimination von *Risperidon* zu rechnen.
- Bei Kombination mit **CYP2D6-Inhibitoren** (z. B. *Paroxetin* oder *Terbinafin*) ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von *Risperidon* zu erwarten (► **Anhang INT**) und mit verminderter Verträglichkeit zu rechnen.
- Wirkungsverstärkung von Antihypertensiva (insbesondere α_1 -Rezeptorenblocker) möglich.

■ Bewertung

[+] Geringes EPS-Risiko um 4 mg; Dosierungen > 10 mg/Tag nicht wirksamer, jedoch höheres EPS-Risiko. Keine anticholinergen Wirkungen. Relativ geringe sedierende Komponente. Relativ geringes Potenzial zur QTc-Zeit-Verlängerung. In der Geriatrie und bei aggressivem Verhalten zurzeit – trotz Anwendungsbeschränkungen – unverzichtbar.

[–] Häufig deutliche Prolaktinerhöhung. Risiken für ein metabolisches Syndrom.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG (QTc).

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (4 mg nicht überschreiten; langsam aufdosieren), Krampfanfällen in der Anamnese, kardialen Risiken (langsam einschleichen $2 \times 0,5$ mg, Steigerung $\rightarrow 0,5$ –1 mg/Tag), prolaktinabhängigen Tumoren, Blutbildveränderungen, Parkinson-Erkrankung. **Cave:** Bei psychotischen Symptomen bei Demenz, insbesondere bei kardio- und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J., trotz Zulassung **sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung** (*Risperidon* ist das einzige

zugelassene AAP bei Demenz und psychotischen oder Verhaltensstörungen für die Kurzzeittherapie).

[RS 3] Fallserien ergaben ein im Vergleich zu anderen Antipsychotika relativ unauffälligeres Risikoprofil. Wenn eine Verordnung von Antipsychotika unumgänglich ist, sollte die Wahl zwischen *Olanzapin*, *Quetiapin* oder an dritter Stelle auch *Risperidon* erfolgen.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Rivastigmin

- Antidementivum.
- Acetylcholinesterasehemmer. Zusätzlich Hemmung der Butyrylcholinesterase (Bedeutung noch nicht gesichert).

Exelon (Novartis Pharma)

Kps. 1,5/ 3/ 4,5/ 6 mg (56, 112 Kps.)

Lsg. 2 mg = 1 ml (50/ 120 ml)

Exelon transdermales Pflaster (Novartis Pharma)

TTS 4,6 mg/24 h [5 cm²] (30, 60, 90); 9,5 mg/24 h [10 cm²]

(30, 60, 90); 13,3 mg/24 h [15 cm²] (30, 60, 90 Stck.)

■ Indikationen

- *Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz.*
- *Leichte bis mittelschwere Demenz bei idiopathischem Morbus Parkinson.*
- Wahrscheinlich auch wirksam bei schwerer Alzheimer-Erkrankung.

- Hinweise für Verbesserung der begleitenden Verhaltensstörungen (BPSD).
- Moderate Effekte bei vaskulärer Demenz.

■ Dosierung

Oral

- Initial $2 \times 1,5$ mg verteilt auf 2 Einzeldosen zu den Mahlzeiten, \rightarrow alle 2 Wochen bis zur Erhaltungsdosis 6–12 mg/Tag (2 Einnahmezeitpunkte). Wenn die Behandlung länger als einige Tage unterbrochen wurde, Wiederbeginn mit $2 \times 1,5$ mg und anschließende Dosistitration.

Transdermales Pflaster

- Initial 4,6 mg/24 h; nach 4 Wochen Erhöhung auf Erhaltungsdosis von 9,5 mg/24 h. Applikation einmal täglich auf die Haut im oberen oder unteren Rückenbereich, an Oberarm oder Brustkorb; bei Applikation im Bereich der Oberschenkel oder im Bauchbereich verminderte Bioverfügbarkeit. Wenn die Behandlung länger als einige Tage unterbrochen wurde, ist sie mit 4,6 mg/24 h wiederaufzunehmen. Pflasterwechsel nicht an der gleichen Stelle. Alte Pflaster jeweils vorher entfernen.
- Die transdermalen Pflaster mit einer Freisetzung von 9,5 mg/24 h führen zu einer Wirkstoffexposition ähnlich einer oralen Dosis von etwa 12 mg/Tag.
- Patienten mit einer oralen Tagesdosis von 3 mg und 6 mg *Rivastigmin* können auf 4,6 mg/24 h, diejenigen mit einer Tagesdosis von 12 mg *Rivastigmin* oral können auf 9,5 mg/24 h transdermale Pflaster umgestellt werden. Je nach vorangegangener Verträglichkeit der oralen Dosis kann eine Umstellung bei Patienten mit einer Tagesdosis von 9 mg *Rivastigmin* auf 9,5 mg/24 h oder 4,6 mg/24 h transdermale Pflaster erfolgen.

[PS] 5–13 ng/ml^(p) (unmittelbar vor Wechsel des transdermalen Pflasters), 8–20 ng/ml 1–2 h nach oraler Einnahme.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schwindel, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Harnwegsinfektionen, Harninkontinenz.

Häufig Müdigkeit, Kopfschmerzen, Agitiertheit, Unwohlsein, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, vermehrtes Schwitzen, Tremor. Pflaster: Hautreaktionen an der Applikationsstelle.

Gelegentlich Schlaflosigkeit, Depression, Angst, delirante Syndrome, Agitiertheit, Stürze, Synkopen, Bradykardien.

Sonstige NW Selten Krampfanfälle, Angina pectoris, Magen- und Duodenalulzera, Hautausschlag. Sehr selten Halluzinationen, Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, EPS, Harnwegsinfekte, gastrointestinale Blutungen.

Gastrointestinale NW treten dosisabhängig, insbesondere zu Beginn der Behandlung und während der Titrationsphase, andere NW (z. B. zentral, kardiovaskulär, respiratorisch) häufiger während der Erhaltungstherapie und ohne klare Dosisabhängigkeit auf; sie sind häufiger als bei *Donepezil*.

Das transdermale Pflaster hat im Vergleich zur oralen Gabe eine bessere Verträglichkeit.

Nach Handhabung eines transdermalen Pflasters kein Kontakt mit den Augen.

■ Interaktionen: IRis 2

- Keine Kombination mit Cholinomimetika oder -lytika, depolarisierenden Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ, bradykardieauslösenden AM, z. B. β -Rezeptorenblockern. Vorsicht mit Protonenpumpeninhibitoren. **Cave:** Auswahl der Anästhetika.

- Es liegen Fallberichte zu QTc-Zeit-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien bei AChE-I vor; regelmäßige Puls- und ggf. EKG-Kontrollen v. a. zu Beginn der Therapie und bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- *Rivastigmin* unterliegt einem nichthepatischen Metabolismus ohne Beteiligung des CYP-Systems, bislang sind keine pharmakokinetischen Interaktionen bekannt.

■ Bewertung

[+] Kurze HWZ (vor Operationen wichtig). Sehr geringes Interaktionspotenzial. Transdermales Pflaster mit besserer Verträglichkeit verfügbar. Transdermal jetzt auch eine Zulassung für Hochdosistherapie (13,3 mg/24 h).

[-] Häufiger Übelkeit und Erbrechen als bei den anderen AChE-I (nur in der oralen Darreichungsform), besonders wenn zu Beginn zu schnell aufdosiert wird. Oral keine Einmalgabe möglich. Nutzen-Risiko-Relation bei allen AChE-I noch nicht befriedigend.

[R] Routinelabor. Regelmäßig Herzfrequenz und EKG-Kontrollen, v. a. zu Beginn. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen: Dosisanpassung. Vorsicht bei bradykarden Herzrhythmusstörungen, Sick-Sinus-Syndrom, supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen, Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung, Asthma bronchiale, obstruktive Lungenerkrankungen, Patienten mit erhöhtem Risiko zur Bildung peptischer Ulzera und Krampfanfällen. **Keine Verordnung** bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz.

[RS] Nicht relevant.

Ropinirol

- Medikament zur Behandlung von Bewegungsstörungen.
- Dopaminrezeptoragonist; nichtergoliner D₂/D₃-Agonist, der Dopaminrezeptoren im Striatum stimuliert.

Adartrel (GlaxoSmithKline)

Tbl.¹ 0,25/ 0,5/ 2 mg (als HCl) (12, 28, 84 Tbl.)

¹ Ropinirol-Generika auch: 1/ 3/ 4 mg.

■ Indikationen

- *Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms.*

■ Dosierung

- Initial 2 Tage 0,25 mg → in der 1. Woche 0,5 mg/Tag → bei schwerem RLS 2 mg, max. 4 mg. Einnahme kurz vor dem Schlafengehen, auch bis zu 3 h vorher möglich.

[PS] 0,4–6,0 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen.

Häufig Müdigkeit, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz), Augmentation oder frühmorgendliches Rebound-Phänomen, Nervosität, Schwindel, Schmerzen im Abdomen, Synkopen.

Gelegentlich Hallunizationen, Verwirrtheit, (orthostatische) Hypotonie.

Sonstige NW Impulskontrollstörungen (z. B. pathologisches Spielen, Spielsucht), gesteigerte Libido, Hypersexualität als NW unter DA-Agonisten.

■ Interaktionen: IRis 3

- Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika sollte wegen gegenseitiger Wirkabschwächung vermieden werden.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist eine häufigere INR-Kontrolle angeraten.
- Bei Patienten, die mit dem Rauchen anfangen oder aufhören, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein wegen Induktion bzw. Deinduktion von CYP1A2.
- Bei Frauen unter hormoneller Kontrazeption kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.
- Vorsicht bei Kombination mit **Inhibitoren** von **CYP1A2**, z. B. *Ciprofloxacin*, *Enoxacin* oder *Fluvoxamin* (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] AM zur wirkungsvollen Behandlung des RLS. Positive Wirkung auf depressive Symptomatik bei RLS.

[–] Erhöhtes NW-Profil. Mögliche Auswirkungen langfristiger Verordnungen noch nicht genügend bekannt.

[R] Routinelabor. Regelmäßig Blutdruck in der Initialphase.

[!] Dosis wegen des Augmentationsrisikos möglichst geringhalten. Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen. **Keine Verordnung** bei Psychosen (dopaminagonistische Wirkung!), schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Rotigotin

- Medikament zur Behandlung von Bewegungsstörungen.
- Dopaminrezeptoragonist, nichtergoliner Dopaminagonist an D_{1-3} -Rezeptoren.

Leganto (Bayer)

Transderm. Pfl. 1 mg/24 h/ 2 mg/24 h/ 3 mg/24 h
(7, 28, 84 Pflaster)

Neupro (UCB)

Transderm. Pfl. 1/ 2/ 3 mg über 24 h (7, 28, 84 Pflaster)

■ **Indikationen**

- *Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms.*
- Zugelassen auch zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung, dann höhere Dosierung.

■ **Dosierung**

- Initial 1 mg/24 h; wöchentlich ggf. um 1 mg/24 h auf max. 3 mg/24 h. Alle 6 Monate Überprüfung der Notwendigkeit.

[PS] 0,1–0,7 ng/ml^(p).

■ **Nebenwirkungen**

Sehr häufig Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Reaktionen an der Applikationsstelle, Asthenie, Unwohlsein.

Häufig Reizbarkeit, Somnolenz, Schlafattacken, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Träume, Hypertonie, Erbrechen, Dyspepsie, Libidostörungen (inkl. Hypersexualität), Überempfindlichkeit (bis hin zum Angioödem),

Juckreiz, periphere Ödeme, erhöhte CK-Werte, Störungen der Impulskontrolle (inkl. pathologisches Spielen, Zwangshandlungen).

Gelegentlich (Orthostatische) Hypotonie, Zwangsstörungen, Desorientiertheit, Agitiertheit.

■ **Interaktionen: IRis 1**

- Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika sollte wegen gegenseitiger Wirkabschwächung vermieden werden.
- *Rotigotin* kann die dopaminergen NW von *L-Dopa* verstärken und eine Dyskinesie verursachen und/oder eine vorbestehende Dyskinesie verschlimmern.

■ **Bewertung**

[+] AM zur wirkungsvollen Behandlung des RLS. Kaum Interaktionen.

[–] Deutliches NW-Profil. Mögliche Auswirkungen langfristiger Verordnungen noch nicht genügend bekannt.

[R] Routinelabor. Initial regelmäßig Blutdruckkontrolle.

[!] Dosis wegen des Augmentationsrisikos möglichst geringhalten. Pflaster bei Magnetresonanztomographie oder Kardioversion abnehmen (Pflaster enthält Aluminium). Vorsicht bei kardialen Vorerkrankungen. **Keine Verordnung** bei Psychosen (dopaminagonistische Wirkung!) und schweren Leberfunktionsstörungen.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Sertindol*

- Atypisches Antipsychotikum.
- Indolderivat mit blockierender Wirkung an 5-HT_{2A(C)}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₂- und α₁-Rezeptoren.

Serdolect (Lundbeck)

Filmtbl. 4 mg (30, 50, 100 Tbl.); 12 mg (50, Tbl.); 16/ 20 mg (50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Schizophrene Psychosen*; aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken *nur bei Patienten mit Unverträglichkeit mindestens eines anderen Antipsychotikums*.

■ Dosierung

- Initial Einmalgabe 4 mg, → schrittweise Erhöhung um 4 mg alle 4–5 Tage → 12–20 mg, max. 24 mg/Tag. Bei Unterbrechungen > 7 Tage erneut mit 4 mg/Tag.

[PS] 50–100 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Rhinitis, verstopfte Nase, Ausbleiben der Ejakulation.

Häufig Schwindel, Gewichtszunahme, dosisabhängige QTc-Zeit-Verlängerung, orthostatische Hypotonie, Dyspnoe, Mundtrockenheit, periphere Ödeme, Parästhesie, Erythrozyturie, Leukozyturie, Erektionsstörungen.

Gelegentlich TdP, Synkopen, Krämpfe, Bewegungsstörungen (v. a. tardive Dyskinesien), Hyperglykämie, Prolaktinerhöhungen, Galaktorrhö.

Sonstige NW Selten malignes neuroleptisches Syndrom.

! **Dosisabhängige QTc-Zeit-Verlängerung** (im Durchschnitt um 5%, bei > 1% Erhöhungen > 500 ms, damit verbunden Arrhythmierisiko von 0,1–0,2%); bisher keine eindeutigen Arrhythmien, keine Häufung von TdP, jedoch kardial bedingte Todesfälle im Zusammenhang mit der Einnahme von *Sertindol*.

■ **Interaktionen: IRis 5**

- Vorsicht bei Kombination mit Antihypertensiva.
- **Strikter Ausschluss von AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können** (z. B. *Amiodaron*, *Astemizol*, *Chinidin*, *Cisaprid*, *Erythromycin*, *Dofetilid*, *Gatifloxacin*, Lithiumsalze, *Moxifloxacin*, *Sotalol*, *Terfenadin*, *Thioridazin*).
- Keine Kombination mit Kalziumantagonisten (z. B. *Diltiazem*, *Verapamil*).
- **CYP2D6-Inhibitoren** (► **Anhang INT**), z. B. *Fluoxetin* und *Paroxetin*, können die Plasmakonzentration von *Sertindol* um den Faktor 2–3 erhöhen (**Cave:** Kombination nur unter besonderer Vorsicht, u. a. niedrigere Erhaltungsdosis, EKG-Kontrolle) ebenso wie **CYP3A4-Inhibitoren** (z. B. *Ketoconazol*, *Itraconazol*) (► **Anhang INT**). Der CYP3A4-Inhibitor *Erythromycin* hatte keinen signifikanten Einfluss. Unter Kombination mit **Induktoren**, insbesondere von **CYP3A4** (► **Anhang INT**) wie *Carbamazepin* oder *Phenytoin* ist mit beschleunigter Elimination von *Sertindol* zu rechnen.
- Vor Kombinationen wird www.psiac.de dringend empfohlen.

■ **Bewertung**

[+] Selten EPS. Kaum Prolaktinerhöhung. Geringe Sedierung.

[–] Nur bei Patienten, die mindestens ein anderes AAP nicht vertragen haben. **Sertindol ist ein AAP der zweiten Wahl. Es gibt Auflagen bei der Verordnung** (siehe Fachinformation). Nicht in Notfallsituationen zur raschen Symptomreduktion geeignet. Vorübergehend vom Markt genommen wegen kardialer Todesfälle und ungünstiger Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei systematischer Nachuntersuchung ergab sich ein erhöhtes Risiko nur für QTc-Zeit-Verlängerungen. Durch **höheres kardiales Risiko** im Vergleich zu anderen AAP und aufwendigen EKG-Kontrollen deutlicher **Nachteil gegenüber anderen AAP**. Sehr hohe Interaktionsrisiken.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR. Strikte **EKG-Überwachung** vor und während der Behandlung (s. Fachinformation).

[!] Vorsicht bei leichten Leberfunktionsstörungen, Anfallsanamnese, Risiko erheblicher Elektrolytstörungen (Erbrechen, Durchfall, kaliumausscheidende Diuretika), bekanntem Poor-metabolizer-Status (CYP2D6). **Keine Verordnung** bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Parkinson-Erkrankung, Epilepsie, schweren Leberfunktionsstörungen.

[RS 5] Eine unzureichende Datenlage erlaubt keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); keine die QTc-Zeit-verlängernde Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Sertralin

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI).

Zoloft (Pfizer Pharma)

Tbl. 50/ 100 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Lsg. 20 mg/ml (60 ml)

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression, Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression.*
- *Panikstörung mit/ohne Agoraphobie.*
- *Zwangsstörung.*
- *Soziale Angststörung.*
- *Posttraumatische Belastungsstörung.*

■ Dosierung

- **Depression, Zwangsstörung:** Morgens 50 mg (niedrigste wirksame Dosis und Erhaltungsdosis) → Steigerung um 50 mg pro Woche möglich, max. 200 mg/Tag.
- **Panikstörung, PTBS, soziale Angststörung:** Beginn mit 25 mg → nach einer Woche 50 mg → ggf. 50 mg je Woche erhöhen, bis max. 200 mg/Tag.

[PS] 10–60 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhö, Übelkeit, Mundtrockenheit, Ejakulationsverzögerung.

Häufig Zwangsgähnen, Albträume, Bruxismus, Angst, Agitiertheit, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Anorexie, verstärkter Appetit, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Myalgien, Palpitationen, Hitzewallungen, Schwitzen, Tinnitus, Geschmacksveränderungen, Sehstörungen, Parästhesien, Erektionsstörungen, verminderte Libido.

Gelegentlich Krampfanfälle, Hyperkinesien, Hypästhesien, Sprachstörungen, Migräne, Apathie, Tachykardie, Hypertonie, Bronchospasmus, Dysphagie, Gewichtsabnahme oder -zunahme, Alopezie, Urtikaria, Miktionsstörungen, Sexualstörungen bei der Frau.

Sonstige NW Selten erhöhtes Serumcholesterin, Hypoglykämie, Erhöhung der Transaminasen, veränderte Leberfunktion, schwere Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Dermatitis, Harninkontinenz, Priapismus. Bei Überdosierung kann das QTc-Intervall verlängert sein. In Einzelfällen Leukopenie, Thrombozytopenie, Hyponatriämie, zentrales Serotoninsyndrom, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten.

Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. Absetzsyndrome sind unter *Sertralin* häufig.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit MAOH (MAOH frühestens 7 Tage nach Absetzen von *Sertralin* ansetzen; *Sertralin* kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. 2 Tage nach Absetzen von *Moclobemid* gegeben werden). Keine Kombination mit *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH).
- Keine Kombination mit *Pimozid* (erhöhte *Pimozid*-Spiegel, Ursache unbekannt).

- Keine Kombination mit serotonergen Substanzen, z. B. Triptanen, *Tryptophan*, *Ondansetron*, TZA, *Johanniskraut*-Präparaten, *Tramadol*. Fallbericht über zentrales Serotoninsyndrom mit *Bupropion*.
- **Keine Kombination mit *Lamotrigin*.** *Sertralin* hemmt Glukuronosyltransferase UGT1A4. Sie ist Schlüsselenzym der Glukuronidierung von *Lamotrigin*.
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Grapefruitsaft meiden (erhöhte *Sertralin*-Spiegel möglich). Bei langsamen Metabolisierern von CYP2C19 sind die Plasmakonzentrationen von *Sertralin* um 50% erhöht, möglichst keine Kombination mit starken CYP2C19-Inhibitoren.

■ Bewertung

[+] Nicht sedierend. Keine Gewichtszunahme. Relativ geringes Interaktionspotenzial. *Sertralin* ist der einzige SSRI, der nicht zu einer Prolaktinerhöhung führt. Positiv mehrfach untersucht als Antidepressivum nach Myokardinfarkt. Für die Rezidivprophylaxe, wie auch *Venlafaxin*, zugelassen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisanpassung nicht nötig; bei Dialysepatienten Antidepressivum der Wahl. Wirksamkeitsvorteile gegenüber anderen Antidepressiva werden diskutiert.

[-] Anfängliche Übelkeit. Diarrhö häufiger als bei anderen SSRI. Dosistitration bei höherer Dosis nötig.

[R] Routinelabor, Elektrolyte (**Cave:** Hyponatriämie, besonders bei älteren Patienten), EKG empfohlen. Risiko für Hämorrhagie abklären. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktionsstörung (Dosisanpassung, engmaschige Laborkontrollen), erhöhter Blutungsneigung, gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation und bei Krampfbereitschaft; bei kardialer Vorschädigung und erhöhter Prädisposition für QTc-Zeit-Verlängerung engmaschige EKG-Kontrollen. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion (Dosisanpassung). Erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen. **Keine Verordnung** bei schwerer Leberfunktionsstörung, instabiler Epilepsie.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten. Muss allerdings in der Schwangerschaft ein Antidepressivum zwingend verordnet werden, erscheint *Sertralin* am wenigsten risikoreich.

Sildenafil

- Medikament zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.
- Selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5).

Valedonis (TEVA)

Tbl. 25/ 50/ 100 mg (2, 4, 8, 12 Tbl.; 25 mg auch 1 Tbl.)

Viagra (Pfizer)

Tbl. 25 mg (4 Tbl.)

Tbl. 50/ 100 mg (4, 12 Tbl.)

■ Indikationen

- *Erektile Dysfunktion* jeglicher Genese, insbesondere auch bei gesicherter organischer Ursache (z. B. bei Diabetes, Rückenmarkverletzungen).
- *Sildenafil* wirkt auch bei substanzinduzierter erektiler Dysfunktion unter SSRI oder Antipsychotika.
- *Sildenafil* wirkt nur bei sexueller Stimulation, kein pharmakologischer Effekt auf die Libido.

■ Dosierung

- Initial 50 mg pro Bedarfsanwendung, ggf. Dosisreduktion auf 25 mg bzw. Dosissteigerung auf max. 100 mg/Tag.
- Einnahme bei Bedarf ca. 1 h vor sexueller Aktivität.
- Patienten > 65 J.: mit 25 mg beginnen. Erhöhte *Sildenafil*-Plasmakonzentrationen bei Patienten > 65 J.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen.

Häufig Schwindel, Sehstörungen, Veränderungen des Farbsehens, Flush, verstopfte Nase, Dyspepsie.

Gelegentlich Somnolenz, Hypästhesie, Bindehautstörungen, Augenstörungen, Tränenflussstörung, Vertigo, Tinnitus, Palpitationen, Tachykardie, Erbrechen, Übelkeit, trockener Mund, Hautausschlag, Myalgie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Hämaturie, Hämatospermie, Penisblutung.

Selten Überempfindlichkeitsreaktionen, Schlaganfall, Synkopen, Taubheit, Herzinfarkt, Vorhofflimmern, Hypertonie, Hypotonie, Nasenbluten.

Sonstige NW Sehr selten und in Einzelfällen bzw. mit unbekannter Häufigkeit transitorische ischämische Attacke, rezi-

divierende Krampfanfälle, Gesichtsfelddefekte, ventrikuläre Arrhythmie, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Priapismus, prolongierte Erektion. Berichte über Muskelschmerzen, v. a. wenn *Sildenafil* häufiger als empfohlen eingenommen wurde.

! Bei einseitigem plötzlichem Sehverlust nach Anwendung von PDE-5-Inhibitoren ist die Einnahme sofort einzustellen. **Cave:** Plötzlicher Netzhautgefäßverschluss; nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION).

■ Interaktionen: IRis 4

- Addition des blutdrucksenkenden Effekts von Antihypertensiva oder anderen Substanzen mit blutdrucksenkenden Eigenschaften möglich.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Alkoholkonsum in Kombination mit PDE-5-Inhibitoren kann das Potenzial für eine symptomatische Hypotonie erhöhen.
- Erhöhung der Plasmakonzentration durch **CYP3A4-Inhibitoren** wie *Erythromycin*, *Indinavir*, *Ritonavir* oder Grapefruitsaft (► **Anhang INT**).
- Mit beschleunigter Elimination und verminderter Wirkung ist bei Einnahme von **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Carbamazepin*, zu rechnen (► **Anhang INT**).

! Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitraten (z. B. *Glyceroltrinitrat*) oder anderen NO-Donatoren (z. B. *Molsidomin*, *Nitroprussid-Natrium*) ist eine Potenzierung hypotensiver Effekte möglich. Daher ist die Einnahme von PDE-5-Inhibitoren bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate einnehmen (seit

der letzten Einnahme von *Sildenafil* sollten mindestens 24 h vergangen sein). Von einer Kombination mit α -Adrenozeptorenblockern ist ebenfalls abzuraten.

■ Bewertung

[+] Effektives und gut verträgliches AM gegen erektile Dysfunktion.

[-] Vor der Ersteinnahme müssen Interaktionen, kardiales Risiko und Kontraindikationen sorgfältig beachtet werden. Es waren maligne Melanome bei Männern, die PDE-5-Inhibitoren eingenommen hatten, häufiger. Ein Kausalzusammenhang ist nicht gesichert.

[R] Routinelabor. Kardiovaskulärer Status.

[!] Vorsicht bei Nieren- oder Leberinsuffizienz (erhöhte *Sildenafil*-Plasmakonzentration): mit 25 mg beginnen. Vorsicht bei anatomischen Penismissbildungen, prädisponierenden Erkrankungen für Priapismus (z. B. Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie), Gerinnungsstörungen, peptischen Ulzera. **Keine Verordnung** bei erblich bedingter Retinaerkrankung (z. B. Retinitis pigmentosa), Galaktose-Stoffwechselstörungen, schwerer Leberinsuffizienz, schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienz, Hypotonie mit RR < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt (< 3–6 Monate), Schlafapnoe-Syndrom, NAION in der Anamnese.

[RS] Nicht relevant.

Sulpirid

- Konventionelles Antipsychotikum, niederpotent.
- Benzamid; D₂-Blocker, auch antihistaminerge und anticholinerge Wirkungen, α_1 -Rezeptorenblocker.

Dogmatil (Sanofi Aventis)

Kps. 50 mg (20, 50, 100 Kps.)

Tbl. 200 mg (20, 50, 100 Tbl.) (**Dogmatil forte**)

Saft 5 mg = 1 ml (200 ml Lsg.)

Amp. 100 mg/2 ml (5 Amp.)

■ Indikationen

Oral

- *Akute und chronische Schizophrenie.*
- *Depressive Störungen, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war oder nicht durchgeführt werden kann.*

Parenteral (i.m.-Injektion)

- Zur Initialbehandlung bei beiden Indikationen.

■ Dosierung

Oral

- **Schizophrenie:** Einschleichend 300 mg ($3 \times \frac{1}{2}$ Tbl.), dann bis \rightarrow 1000 mg (ambulant), max. bei therapieresistenter Schizophrenie \rightarrow 1600 mg/Tag (stationär). Niedrige Dosis hat möglicherweise aktivierende Komponente und positive Wirkung auf Negativsymptomatik.
- **Depression:** 100–300 mg/Tag.

[PS] 200–1000 ng/ml^(p).

Parenteral (i.m.)

— 200–1000 mg/Tag.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Entsprechend ► *Amisulprid*. Da auf *Sulpirid* in der psychiatrischen Pharmakotherapie verzichtet werden kann, werden die NW und Interaktionen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Bewertung

[+] Relativ geringes EPS-Risiko (teilweise AAP-Eigenschaften).

[–] Deutliche Prolaktinerhöhung. Verordnung bei jungen Frauen eher vermeiden. Deutlich erhöhtes Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung. Sedierende Wirkung. Wegen Prolaktinerhöhung und Interaktionsrisiko sollte es als **Antidepressivum nicht verordnet** werden. Eine Notwendigkeit zur Verordnung bei Schizophrenie besteht seit Zulassung von *Amisulprid* nicht. Auf *Sulpirid* kann in der psychiatrischen Pharmakotherapie **verzichtet** werden.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette, Prolaktin. Gewicht, EKG. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen, schweren Leberfunktionsstörungen. Besondere Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen. **Keine Verordnung** bei Parkinson-Erkrankung, Manie, Epilepsie.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Tadalafil

- Medikament zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.
- Selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5).

Cialis (Lilly)

Tbl. 5 mg (14, 28 Tbl.)

Tbl. 10 mg (4 Tbl.)

Tbl. 20 mg (4, 8, 12 Tbl.)

■ Indikationen

- *Erektile Dysfunktion.*
- Lange Wirkungsdauer (bis zu 24–36 h).
- *Tadalafil* wirkt nur bei sexueller Stimulation, kein pharmakologischer Einfluss auf die Libido.

■ Dosierung

- 10 mg mindestens 30 min vor erwarteter sexueller Aktivität. Bei ausbleibender Wirkung Dosis auf max. 20 mg erhöhen. Wirkungseintritt nach etwa 30 min und bis zu 24–36 h anhaltend. Einnahmehäufigkeit 1 ×/Tag.

- Voraussetzung für die tägliche Einnahme ist ein Ansprechen auf die Einnahme nach Bedarf. Die empfohlene Dosis ist dann (Einnahmebedarf $> 2 \times$ /Woche) $1 \times$ täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit.

■ Nebenwirkungen

Häufig Kopfschmerz, Hautrötung, verstopfte Nase, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten.

Gelegentlich Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden, Tachykardie, Palpitationen, Hypotonie (v. a. wurde dies berichtet, wenn *Tadalafil* von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden), Hypertonie, abdominelle Beschwerden, Hautausschlag, Hyperhidrosis (Schwitzen), Brustschmerz.

Sonstige NW Schlaganfall (einschl. hämorrhagische Ereignisse), Synkopen, vorübergehende ischämische Attacken, Migräne, Krampfanfälle, vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung), Gesichtsfeldausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung, NAION, Augenvenenverschluss, plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Epistaxis (Nasenbluten), Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, lang andauernde Erektionen, Priapismus, Gesichtssödem, plötzlicher Herztod.

- ❗ **Bei einseitigem plötzlichem Sehverlust nach Anwendung von PDE-5-Inhibitoren ist die Einnahme sofort einzustellen. Cave: Plötzlicher Netzhautgefäßverschluss; nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION).**

■ Interaktionen: IRis 4

- Addition des blutdrucksenkenden Effekts von Antihypertensiva oder anderen Substanzen mit blutdrucksenkenden Eigenschaften möglich.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Alkoholkonsum in Kombination mit PDE-5-Inhibitoren kann das Potenzial für eine symptomatische Hypotonie erhöhen.
- Erhöhung der Plasmakonzentration durch **CYP3A4-Inhibitoren** wie *Erythromycin*, *Indinavir*, *Ritonavir* oder Grapefruitsaft (► **Anhang INT**).
- Mit beschleunigter Elimination und verminderter Wirkung ist bei Einnahme von **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Carbamazepin*, zu rechnen (► **Anhang INT**).

! Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitraten (z. B. *Glyceroltrinitrat*) oder anderen NO-Donatoren (z. B. *Molsidomin*, *Nitroprussid-Natrium*) ist eine Potenzierung hypotensiver Effekte möglich. Daher ist die Einnahme von PDE-5-Inhibitoren bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate einnehmen (seit der letzten Einnahme von *Tadalafil* sollten mindestens 24 h vergangen sein). Von einer Kombination mit α -Adrenozeptorenblockern ist ebenfalls abzuraten.

■ Bewertung

[+] Effektives AM gegen erektile Dysfunktion mit längerer Wirkungsdauer. Keine Dosisanpassung bei älteren Männern oder Diabetes notwendig.

[-] Interaktionen und kardiales Risiko müssen sorgfältig vor jeder Ersteinnahme beachtet werden.

[R] Routinelabor. Kardiovaskulärer Status.

[!] Vorsicht bei Nieren- oder Leberinsuffizienz: max. 10 mg. Vorsicht bei anatomischen Penismissbildungen, prädisponierenden Erkrankungen für Priapismus (z. B. Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie). **Keine Verordnung** bei Männern mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage, instabiler Angina pectoris oder Angina pectoris, die während sexueller Aktivität auftrat, Herzinsuffizienz (NYHA II oder höher) während der letzten 6 Monate, unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie ($< 90/50$ mmHg), unkontrollierter Hypertonie, Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate, NAION in der Anamnese, Galaktosestoffwechselstörungen.

[RS] Nicht relevant.

Tasimelteon*

- Dualer Melatoninrezeptoragonist.

Hetlioz (Vanda)
Hartkps. 20 mg (30 Kps.)

■ Indikationen

- *Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms bei völlig blinden Erwachsenen.*

■ Dosierung

- 20 mg/Tag, jeweils zur gleichen Zeit, 1 h vor dem Schlafengehen.

■ Bewertung

Tasimelteon ist zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms bei völlig blinden Erwachsenen zugelassen. *Tasimelteon* reguliert den zirkadianen Rhythmus durch Einstellung der inneren Uhr im Nucleus suprachiasmaticus über duale agonistische Wirkung an MT₁- und MT₂-Rezeptoren. Gut verträglich. Häufigste NW: Kopfschmerzen. Die Wirksamkeit wurde in zwei randomisierten Studien nachgewiesen. Wegen des sehr engen Indikationsgebietes und des hohen Preises wird das neu zugelassene AM nur in Kurzform dargestellt.

Temazepam

- Hypnotikum.
- 1,4-Benzodiazepin, HWZ 5–14 h.

Planum (Pfizer)

Kps.¹ 20 mg (10, 20 Kps.)

¹ Temazepam-Generika auch: Kps. 10 mg.

■ Indikationen

- *Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen; nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad.*

■ Dosierung

- 10–20 mg; max. 40 mg 1–2 h vor dem Schlafengehen (langsame Absorption).
- Als Anxiolytikum 2–3 × 10 mg.
- Ältere Patienten: max. 10 mg/Tag.

[PS] 1 h nach Einnahme von 20 mg: 600–1100 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Keine Häufigkeitsangaben vom Hersteller. Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Benommenheit, Sedierung, Kopfschmerzen, Sehstörung, Schwindel, Ataxie. Bei älteren Patienten erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche. Verminderte Libido.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagsaktivitäten) bekannt.

Unter *Temazepam* sind paradoxe Disinhibitionsphänomene möglich: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen häufiger auf.

■ Interaktionen: IRis 2

- Vorsicht bei Kombination mit Narkoanalgetika, Muskelrelaxanzien, β -Rezeptorenblockern, Antihypertensiva und AM, die die Atemfunktion beeinflussen können, besonders bei Risikopatienten und im Alter.

■ Bewertung

[+] Keine Kumulationsneigung. Aufgrund der HWZ für Durchschlafstörungen besonders geeignet (verlangsamte gastrointestinale Absorption im Vergleich zu anderen BZD).

[–] **Abhängigkeitsrisiko.** *Temazepam* sollte nicht bei Einschlafstörungen verordnet werden (dafür eher *Zaleplon*, *Zolpidem*, *Zopiclon*). Hang-over-Effekte bei höherer Dosierung verstärkt möglich.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz) möglichst vermeiden. **Keine Verordnung** bei schwerer Leberfunktionsstörung, Myasthenia gravis, Schlafapnoe-Syndrom, Ataxie, schwerer Ateminsuffizienz.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Thioridazin

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum, niederpotent.
- Phenothiazin.

Melleril (AWD Pharma)

Tbl. 30/ 200 mg (20, 50, 100 Tbl.) (**Melleril retard**)

Thioridazin-neuraxpharm (neuraxpharm)

Tbl. 25/ 50/ 100/ 200 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Chronische Formen schizophrener und anderer Psychosen, bei denen psychomotorische Unruhe und Erregungszustände im Vordergrund stehen.*

■ Dosierung

- $3 \times 25 \text{ mg} \rightarrow$ max. ambulant 200 mg, stationär 500 mg/Tag.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Da von *Thioridazin* abgeraten wird, werden die NW und Interaktionen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Bewertung

[+] Keine Vorteile.

[–] Starke anticholinerge Komponente. Hohes kardiotoxisches Risiko. Sehr hohes Interaktionsrisiko. Wegen vorhandener risikoärmerer Alternativen ist **von einer Verordnung dringend abzuraten**.

[R] Routinelabor mit Elektrolyten. BZ, Blutfette. Gewicht. Häufig EKG (QTc).

[!] Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Harnretention, chronischer Obstipation. **Keine Verordnung** bei kardialen Störungen (hohes kardiotoxisches Risiko), Parkinson-Erkrankung, Blutbildungsstörungen, Epilepsie, Glaukom.

[RS 5] Wenige Fallbeobachtungen, bei denen keine Fehlgeburten beobachtet wurden, erlauben keine Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); keine die QTc-Zeit verlängernde Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Tianeptin*

- Trizyklisches Antidepressivum, Serotonin-Reuptake-Enhancement (SRE).

Tianeurax (neuraxpharm)
Tbl. 12,5 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Depressionen.*

■ Dosierung

- 12,5 mg 3 × täglich vor oder während der Mahlzeiten.
- Bei älteren Patienten 2 × 12,5 mg, bei Nierenfunktionsstörungen Dosisanpassung.

[PS] 30–80 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Häufig Anorexie, Albträume, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, beeinträchtigtes Sehvermögen, Herzrasen, Herzklopfen, Extrasystolen, Brustschmerz, Hitzewallungen, Dyspnoe, trockener Mund, Darmträgheit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhö, Blähungen, Sodbrennen, Rückenschmerzen, Myalgie, Asthenie, Globusgefühl.

Sonstige NW Selten AM-Missbrauch und Abhängigkeit, besonders bei Patienten < 50 J. mit früherem Alkohol- oder Drogenmissbrauch. Selten makulopapulärer oder erythematöser Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht. Einzelfälle von erhöhten Leberenzymwerten und Hepatitis (auch schwere Verlaufsformen).

■ Interaktionen: IRis 1

- Keine Kombination mit MAOH.
- Sehr geringes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial, da der Metabolismus von *Tianeptin* vorwiegend durch β -Oxidation und nicht über das Cytochrom-P450-System erfolgt.

■ Bewertung

[+] Wenige NW vergleichbar mit SSRI bei geringerer Rate sexueller Funktionsstörungen. Keine Anwendungsbeschränkungen bei stabilen kardiovaskulären Vorerkrankungen. Bei Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Keine anticholinergen Eigenschaften. In der Regel nicht sedierend.

[–] Nachteil der Notwendigkeit einer 3-mal täglichen Einnahme. Risiko bei Abhängigkeitserkrankungen. Der klinische Nutzen im Vergleich zu anderen Antidepressiva ist zurzeit noch nicht abzuschätzen. Wenige wissenschaftliche Untersuchungen im Vergleich zu anderen Antidepressiva.

[R] Routinelabor. Elektrolyte. EKG und RR empfohlen.

[!] Vorsicht bei schweren Nierenfunktionsstörungen, unmittelbar bevorstehendem Eingriff mit Allgemeinanästhesie (wenn möglich, 24–48 h vor Eingriff Beendigung der Behandlung). Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Cave:** zurückliegende Alkohol- oder Substanzabhängigkeit.

[RS 5] Von der Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten, weil Daten fehlen.

Topiramamat

- Antikonvulsivum.

Topamax (Janssen-Cilag)

Filmtbl. 25/ 50/ 100/ 200 mg (100, 200 Tbl.; 50 mg auch 50 Tbl.)

■ Indikationen

- *Topiramamat* ist in der Psychiatrie für keine Indikation zugelassen.
- Es bestehen Off-label-Indikationen bei Kokain- und gemischter Kokain- und Alkoholabhängigkeit, Bulimia nervosa, Binge-Eating-Störung, Adipositas und Borderline-Persönlichkeitsstörung.

■ Dosierung

- Beginn mit 25 mg/Tag → wöchentlich um 25 mg/Tag bis zur Zieldosis, max. 500 mg/Tag.
- Dosen für unterschiedliche Indikationen: Alkoholabhängigkeit: bis 300 mg/Tag, Bulimia nervosa: 100–400 mg/Tag, Binge-Eating-Störung: 200–600 mg/Tag, Adipositas 100–400 mg/Tag und Epilepsie: 100–200 mg/Tag, Migräneprophylaxe: 50–100 mg/Tag.
- Dosis auf 2 Einzelgaben verteilen (morgens und abends). **Cave:** Langsame Dosissteigerung zur Vermeidung kognitiver und mnestischer NW.

[PS] Unter Steady State nach Gabe von täglich 100 mg: 1–6 µg/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Gewichtsabnahme, Parästhesien (ggf. Kaliumsubstitution), Müdigkeit, Schwindel, Geschmacksstörungen, Übelkeit, Diarrhö, Nasopharyngitis, Fatigue, affektive Störungen.

Häufig Anorexie, Anämie, mnestiche und kognitive Störungen, eingeschränkte psychomotorische Störungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Dysarthrie, Gangstörung, Insomnie, Sedierung, Angst, Dyspnoe, Nephrolithiasis, Arthralgien, Muskelprobleme, Alopezie, Pruritus, Sehstörungen, Tinnitus, Ohrenschmerzen.

Selten Leberfunktionsstörungen, Engwinkelglaukom.

■ Interaktionen: IRis 3

- Unter *Topiramate* ist das Risiko eines Engwinkelglaukoms 2-fach erhöht, unter *Bupropion* 5-fach. Es ist davon auszugehen, dass bei Kombination von *Bupropion* und *Topiramate* das Risiko weiter erhöht ist.
- *Topiramate* ist ein schwacher Induktor von CYP3A4, dadurch kann die Wirksamkeit anderer AM herabgesetzt sein. Bei Dosen von 200–800 mg *Topiramate* besteht die Möglichkeit einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit durch Abfall der Wirkspiegel von *Ethinylestradiol* um bis zu 30%. Es wird die **Einnahme eines Kontrazeptivums** mit einem Östrogengehalt von nicht weniger als 35 µg pro Tablette empfohlen.
- *Carbamazepin* und *Phenytoin* reduzieren die Plasmakonzentration von *Topiramate*, Zugabe oder Absetzen kann eine Anpassung der Dosierung von *Topiramate* erfordern.
- Die *Lithium*-Spiegel können ansteigen, sie sollten daher nach An- und Absetzen von *Topiramate* überwacht werden.

■ Bewertung

[+] Vielseitige Indikationen, aber *off label* (s. oben, ► Indikationen). *Topiramate* ist nur in den Indikationen Epilepsie und Migräneprophylaxe zugelassen.

[-] Risiko für Nephrolithiasis erhöht.

[R] Routinelabor; regelmäßig Kontrollen des Blutbildes und der Nierenfunktion.

[!] Vorsicht bei Nieren- und Leberinsuffizienz und bei älteren Patienten. **Keine Verordnung** bei Nieren- oder Leberinsuffizienz, metabolischer Azidose, Nephrolithiasis, Dehydratation, Glaukom.

[RS 5] Für *Topiramate* im 1. Trimenon besteht ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Das Risiko für ein zu geringes Geburtsgewicht ist erhöht. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Tranlycypromin*

- Antidepressivum.
- Irreversibler nichtselektiver Monoaminoxidasehemmer (MAOH). Steigerung der noradrenergen, serotonergen und dopaminergen Neurotransmission. Abklingen der MAO-Hemmung nach Absetzen innerhalb von 7–10 Tagen.

Jatrosom N (Aristo Pharma)
Tbl. 10/ 20/ 40 mg (20, 50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Reserveantidepressivum, wenn eine adäquate Therapie mit 2 antidepressiven Standardwirkstoffen keinen ausreichenden Erfolg brachte oder wenn solche Standardwirkstoffe kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden.*

■ Dosierung

- Initial 10 mg (morgens) → Steigerung 10 mg pro Woche → 20–40 mg (1–3 × täglich); max. 60 mg/Tag (stationär).
- Letzte Verordnung nicht nach 15 Uhr.
- Ältere Patienten: langsamere Dosissteigerung.

[PS] < 50 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Dosisabhängige orthostatische Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Schlafstörungen.

Häufig Schwäche, Müdigkeit, Schwindel, Angstzustände, Agitiertheit, Unruhe, Mundtrockenheit, Palpitationen, Hypertonie, Gewichtszunahme oder -abnahme.

Gelegentlich Hypertensive Krisen.

Sonstige NW Selten psychische Abhängigkeit, Anämien, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombopenie, zerebrale Krampfanfälle, Leberfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymaktivität, Ödeme, Akkommodationsstörungen, Obstipation, Diarrhö, Schwitzen. Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen. Sehr selten Halluzinationen, Verwirrtheit, Hyperthermie, Haarausfall, SIADH.

! Warnung vor jeglicher Selbstmedikation!

➤ **Tyraminarme Diät erforderlich. Zu meiden sind:** Käse (besonders reifer, alter Käse, Edelschimmelkäse; Frischkäse ist erlaubt), Fischhalbkonserven wie z. B. Salzheringe, Hefeextrakte und -hydrolysate, Pilze, Sojasoßen und Tofu, braune und weiße Bohnen sowie Saubohnen, gealtertes Fleisch oder Fleischextrakte (Frischfleisch ist erlaubt), Sauerkraut, Salami, fermentierte Würste, Geflügelleber, Joghurt (große Portionen), verdorbene oder getrocknete Früchte wie hochreife Bananen, Feigen oder Rosinen, sämtliche nicht-frischen bzw. konservierten Lebensmittel; möglichst Alkoholkarenz (trotz geringen Tyramingehalts der meisten Alkoholika); besonders Biere, schwere Rot- und Süßweine.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit serotonergen AM, z. B. SSRI, *Buspiron*, *Clomipramin*, *Dextromethorphan*, *Duloxetin*, *Imipramin*, *Milnacipran*, *Naratriptan*, *Pethidin*, *Tryptophan*, *Tramadol*, *Sumatriptan*, *Venlafaxin*, *Vortioxetin* (Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms).
- Keine Kombination mit *Bupropion*, *Methylphenidat* und indirekten Sympathomimetika.
- Keine Kombination mit *Brompheniramin*, *Chlorphenamin* oder *Pheniramin*.
- Keine Kombination mit Amphetaminen oder mit *Disulfiram*.
- Keine Kombination mit *Levodopa*, sofern nicht mit Dopadecarboxylasehemmern kombiniert.
- Die Wirkung von *Insulin* und oralen Antidiabetika kann verstärkt werden; ggf. Dosisanpassung von *Insulin* und oralen Antidiabetika; Vorsicht vor Hypoglykämien.
- Bei Gabe von **Antidepressiva nach *Tranlycypromin*** mindestens 2 Wochen Karenzzeit. Bei Gabe von ***Tranlycypromin* nach vorheriger Gabe eines anderen Anti-**

depressivums Karenzzeit mindestens $5 \times t_{1/2}$; im Falle von *Fluoxetin* 5 Wochen.

- Für Kombinationen mit niedrigen Dosen von *Amitriptylin*, *Doxepin*, *Mianserin* und *Trazodon* ist eine akzeptable Verträglichkeit gezeigt worden (bei gleichzeitigem Beginn der Kombinationsbehandlung oder bei Zugabe von *Tranylcypromin*; keine i.v.-Gabe).
- Allgemeinnarkose: *Tranylcypromin* 2 Wochen vorher absetzen, ggf. auch Fortführung der Behandlung unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung in Zusammenarbeit mit Anästhesisten und Chirurgen.

■ Bewertung

[+] In einigen Fällen gute antidepressive Wirkung bei unzureichender Response auf andere Antidepressiva, insbesondere in höherer Dosis (50–60 mg). Augmentation aber unter strikter Nutzen-Risiko-Abwägung. MAOH sind nicht kardiotoxisch (aber Hypotonie und hypertensive Krisen als NW). Keine Gewichtszunahme. Selten sexuelle Funktionsstörungen. Nicht sedierend.

[-] Tyraminarmer Diät notwendig. Relativ hohes Interaktions- und NW-Risiko; daher sollte *Tranylcypromin* **nur Mittel der zweiten Wahl** sein und Experten im Umgang mit MAOH vorbehalten bleiben.

[R] Routinelabor, besonders Leberwerte. Elektrolyte. RR. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Diabetes, kardialer Vorschädigung (v. a. höhergradige Herzinsuffizienz), Hyper- und Hypotonie, eingeschränkter Nierenfunktion, Krampfanfällen und Suizidalität in der Anamnese. Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität

wie bei allen Antidepressiva. **Cave:** Hypertone Blutdruckkrisen überwiegend nach Einnahme stark aminhaltiger Nahrungsmittel (besonders Tyramin), Vorliegen eines Phäochromozytoms und Thyreotoxikose. Bei Umstellung von anderen Antidepressiva auf *Tranlycypromin* oder Gabe von Antidepressiva nach vorheriger Gabe von *Tranlycypromin* Karenzzeiten beachten. **Keine Verordnung** bei Phäochromozytom, Karzinoid, vaskulären Erkrankungen des Gehirns, Gefäßfehlbildungen wie Aneurysmen, schweren Formen von Hypertonie bzw. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen, Porphyrie, Diabetes insipidus, maligner Hyperthermie (auch in der Vorgeschichte), Delir.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Trazodon

- Antidepressivum.
- 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist und Serotoninwiederaufnahmehemmer.

Trazodon HEXAL¹ (HEXAL)

Tbl. 100 mg (20, 50, 100 Tbl.)

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt. Erstanbieter weist *Trazodon* nicht mehr aus.

■ Indikationen

- *Depressive Erkrankungen.*
- Wirksamkeit bei primärer Schlafstörung (*off label*).

■ Dosierung

- **Depression:** Initial 100 mg, Erhaltungsdosis 200–400 mg/Tag (nach einer Woche, stationär auch schneller, dann max. 600 mg/Tag). Bei Tagesdosen > 200 mg/Tag Dosisaufteilung. Einnahme nach dem Essen.
- Ältere Patienten: 100–300 mg/Tag.
- **Schlafstörungen:** 25–150 mg/Tag (für diese Indikation allein aber nicht zugelassen).

[PS] 700–1000 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Sedation, orthostatischer Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen (Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Rhythmusstörungen), gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit.

Gelegentlich Zittern, Verwirrtheit, Sehstörungen, Blutdruckerhöhung, Sehstörungen, Obstipation, Gewichtszunahme oder -abnahme.

Sonstige NW Selten Priapismus. Sehr selten Blutbildveränderungen, Krampfanfälle, kollaptische Zustände, Leberfunktionsstörungen und Hepatitis. QTc-Zeit-Verlängerung möglich, insbesondere bei Überdosierung und Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH (bei therapieresistenten Depressionen und unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und langsamer Dosissteigerung zusätzliche Gabe von MAOH im Einzelfall möglich).

- Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. SSRI, *Tramadol*, *Tryptophan*.
- Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Phenothiazinen, wie z. B. *Fluphenazin*, *Levomepromazin*, *Perphenazin*. Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von *Clonidin* und *Methylidopa*.
- QTc-Zeit-Verlängerung beschrieben: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Bei Kombination mit *Warfarin* oder anderen Antikoagulanzen INR regelmäßig kontrollieren.
- Anstieg der Plasmakonzentration von *Trazodon* bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren** (► **Anhang INT**); Abfall bei Kombination mit **CYP3A4-Induktoren** (► **Anhang INT**).
- Seltene Fälle von erhöhten *Trazodon*-Plasmakonzentrationen und NW bei Kombination mit *Fluoxetin*.

■ Bewertung

[+] Gute schlafinduzierende Wirkung; Vorteile bei depressiven Patienten mit Angstsymptomen. Keine Gewichtszunahme (im Gegensatz zu *Mirtazapin*). Keine sexuellen Funktionsstörungen. *Trazodon* löst im Gegensatz zu *Mirtazapin* kein RLS aus.

[-] Erhöhtes NW- und Interaktionsrisiko im Vergleich zu neueren Antidepressiva. Sedation (häufig werden > 150 mg nicht vertragen).

[R] Routinelabor. Blutbild, Elektrolyte, EKG mit sorgfältiger kardialer Abklärung.

[!] Vorsicht bei Herzrhythmusstörungen bzw. dekompensierter kardiovaskulärer Insuffizienz, angeborenem Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Bradykardie, Epilepsie, Leberfunktionsstörungen (Dosisanpassung, Laborkontrollen!). Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Cave:** Priapismus, sofort urologische Intervention (akuter Notfall). **Keine Verordnung** bei Karzinoid-Syndrom, Störungen des Galaktosestoffwechsels.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Triazolam*

- Hypnotikum.
- Triazolo-Benzodiazepin, HWZ 1,5–5 h.

Halcion (Pfizer)
Tbl. 0,25 mg (20 Tbl.)

■ Indikationen

- *Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen* (insbesondere Einschlafstörungen aufgrund geringer HWZ).

■ Dosierung

- 0,125–0,25 mg; ältere Patienten 0,125 mg.

[PS] 1 h nach Einnahme von 0,25 mg: 2–20 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Keine Häufigkeitsangaben vom Hersteller. Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Verwirrtheit, Ataxie, Schwindel und Doppelbilder (Vorwiegend zu Beginn der Behandlung). Schläfrigkeit, Kopfschmerzen. Hautreaktionen, gastrointestinale Störungen, Tachykardie, Veränderungen der Libido. Schlafwandeln, Gangunsicherheit mit Sturzgefahr, Synkopen, vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit.

Anterograde Amnesie kommt häufiger als bei anderen BZD vor.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten) bekannt. Aufgrund der kurzen HWZ sollten diese NW bei *Triazolam* geringer als bei anderen BZD sein.

Unter *Triazolam* sind paradoxe Disinhibitionsphänomene häufiger als bei anderen BZD: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen häufiger auf.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vorsicht bei Kombination mit Narkoanalgetika, Muskelrelaxanzien, β -Rezeptorenblockern, Antihypertensiva und AM, die die Atemfunktion beeinflussen können.
- Die Kombination mit starken **CYP3A4-Inhibitoren** (z. B. *Ritonavir* oder *Clarithromycin*) ist kontraindiziert; die Wirkspiegel steigen an (► **Anhang INT**). Die Eliminations-HWZ von *Triazolam* verlängert sich von 3 h auf 41 h.
- Beschleunigter Abbau bei Kombination mit **Induktoren** von **CYP3A4** (z. B. *Carbamazepin*, *Johanniskraut*, *Oxybutynin*) (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Keine Kumulationsgefahr.

[-] **Abhängigkeitsrisiko.** Am Morgen nach abendlicher Gabe erhöhte Ängstlichkeit und Unruhe als Rebound-Phänomen möglich. Relativ hohes Interaktionsrisiko. Relativ häufig anterograde Amnesie. Für Einschlafstörungen sind *Zaleplon*, *Zolpidem*, *Zopiclon* vorzuziehen. Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstiger als bei anderen BZD-Hypnotika, daher nur **Mittel der zweiten Wahl**.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei Leber-, Nierenfunktions- und Kreislaufstörungen. Langfristige Gaben von BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz) möglichst vermeiden. **Cave:** Keine Kombination mit Alkohol. **Keine Verordnung** bei schweren Leberstörungen, Myasthenia gravis, Ataxie, schweren Störungen der Atemfunktion, Schlafapnoe-Syndrom, bekannter Abhängigkeitsanamnese (ambulant).

[RS 5] Es liegen zu wenige Daten zur Abschätzung des Risikos während der Schwangerschaft vor. Von einer Verordnung wird abgeraten.

Trimipramin

- Trizyklisches Antidepressivum, atypisch.
- Starke Histaminrezeptorblockade, Antagonist an D₂-, α₁-, H₁- (stark) und 5-HT₂-Rezeptoren. Nur schwach ausgeprägte Hemmung der NA- und 5-HT-Wiederaufnahme durch *Trimipramin* und seine Metaboliten, keine REM-/Tiefschlafsuppression.

Stangyl (Sanofi-Aventis)Tbl.¹ 25/ 100 mg (20, 50, 100 Tbl.)

Lsg. 40 mg = 40 Trpf. = 1 ml (30/ 90 ml)

¹ Trimipramin-Generika auch: Tbl. 75 mg.■ **Indikationen**

- *Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst und innere Unruhe.*
- Schlafstörungen ohne begleitende depressive Symptomatik (*off label*).
- Chronische Schmerzzustände (*off label*).

■ **Dosierung**

- **Depression:** Initial 25–50 mg, Erhaltungsdosis langsam steigern → 100–150 mg/Tag, auch → 300 mg/Tag (Hauptdosis spät abends), max. 400 mg/Tag.
- **Schlafstörungen** (ohne Depression): 25–50 mg spät abends.
- **Chronische Schmerzzustände:** Initial 50 mg → langsame Erhöhung auf 150 mg/Tag.
- Bei leichten bis mittelgradigen Leber- und Nierenfunktionsstörungen: Dosisanpassung.

[PS] 150–300 ng/ml^(p).■ **Nebenwirkungen**

Sehr häufig Müdigkeit (stärkere Sedierung als bei *Amitriptylin*), Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Tachykardie, orthostatische Dysregulation, Obstipation, Übelkeit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, meist passagerer Anstieg der Leberenzymaktivität.

Häufig Innere Unruhe, Schlafstörungen, Hautausschläge, Durstgefühl, Miktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen.

Gelegentlich Verwirrtheit, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen, Hypoglykämie, SIADH, Ileus, Synkopen, Tinnitus, Parästhesien, Haarausfall, Harnverhalt, Galaktorrhö.

Sonstige NW Sehr selten Agranulozytose, Krampfanfälle, Glaukomanfälle. In Einzelfällen Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz, Verlängerung des QTc-Intervalls, TdP, cholestatische Hepatitis.

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination mit MAOH.
 - Keine Kombination mit anticholinergen Substanzen, z. B. *Biperiden*, *Benztropin*, *Trihexiphenyl* oder *Metixen*.
 - QTc-Zeit-Verlängerung beschrieben: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
 - Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
 - Vorsicht bei Kombination mit Antiepileptika wegen prokonvulsiver Eigenschaften von *Trimipramin*.
 - Vorsicht bei Kombinationen mit **Inhibitoren** von **CYP2C19** oder **CYP2D6**, z. B. *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Moclobemid*, *Paroxetin* oder *Bupropion* (► **Anhang INT**), Kontrolle der Plasmakonzentration empfohlen.
- ❗ **Keine TZA bei kardialer Vorschädigung; keine Kombination mit Antiarrhythmika und AM, die zur QTc-Zeit-Verlängerung oder zu Erregungsleitungsstörungen führen, z. B. *Pimozid*, *Thioridazin*.**

■ Bewertung

[+] Vorteile bei Schlafstörungen (keine REM-Schlafphasen-Unterdrückung, ebenso wie *Agomelatin* und *Mirtazapin*), bei Ängsten, chronischen Schmerzen, körperlichen Symptomen und bei depressiven Episoden mit psychotischen Symptomen geeignet. Nur geringe anticholinerge Komponente.

[-] Stark sedierende Wirkung (stärker als bei *Amitriptylin* und anderen TZA, kann aber bei Schlafstörungen therapeutisch genutzt werden). Therapeutische Breite geringer als bei neueren Präparaten.

[R] Routinelabor (Blutbild!), Elektrolyte. Gewicht. EKG und RR regelmäßig. Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, erhöhter Anfallsbereitschaft, kardialer Vorschädigung (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, angeborenes Long-QT-Syndrom), Hypokaliämie, Bradykardie, Blutbildstörungen, chronischer Obstipation. Besonders zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität wie bei allen Antidepressiva. **Keine Verordnung** bei Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie mit Restharnbildung, Pylorusstenose, Delir.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine sichere Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Tryptophan

- Hypnotikum.
- Serotoninpräkursor.

L-Tryptophan-ratiopharm¹ (ratiopharm)

Tbl. 500 mg (20, 50, 100 Tbl.)

¹ Es wurde ein Generikum ausgewählt.

■ **Indikationen**

- *Förderung der Schlafbereitschaft und Erleichterung des Einschlafens.*

■ **Dosierung**

- 500–1000 mg, max. 2000 mg; 20–30 min vor dem Schlafengehen.

■ **Nebenwirkungen**

Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Lichtempfindlichkeit. Bei Hypertonie Blutdrucksenkung möglich.

Keine Häufigkeitsangaben vom Hersteller.

■ **Interaktionen: IRis 3**

- Keine Kombination mit Serotonin-stimulierenden AM wie SSRI, MAOH, *Clomipramin*, *Duloxetine*, *Venlafaxin* oder *Dextromethorphan* (**Cave:** Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms).
- Verminderte Toleranzentwicklung bei Opioiden.
- *L-Tryptophan* kann die Wirkung von TZA oder Lithiumsalzen verstärken.
- *L-Tryptophan* kann die Wirkung von *L-Dopa* durch Hemmung der Aufnahme in das Gehirn abschwächen.

- Die Wirkungen von *L-Tryptophan* können durch *Carbamazepin* verstärkt und durch *Phenytoin* abgeschwächt sein.

■ Bewertung

[+] Keine.

[-] **Geringe hypnotische Potenz**, kann bei Behandlung von chronischen Schlafstörungen unterstützend eingesetzt werden. **Mittel der zweiten Wahl.**

[R] Reaktionsvermögen kann eingeschränkt sein.

[!] Vorsicht bei Hypertonie. **Keine Verordnung** bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Karzinoid-Syndrom, akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- oder Psychopharmakaintoxikation.

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Valproat

- Medikament zur Behandlung bipolarer Störungen, Stimmungsstabilisierer, Antikonvulsivum.

Ergenyl chrono (Sanofi-Aventis)

Tbl. 300/ 500 mg (50, 100, 200 Retardtbl.)

Ergenyl chronosphere (Sanofi-Aventis)

Stck. 100/ 250/ 500/ 750/ 1000 mg Retardgranulat
(50, 100, 200 Btl.)

Orfiril long (Desitin)

Kps. 150/ 300 mg (50, 100, 200 Retardkps.)

Stck. 500/ 1000 mg Retardminitbl. (50, 100, 200 Btl.)

■ Indikationen

- *Manische Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.*
- *Weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode bei Patienten, die auf Natriumvalproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben (nur Ergenyl chrono, Ergenyl chronosphere und Orfiril long).*

■ Dosierung

- Initial 750 mg (1–2 Einzeldosen), Erhaltungsdosis 1200–2000 mg, je nach Plasmakonzentration (s. unten), max.: Orfiril long 2500 mg, Ergenyl chrono und Ergenyl chronosphere 2000 mg/Tag.
- Um einen raschen antimanischen Effekt innerhalb von 2–3 Tagen zu erzielen, wird empfohlen, von Beginn an mit einer Tagesdosis von 20 mg/kg KG zu behandeln (*loading*), in der Akutphase der Manie wurden Plasmakonzentrationen bis 120 mg/l gut vertragen. **Cave:** i.v.-Gabe erfolgt in dieser Indikation *off label*.
- Weder unretardiertes *Valproat* noch Präparate zur i.v.-Gabe sind für die Behandlung bipolarer Störungen zugelassen, sie finden aber gelegentlich Off-label-Anwendung. Retardierte Präparate sind besser verträglich.
- Dosierung nach Plasmakonzentration.

[PS] 50–100 mg/l^(p). Regelmäßige Kontrollen v. a. zu Therapiebeginn ($12 \pm 0,5$ h nach der letzten und vor der morgendlichen Einnahme).

■ Nebenwirkungen

■ Zentralnervöse Nebenwirkungen

Häufig

Schläfrigkeit, extrapyramidale Störungen, Parästhesien.

Gelegentlich Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit, Stupor bis hin zum transienten Koma, Spastizität, Ataxie.

Selten Chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik.

■ ■ Störungen der Leberfunktion, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig Hyperammonämie.

Häufig Gewichtszunahme oder -abnahme, Diarrhö, Übelkeit.

Gelegentlich Schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen, Hypersalivation.

Selten Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf, nach Absetzen reversibles Fanconi-Syndrom, Enuresis. Es wurde in einigen Studien unter langfristiger Gabe von *Valproat* eine verminderte Knochendichte festgestellt.

■ ■ Blutbildveränderungen, Störungen des Immunsystems

Häufig Thrombozytopenie, Leukozytopenie.

Gelegentlich Periphere Ödeme, Blutungen.

Seltene und sonstige NW Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion einschließlich Aplasie der roten Zelllinie, Agranulozytose, makrozytäre Anämie, Makrozytose, Lupus erythematodes, Erythema multiforme, Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom und reversibler Hypothermie.

■ Störungen der Geschlechtsorgane

Seltene und sonstige NW Dysmenorrhö, polyzystische Ovarien. Vorübergehender Haarausfall.

- **Aufklärung über Frühsymptome möglicher Organschädigungen** (bei Knochenmarkschädigung: Fieber, Halsschmerzen, Mundulzera, Hämatome; bei Hepatitis und/oder Pankreatitis: Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen).
- **Bei gleichzeitiger Einnahme von valproathaltigen Präparaten und Antikoagulanzen oder Antiaggreganzen kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen. Bei Risikopatienten (über lange Perioden immobilisiert, keine Sonnenexposition, geringe Kalziumaufnahme) sollte eine Vitamin-D-Substitution erwogen werden.**

■ Interaktionen: IRis 4

- Bei Kombination mit anderen Antikonvulsiva kommt es häufig zur Sedierung.
- In Kombination mit *Amitriptylin*, *Desipramin* oder *Nortriptylin* vermehrte NW möglich, erhöhtes Risiko von Krampfanfällen. Möglicherweise ist durch Einflussnahme von *Valproat* auf den Metabolismus der TZA über CYP2C9 oder CYP2C19 mit Erhöhung der Wirkstoffspiegel der TZA (häufigere Kontrolle der Plasmakonzentrationen der TZA) zu rechnen.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von valproathaltigen AM und Antikoagulanzen oder Antiaggreganzen erhöhte Blutungsneigung (regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen). **Cave:** *Acetylsalicylsäure*.

- Bei Kombination mit *Lamotrigin* vorsichtig und unter Kontrolle der Plasmaspiegel dosieren (vermehrt NW), da *Valproat* die Glukuronidierung und damit den Abbau von *Lamotrigin* hemmt. Andererseits induziert *Lamotrigin* Glukuronosyltransferasen und beschleunigt damit die Metabolisierung von *Valproat* (Abfall der Spiegel um ca. 25%).
- Bei Kombination mit *Olanzapin* kann es sowohl zu einem Abfall als auch einem Anstieg der Plasmakonzentration von *Olanzapin* kommen, da *Valproat* Glukuronosyltransferasen (UGT) hemmt und langfristig UGT und CYP1A2 induziert. Die induzierenden Effekte sind bei Rauchern und Nichtrauchern unterschiedlich. Die Kombination sollte daher nur unter wiederholter Kontrolle der Plasmakonzentrationen von *Olanzapin* und *Valproat* angewandt werden.
- Unter einer Kombination mit *Quetiapin* ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von *Quetiapin* zu rechnen.
- Bei Kombination mit den enzyminduzierenden Substanzen wie *Carbamazepin*, *Imipenem*, *Mefloquin*, *Meropenem*, *Panipenem*, *Phenytoin*, *Primidon*, *Rifampicin* wird eine Plasmaspiegelkontrolle empfohlen, da die Spiegel von *Valproat* absinken können.

■ Bewertung

[+] In der akuten Manie schneller wirksam und in der Regel besser verträglich als *Lithium*; aber bei dieser Indikation sind zunächst AAP vorzuziehen. Oft gute Wirkung bei gemischten Psychosen im Rahmen einer bipolaren Störung und bei Rapid Cycling. Auch wenn bei Ersteinstellung einer bipolaren Störung mit vorrangig depressiven Episoden *Valproat* erst an zweiter Stelle verordnet werden sollte, kann *Valproat* bei Therapieresistenz im Rahmen einer Kombinationstherapie signifikant zur Stabilisierung beitragen.

[–] Zur Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen insgesamt **nur zweite Wahl (besonders bezüglich der Depression)**. Aber bei hartnäckigen bipolaren Störungen in einer Kombination mit *Lithium* oder AAP zur Stabilisierung trotzdem oft unverzichtbar. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit *Valproat* bei schizoaffektiven Störungen vor. Relativ hohes Interaktionsrisiko. Zahlreiche Routinekontrollen (insbesondere zur frühzeitigen Erkennung von Störungen von Leber, Bauchspeicheldrüse, Knochenmark und Gerinnung) nötig. Gewichtszunahme. Oft Sedierung. Verminderung der kontrazeptiven Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden.

[R] Routinelabor. Kreatinin, Elektrolyte, Leberenzyme, Amylase, Lipase, Blutgerinnung. EKG empfohlen. Schilddrüsenfunktion. Plasmakonzentration (zunächst monatlich, dann halbjährlich).

[!] Vorsicht bei Knochenmarkschädigungen, metabolischen Erkrankungen (insbesondere angeborenen Enzymopathien). Vorsicht bei Niereninsuffizienz, Hypoproteinämie, Lupus erythematodes. **Cave:** Unter Antikonvulsiva scheint das Risiko für das Auftreten von Suizidalität bei depressiven Patienten leicht erhöht zu sein: sorgfältiges Monitoring! **Keine Verordnung** bei hepatischer Porphyrie, mittel- bis schwergradiger Leberinsuffizienz, auch in der Familienanamnese, Blutgerinnungsstörungen und bei Frauen im gebärfähigen Alter (s. unten, ► Hinweis).

[RS 5] *Valproat* hat ein sehr hohes teratogenes Risikoprofil. Das Risiko ist dosisassoziiert. *Valproat* ist bei Frauen im gebärfähigen Alter **kontraindiziert** (s. unten, ► Hinweis).

- Rote-Hand-Brief zu *Valproat* vom November 2018:
- *Valproat* darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
 - Bei Kindern, die im Mutterleib *Valproat* ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30–40% der Fälle) und angeborene Missbildungen (ca. 10% der Fälle).
 - Es gelten während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter neue Gegenanzeigen:
 - Bei bipolaren Störungen ist *Valproat* während der Schwangerschaft kontraindiziert.
 - Bei bipolaren Störungen ist *Valproat* bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (s. Fachinformation) werden eingehalten.
 - Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die zurzeit *Valproat* anwenden, muss die Behandlung ggf. erneut beurteilt werden, um zu entscheiden, ob die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden.

Vardenafil*

- Medikament zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.
- Relativ selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5).

Levitra¹ (Bayer)

Tbl. 5/ 10/ 20 mg (4, 8, 12 Tbl.)

Schmelztbl. 10 mg (4, 8 Tbl.)

¹ Patentschutz läuft Ende 2018 aus.**■ Indikationen**

- *Erektile Dysfunktion.*
- *Vardenafil* wirkt auch bei substanzinduzierter erektiler Dysfunktion unter SSRI oder Antipsychotika.
- *Vardenafil* wirkt nur bei sexueller Stimulation, kein pharmakologischer Effekt auf die Libido.
- Schmelztablette: Standard- und Maximaldosis 10 mg; etwa 1 h vor geplanter sexueller Aktivität ohne Flüssigkeit einnehmen (auf die Zunge legen); rascherer Wirkungseintritt ist nicht gesichert.

■ Dosierung

- Initial 10 mg pro Bedarfsanwendung, ggf. Dosisreduktion auf 5 mg bzw. Dosissteigerung auf max. 20 mg/Tag.
- In höherem Lebensalter: Initialdosis 5 mg.
- Empfohlener Einnahmezeitpunkt: 25–60 min vor angestrebter sexueller Aktivität.

■ Nebenwirkungen**Sehr häufig** Kopfschmerzen.**Häufig** Flush (Gesichtsrötung mit Wärmeempfinden), Schwindel, verstopfte Nase, Dyspepsie.**Gelegentlich** Allergische Ödeme und Angioödem, Schlafstörungen, Somnolenz, Parästhesien und Dysästhesien, visuelle Störungen, okuläre Hyperämie, Farbensehen, Augenschmerzen und Augenbeschwerden, Photophobie, Tinnitus, Schwindel, Palpitationen, Tachykardie, Dyspnoe, Nasen-

nebenhöhlenentzündung, gastroösophagealer Reflux, Gastritis, gastrointestinale und abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Transaminasenanstieg, Erythem, Exanthem, Rückenschmerzen, CK-Anstieg, Muskelschmerzen, verstärkter Muskeltonus und Krämpfe, Anstieg von Erektionen, Unwohlsein.

Selten Konjunktivitis, Angstgefühle, Synkope, zerebrale Krämpfe, Amnesie, Anstieg des Augeninnendrucks, vermehrte Tränenbildung, Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachyarrhythmien, Angina pectoris, Hypertonie, Hypotonie, Nasenbluten, γ -GT-Anstieg, Photosensibilität, Priapismus, Brustschmerzen.

Sonstige NW In Einzelfällen NAION, Störungen des Visus, plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit, Hämaturie, Penisblutung, Hämatospermie.

! Bei einseitigem plötzlichem Sehverlust nach Anwendung von PDE-5-Inhibitoren ist die Einnahme sofort einzustellen. **Cave:** plötzlicher Netzhautgefäßverschluss; nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION).

■ Interaktionen: IRis 4

- Addition des blutdrucksenkenden Effekts von Antihypertensiva oder anderen Substanzen mit blutdrucksenkenden Eigenschaften möglich.
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Alkoholkonsum in Kombination mit PDE-5-Inhibitoren kann das Potenzial für eine symptomatische Hypotonie erhöhen.
- Erhöhung der Plasmakonzentration durch **CYP3A4-Inhibitoren** wie *Erythromycin*, *Indinavir*, *Ritonavir* oder Grapefruitsaft (► **Anhang INT**).

- Mit beschleunigter Elimination und verminderter Wirkung ist bei Einnahme von **CYP3A4-Induktoren**, z. B. *Carbamazepin*, zu rechnen (► **Anhang INT**).

! Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitraten (z. B. *Glyceroltrinitrat*) oder anderen NO-Donatoren (z. B. *Molsidomin*, *Nitroprussid-Natrium*) ist eine Potenzierung hypotensiver Effekte möglich. Daher ist die Einnahme von PDE-5-Inhibitoren bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate einnehmen (seit der letzten Einnahme von *Vardenafil* sollten mindestens 24 h vergangen sein). Von einer Kombination mit α -Adrenozeptorenblockern ist ebenfalls abzuraten.

■ Bewertung

[+] Effektives AM gegen erektile Dysfunktion.

[–] Vor jeder Ersteinnahme müssen Interaktionen, kardiales Risiko und Kontraindikationen sorgfältig beachtet werden.

[R] Routinelabor. Kardiovaskulärer Status. Auf QTc-Zeitverlängernde AM muss bei Kombinationen besonders geachtet werden.

[!] Vorsicht bei leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Initialdosis 5 mg). Vorsicht bei anatomischen Penismissbildungen, prädisponierenden Erkrankungen für Priapismus (z. B. Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie). **Keine Verordnung** bei Männern, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), schwerer Leberinsuffizienz, Endstadium einer Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), kürzlich erlittenem Schlaganfall oder

Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate), angeborener QTc-Zeit-Verlängerung, Hypokaliämie, erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung, Schlafapnoe-Syndrom, NAION in der Anamnese und bei Männern > 75 J.

[RS] Nicht relevant.

Vareniclin*

- Raucherentwöhnungsmittel.
- Partieller Agonist am nikotinischen ACh-Rezeptor.

Champix (Pfizer)

Tbl. 0,5 mg + 1 mg (Starterpackung)

Tbl. 0,5 mg (56 Tbl.)

Tbl. 1 mg (28, 112 Tbl.)

■ Indikationen

- *Mittel zur Raucherentwöhnung.*
- *Vareniclin* hemmt die subjektiv angenehme Nikotinwirkung der Zigarette und die Symptome des Nikotinentzugssyndroms (Reizbarkeit, innere Unruhe, Stimmungsschwankungen bis zum depressiven Syndrom, Konzentrationsstörungen, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme).
- *Vareniclin* ist verschreibungspflichtig, jedoch nicht erstattungsfähig (Verordnung über Privatrezept).

■ Dosierung

- Tag 1–3: 0,5 mg/Tag.
- Tag 4–7: 0,5 mg 2 × täglich (Starterpack).
- Tag 8 bis Behandlungsende: 1 mg 2 × täglich; jeweils unzerkaut.

- Dosisreduktion bei starker Niereninsuffizienz: 1 mg 1 × täglich.
- Der Rauchstopp sollte innerhalb der ersten 8 Tage erfolgen. Die empfohlene Einnahmedauer beträgt 12 Wochen, ggf. kann eine Weiterbehandlung über weitere 12 Wochen erwogen werden.

[PS] 3–10 ng/ml^(p) 12 h nach der letzten Einnahme von 2 mg.

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Übelkeit (bei 1/3); Kopfschmerzen, abnorme Träume, Schlaflosigkeit.

Häufig Müdigkeit, Somnolenz, Schwindelgefühl, gesteigerter Appetit, Diarrhö, Dyspepsie, Obstipation, Erbrechen, Flatulenz, Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit.

Gelegentlich Affektschwankungen, Depression, Dysphorie, Dysarthrie, Hypertonie, Palpitationen, Angina pectoris, Atemwegskongestion, Magenbeschwerden, Kältegefühl, nasopharyngeale Infektionen, Rachenreizung, Polydipsie, Unwohlsein.

Sonstige NW Halluzinationen, Angstzustände, schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, Angioödeme, Herzinfarkt, Realitätsverlust und Unfähigkeit, klar zu denken oder zu urteilen (Psychose), Aggressivität, Verhaltensstörung, Schlafwandeln, Diabetes, hoher Blutzuckerspiegel, Angioödem.

Eine durch *Vareniclin* induzierte Müdigkeit kann die **Verkehrstüchtigkeit und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen**.

In Einzelfällen sind unter *Vareniclin* vermehrte **Stimmungsschwankungen bis hin zu suizidalen Gedanken**

berichtet worden; die abschließende Bewertung dieser NW steht noch aus.

■ Interaktionen: IRis 4

- Vorsicht bei der Kombination mit Nikotinersatzstoffen.
- Die FDA informiert über ein Interaktionsrisiko von *Vareniclin* und Alkohol mit möglicherweise verminderter Alkoholtoleranz, aggressivem Verhalten und Amnesie. Patienten, die *Vareniclin* einnehmen, sollten die Trinkmenge von Alkohol reduzieren, bis sie wissen, wie *Vareniclin* ihre individuelle Alkoholtoleranz beeinflusst. Unter Alkohol können die Verkehrstüchtigkeit und die Reaktionsfähigkeit eingeengt sein.
- *Vareniclin* verursacht gelegentlich Vorhofflimmern, Palpitationen, ST-Strecken- oder T-Wellen-Amplituden-Senkung im EKG. Daher EKG-Kontrolle bei Kombination mit AM, die die QTc-Zeit verlängern.
- Tabakrauch, nicht Nikotin, induziert CYP1A2. Daher ist nach Aufgabe des Rauchens mit einem Ansteigen der Plasmakonzentrationen von AM zu rechnen, die **Substrate** von **CYP1A2** sind, z. B. *Clozapin* oder *Olanzapin* (► **Anhang SUB**).

■ Bewertung

[+] Neuartige Substanz in der Raucherentwöhnung; möglicherweise *Bupropion* und Nikotinersatzstoffen überlegen.

[-] Auf NW, besonders Depression und Suizidalität und Verschlimmerung bestehender psychiatrischer Erkrankungen sowie kardiale NW, muss geachtet werden, aber kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nikotinersatzstoffen. Häufig Übelkeit und Schlafstörungen. Relativ viele Interaktionen. Die Nutzen-Risiko-Bewertung muss im Einzelfall kritisch abgewogen werden.

[R] Routinelabor mit EKG. Ausschluss von kardialen Risikofaktoren. Stimmungslage und Suizidalität regelmäßig prüfen.

[!] Vorsicht bei mäßiger Niereninsuffizienz und bei Patienten mit Epilepsie. **Cave:** Bei Auftreten von Agitiertheit, depressiver Stimmungslage, Veränderung im Verhalten oder **Suizidgedanken:** *Vareniclin* sofort absetzen. **Besondere Vorsicht** bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken.

[RS 5] Es gibt keine klinischen Daten. Von der Anwendung in der Schwangerschaft wird abgeraten.

Venlafaxin

- Antidepressivum.
- Selektiver Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI). In niedriger Dosis bis 75–150 mg präferenziell 5-HT-, in höheren Dosisbereichen (225–375 mg) zusätzlich NA-Wiederaufnahmehemmung; schwache DA-Wiederaufnahmehemmung.

Trevilor retard (Pfizer Pharma)

Kps.¹ 37,5 (7, 20, 21, 35, 50, 100 Kps.)/ 75/ 150 mg (14, 20, 50, 100 Kps.)

¹ Venlafaxin-Generika auch: Tbl. 37,5/ 50/ 75 mg; Tbl./Kps. 225 mg (retardiert); Lsg. 75 mg/ml.

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression mit Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression.*
- *Generalisierte Angststörung.*
- *Panikstörung mit/ohne Agoraphobie.*
- *Soziale Angststörung.*

■ Dosierung

- **Depression:** Initial 75 mg → 150 mg, max. 375 mg/Tag. Stationär mit 150 mg beginnen, rasche Dosissteigerung möglich. Bei mittelschwerer Depression waren 75 mg/Tag ausreichend.
- **Panikstörung:** 37,5 mg über 4–7 Tage → 75 mg, max. 225 mg/Tag.
- **Soziale Angststörung, generalisierte Angststörung:** Initial 75 mg → 150 mg, max. 225 mg/Tag.
- **Klimakterische Beschwerden (off label):** 37,5 mg → 75 mg/Tag.
- **Schmerzsyndrome (off label):** 75 → 150 mg/Tag.
- Bei älteren Patienten langsame Dosiserhöhung, bei Leber und Nierenfunktionsstörungen Dosisanpassung und engmaschige Laborkontrollen.
- Retardpräparation sollten bevorzugt werden.

[PS] Summe *Venlafaxin* plus *O-Desmethylvenlafaxin*: 100–400 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwitzen (einschließlich Nachtschweiß).

Häufig Asthenie, Nervosität, Zittern, Zwangsgähnen, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Träume, verminderter Appetit, Erbrechen, Obstipation, Gewichtsabnahme, erhöhte Muskelspannung, Parästhesien, Blutdruckanstieg, Vasodilatation, Palpitationen, Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Sehstörungen, Cholesterin erhöht, Miktionsstörungen, Dysurie, Pollakisurie, Libidoabnahme, Ejakulations- und Orgasmusstörungen, Anorgasmie, erektile Dysfunktion, Menorrhagie, Metrorrhagie.

Gelegentlich Apathie, Agitiertheit, Bruxismus, Diarrhö, Gewichtszunahme, Geschmacksveränderungen, orthostatische Hypotonie, Synkopen, Tachykardie, Myoklonien, Tinnitus, Hautausschlag, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion, Ekchymose, gastrointestinale Blutungen, Harnverhalt, Orgasmusstörungen (bei der Frau).

Sonstige NW In Einzelfällen Hyponatriämie, SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten; Blutbildveränderungen, Leberwertveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Prolaktinerhöhung, QTc-Zeit-Verlängerung möglich, insbesondere bei Überdosierung oder Intoxikation. Einzelfälle von stark erhöhtem Blutdruck, der eine sofortige Behandlung benötigte. *Venlafaxin* induziert nach einer Studie häufiger Manien als *Sertralin* oder *Bupropion*. Es gibt Hinweise, dass bei Intoxikation in suizidaler Absicht eine erhöhte Letalität im Vergleich zu SSRI (aber geringer als unter TZA) besteht; dabei ist zu berücksichtigen, dass Patienten unter *Venlafaxin* oft schon zu Behandlungsbeginn ein höheres Risikoprofil aufweisen. **Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung** unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme. In Einzelfällen, besonders bei älteren Patienten: Hyponatriämie, SIADH und zentrales Serotoninsyndrom, Hepatitis, Prolaktinanstieg.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit MAOH (nach *Venlafaxin*-Gabe Abstand von einer Woche zur Verordnung eines MAOH einhalten; nach Absetzen von *Tranylcypromin* Karenzzeit von 2 Wochen, bevor mit *Venlafaxin* begonnen wird; nach Absetzen von *Moclobemid* ist ein Wechsel auf *Venlafaxin* am übernächsten Tag möglich). Keine Kombination mit *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH).

- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tryptophan*, *Ondansetron*, TZA, *Johanniskraut*-Präparaten, *Tramadol*, *Tryptophan* (Risiko eines zentralen Serotonin-syndroms).
- QTc-Zeit-Verlängerungen möglich: Keine Kombination mit *Thioridazin* und *Pimozid*. Vorsicht mit anderen QTc-Zeit-verlängernden AM.
- Vorsicht bei Kombination mit AM, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen können (Risiko für Arrhythmien).
- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Vorsicht bei der Kombination mit **CYP2C19-Inhibitoren** (► **Anhang INT**), z. B. *Felbamat* oder *Fluconazol*, Plasmaspiegelkontrolle von *Venlafaxin* und seinem aktiven Metaboliten *O-Desmethylvenlafaxin* empfohlen.
- Bei Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren (► **Anhang INT**), z. B. *Fluoxetin* oder *Melperon*, wird die Bildung des aktiven Metaboliten *O-Desmethylvenlafaxin* gehemmt. Es ändert sich dabei nicht signifikant die Summe aus *Venlafaxin* plus *O-Desmethylvenlafaxin* (aktive Fraktion), sodass in der Regel keine Dosisanpassung vorgenommen werden muss (Kontrolle der Plasmakonzentration).

■ Bewertung

[+] Nicht sedierend. Geeignet zur Kombination mit *Mirtazapin*. In einigen Fällen wirksam bei Versagen von SSRI. Für die Rezidivprophylaxe zugelassen (wie auch *Sertralin*). Geringfügig früherer Wirkungseintritt wird diskutiert. Wirksam auch bei Schmerzsyndromen (*off label*).

[–] Ausgeprägte Absetzeffekte möglich.

[R] Routinelabor. Elektrolyte. EKG empfohlen. RR häufiger bei höherer Dosis. Risiko für Hämorrhagie abklären. Anfallsanamnese. Mögliches erhöhtes Osteoporoserisiko unter Langzeitmedikation bei älteren Menschen wie unter SSRI prüfen.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, schlecht eingestellter Hypertonie und kardialen Risikofaktoren, erhöhter Anfallsbereitschaft. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität (wie bei allen Antidepressiva). **Cave:** Letalität bei Überdosierungen höher als unter SSRI.

[RS 4] Die Verordnung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Vortioxetin*

- Antidepressivum.
- Serotoninwiederaufnahmehemmung und direkte Modulation an 5-HT-Rezeptoren.

Brintellix¹ (Lundbeck)

Tbl. 5/ 10/ 20 mg (14, 28, 56, 98 Filmtbl.)

Lsg. 20 mg/ml (15 ml)

¹ In D nicht mehr im Handel, aber weiterhin zugelassen.

In Ö und CH erhältlich.

■ Indikationen

- *Episoden einer Major Depression.*

■ Dosierung

- Initial und Erhaltungsdosis: 10 mg/Tag, Dosissteigerung auf max. 20 mg/Tag; niedrigste wirksame Dosis 5 mg/Tag.

[PS] 15–60 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Sehr häufig Übelkeit.

Häufig Appetitminderung, abnorme Träume, Schwindelgefühl, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, generalisierter Pruritus.

Gelegentlich Zähneknirschen, Hitzegefühl, nächtliche Schweißausbrüche.

Sonstige NW SIADH, v. a. bei älteren Patienten; Alteration der Thrombozytenfunktion mit selten verlängerter Blutungszeit und/oder Anzeichen einer Blutung unter Antidepressiva mit (selektiver) Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit MAOH (nach *Vortioxetin*-Gabe Abstand von mindestens 2 Wochen zur Verordnung eines MAOH einhalten; nach Absetzen von *Tranylcypromin* Karenzzeit von 2 Wochen, bevor mit *Vortioxetin* begonnen wird; nach Absetzen von *Moclobemid* ist ein Wechsel auf *Vortioxetin* am übernächsten Tag möglich). Keine Kombination mit *Linezolid* (Antibiotikum, schwacher, reversibler, nichtselektiver MAOH).
- Vorsicht bei Kombination mit serotonergen AM, z. B. Triptanen, *Tryptophan*, *Ondansetron*, TZA, *Johanniskraut*-Präparaten, *Tramadol*.

- Vorsicht bei Kombination mit (Thiazid-)Diuretika und ACE-Hemmern (Hyponatriämierisiko).
- Bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation sollten Substanzen mit fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter wie *Mirtazapin* vorgezogen werden.
- Ggf. Dosisanpassung bei Komedikation mit **CYP2D6-Inhibitoren** (► **Anhang INT**), z. B. *Bupropion*, *Fluoxetin*, *Paroxetin*, oder **CYP3A4-Induktoren** (► **Anhang INT**), z. B. *Carbamazepin*, *Rifampicin*.

■ Bewertung

[+] Antidepressivum, das zusätzlich zur Serotoninwiederaufnahmehemmung weitere Rezeptorwirkungen (multimodal) aufweist. Günstiges NW-Profil (geringe Rate an sexuellen Funktionsstörungen, keine kardialen NW, keine Veränderungen der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, keine relevante Verlängerung des QTc-Intervalls, keine Gewichtszunahme, keine Absetzeffekte). Bei Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung nötig. Vorteile (oder Nachteile) gegenüber SSRI und anderen Antidepressiva bleiben noch offen. Das negative G-BA-Votum erlaubt keine Erstattung durch gesetzliche Krankenkassen.

[–] Interaktionen sind zu beachten.

[R] Routinelabor. Elektrolyte. EKG und RR empfohlen. Risiko für Hämorrhagie abklären.

[!] Vorsicht bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Zu Beginn der Therapie, besonders bis zum Alter von 24 J.: engmaschiges Monitoring der Suizidalität (wie bei allen Antidepressiva).

[RS 5] Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten (Daten fehlen).

Yohimbin

- Medikament zur Behandlung erektiler Dysfunktion.
- α_2 -Antagonist.

Yocon-Glenwood (Cheplapharm Arzneimittel)
Tbl. 5 mg (50, 100 Tbl.)

■ Indikationen

- *Erektile Dysfunktion.*

■ Dosierung

- Initial 2×5 , dann schrittweise $\rightarrow 3 \times 5$ –10 mg/Tag für 6–8 Wochen oder *on demand* 10–15 mg etwa 1 h vor der gewünschten sexuellen Aktivität.

■ Nebenwirkungen und Interaktionen

Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit von *Yohimbin* werden NW und Interaktionen nicht aufgeführt; sie sind der Fachinformation zu entnehmen.

■ Bewertung

[–] *Yohimbin* ist zwar zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassen, aber aufgrund der begrenzten Wirksamkeit, möglicher NW (häufig Unruhe, Zittern, Palpitationen, Ängstlichkeit, Schlafstörungen), Anwendungsbeschränkungen (Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, Glaukom, psychiatrische Erkrankungen, insbesondere affektive Störungen und Angstzustände), Wechselwirkungen (mit *Clonidin*, Antihypertonika, Antidepressiva, Opioiden) und Risiken (hypertone Kreislaufreaktionen) **keine Alternative zu PDE-5-Inhibitoren.**

Zaleplon*

- Hypnotikum.
- Non-Benzodiazepin, HWZ ca. 1 h.

Sonata (MEDA Pharma)
Kps. 5/ 10 mg (14 Kps.)

■ Indikationen

- *Schwerwiegende Einschlafstörungen.*

■ Dosierung

- Empfohlene und max. Dosis 10 mg vor dem Schlafengehen. Möglichst 1 h vor Einnahme keine Nahrungsaufnahme mehr, um die Schlafinduktion zu erleichtern.
- Ältere Patienten: max. 5 mg.

[PS] 1 h nach Einnahme von 1 mg: 4–8 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt:

Häufig Amnesie, Parästhesie, Dysmenorrhö.

Gelegentlich Ataxie/Koordinationsstörung, Schwindelgefühl, herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit, Geruchstäuschung, Sprechstörungen, Sensibilitätsstörung, Geräuschempfindlichkeit, Koordinationsstörungen, Verwirrtheit, Depression, Depersonalisation, Halluzinationen, Apathie, verändertes Sehvermögen, Doppelbilder, Lichtempfindlichkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit.

Sonstige NW Unter *Zaleplon* können alle NW, die unter BZD bekannt sind, auftreten. Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten), Hang-over-Effekte und Rebound-Phänomene bekannt, aber sehr viel seltener als unter BZD-Hypnotika. Selten paradoxe Disinhibitionsphänomene: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen häufiger auf.

Selten Transaminasenanstieg, Schlafwandeln, Angio-ödem. Tagessedierung mit Benommenheit, Müdigkeit und eingeschränktem Reaktionsvermögen sind aufgrund der pharmakokinetischen Daten nur selten zu erwarten.

■ Interaktionen: IRis 3

- Anstieg der Wirkspiegel bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren**, z. B. *Erythromycin* (► **Anhang INT**). Bei Kombination mit **Induktoren** von **CYP3A4** (z. B. *Carbamazepin*, *Phenytoin*, *Rifampicin*) Abnahme der Wirkspiegel von *Zaleplon* (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Kein Kumulationsrisiko. Relativ gutes Sicherheitsprofil. Aufgrund der HWZ für Einschlafstörungen gut geeignet.

[-] Abhängigkeitsrisiko, aber sehr viel seltener als unter BZD-Hypnotika. Interaktionsrisiken.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung. Zur Vermeidung von Hang-over-Effekten mindestens 4 h Schlaf erforderlich.

[!] Vorsicht bei leichter Leberinsuffizienz: Dosisreduktion. Langfristige Gaben von Non-BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz) möglichst vermeiden. **Keine Verordnung** bei schwerer Leberinsuffizienz, Myasthenia gravis, Schlafapnoe-Syndrom, schwerer Ateminsuffizienz.

[RS 5] Es gibt zu wenige Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Ziprasidon*

- Atypisches Antipsychotikum.
- Blockade von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, mittelstarke Affinität zu D₂-, D₃- und H₁-Rezeptoren, geringe Affinität zu D₁- und α_1 -Rezeptoren; keine Affinität zu mACh-Rezeptoren. 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmung. Agonismus an 5-HT_{1A}-Rezeptoren.

Zeldox (Pfizer)

Kps. 20/ 40/ 60/ 80 mg (30, 100 Kps.)

Suspension 10 mg/1 ml (60-ml-Flasche mit Applikations-spritze für Zubereitungen)

Trockensubstanz für Inj.-Lsg. 20 mg/ml (1 Amp.) (**nur i.m.**)

■ Indikationen

Oral

- Schizophrenie.
- Manische oder gemischte Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen.

Parenteral i.m. akut

- *Schnelle Beherrschung von Erregungszuständen bei Patienten mit Schizophrenie für die Dauer von bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen, wenn eine orale Behandlung nicht angezeigt ist.*

■ Dosierung**Oral**

- Akutbehandlung initial $2 \times 40 \text{ mg} \rightarrow 2 \times 80 \text{ mg/Tag}$; Steigerung auf max. Dosis von 160 mg/Tag innerhalb von 3 Tagen möglich. Zur Langzeitbehandlung reichen oft $2 \times 20 \text{ mg/Tag}$ aus.

[PS] $50\text{--}200 \text{ ng/ml}^{(p)}$. Zur Talspiegelmessung sollte jeweils die Hälfte der Tagesdosis morgens und abends im 12-Stunden-Abstand eingenommen werden.

Parenteral i.m. akut

- Einzeldosis $10 \text{ mg i.m. alle } 2 \text{ h}$ bis max. 40 mg/Tag ; Umsetzen auf orale Medikation innerhalb von 3 Tagen.
- **Die Einnahme sollte mit einer Mahlzeit (Essen/Trinken) von mindestens 500 kcal erfolgen (die Bioverfügbarkeit sinkt deutlich, wenn die Einnahme außerhalb der Mahlzeiten oder mit geringerer Menge erfolgt).**

■ Nebenwirkungen

Häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Müdigkeit, Somnolenz, Sedierung, Asthenie, gastrointestinale Beschwerden, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Speichelfluss, EPS (Dystonie, Akathisie, Parkinsonismus, Tremor), muskuloskelettale Rigidität, verschwommenes Sehen, Brennen/Schmerzen an der Injektionsstelle (parenteral).

Gelegentlich Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Agitiertheit, Angst, Engegefühl im Hals, Albträume, gesteigerter Appetit, Dysphagie, Zungenschwellung, okulogyre Krisen und andere Frühdyskinesien, Spätdyskinesien, Dysarthrie, Gelenksteifigkeit, Palpitationen, Tachykardie, hypertensive Krise, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Dyspnoe, Tinnitus, Photophobie, Halsschmerzen, Hypästhesie, Parästhesie, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag, Akne, Schmerzen in den Extremitäten, Leberenzymerrhöhung, Speichelfluss, Lethargie, Schwindel, Diarrhö, Gastritis, Magen-Darm-Beschwerden, Gefühl einer dicken Zunge, Flatulenz, muskuloskelettale Beschwerden, Muskelkrämpfe, Brustkorbbeschwerden, Schmerzen, Durst, Störung des Gangbildes. **Cave:** Krampfanfälle.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Paresen, Bradyphrenie, flacher Affekt, depressive Verstimmungen, Panikattacken, Hitzegefühl, Eosinophilie, Hypokalzämie, LDH-Anstieg, Gesichtsschwellung, Rhinitis, Sehstörungen, Psoriasis, Harninkontinenz, erektile Dysfunktion, gesteigerte Erektionen, Priapismus, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Anorgasmie, Lymphopenie, QTc-Zeit-Verlängerung (s. unten), Amblyopie, Augenjucken, trockene Augen, Ohrenschmerzen, systolische Hypertonie, diastolische Hypertonie, Blutdruckschwankungen, gastroösophagealer Reflux, dünner Stuhl, allergische Dermatitis, Gesichtsschwellung, Erythem, papulöser Ausschlag, Hautreizungen, Trismus, Dysurie, pathologischer Leberfunktionstest, Fieber, Hitzegefühl, Restless-Legs-Syndrom, Akinese, erhöhter Muskeltonus, Torticollis, Singultus, Alopezie, Schlaflosigkeit, Hypomanie, Manie, malignes neuroleptisches Syndrom, zentrales Serotoninsyndrom, Thromboembolien, Überempfindlichkeit, Angioödem, Enuresis, anaphylaktische Reaktion.

Ziprasidon verursacht **dosisabhängig** eine **Verlängerung des QTc-Intervalls** (in klinischen Studien Anstieg von

30–60 ms bei 12,3%, von > 60 ms bei 1,6%, > 500 ms bei 0,1% der Patienten); bei Vorliegen oder Auftreten kardialer Symptome ist eine kardiologische Abklärung notwendig. Auch TdP und Synkopen möglich.

In Langzeitstudien zur Erhaltungstherapie bei schizophrenen Patienten wurden gelegentlich erhöhte Prolaktinspiegel gefunden, entsprechende NW waren selten.

➤ **Ziprasidon verursacht dosisabhängig, häufiger als die meisten anderen Antipsychotika, eine leichte bis mäßige Verlängerung des QTc-Intervalls. Bei Vorliegen oder Auftreten kardialer Symptome kardiologische Abklärung. Auch TdP und Synkopen möglich.**

■ Interaktionen: IRis 4

- Keine Kombination von *Ziprasidon* i.m. mit anderen zentral wirksamen AM und besonders auch mit BZD; keine Kombination mit BZD i.v.
- Vorsicht bei Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können, z. B. *Amantadin*, *Cisaprid*, *Mefloquin*, *Moxifloxazin*, *Pimozid*, *Sertindol*, *Sparfloxazin* oder *Thioridazin*, besonders wenn zusätzliche Risikofaktoren bestehen.
- Vorsicht in Kombination mit Lithiumsalzen, serotonergen Pharmaka, auch SSRI (Einzelfälle eines zentralen Serotoninsyndroms bekannt).
- Bei Kombination mit *Carbamazepin* Abfall der Plasmakonzentration von *Ziprasidon* um ca. 30%.

■ Bewertung

[+] Minimale Gewichtszunahme und relativ geringes Risiko für metabolische Veränderungen (Lipide, BZ) und Prolaktinerhöhungen (im Vergleich zu anderen AAP, außer *Aripiprazol*). Geringes EPS-Risiko. Als kurzwirksames i.m.-Präparat verfügbar.

[–] Dosisabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls. Im Vergleich mit *Clozapin*, *Amisulprid*, *Olanzapin* und *Risperidon* etwas geringere Wirksamkeit.

[R] Routinelabor. BZ, Gewicht, EKG (QTc). Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Bradykardie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, Krampfanfällen in der Vorgeschichte. Besondere Vorsicht bei schweren Leberfunktionsstörungen. **Cave:** Bei parenteraler Gabe Schwindelgefühl, Tachykardie, Hypertonie, orthostatische Dysregulation. **Cave:** Bei gleichzeitiger parenteraler Gabe von BZD kann es zu exzessiver Sedierung, kardiorespiratorischer Depression und Blutdruckabfall kommen. **Keine Verordnung** bei kardiovaskulären Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Anfallsanamnese. Anwendung bei schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

[RS 5] Bisherige Daten erlauben keine Einschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (QTc < 480 ms); große Vorsicht bei QTc-Zeit-verlängernder Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Zolpidem

- Hypnotikum.
- Non-Benzodiazepin, HWZ 1–3,5 h.

Stilnox (Sanofi Aventis)

Tbl.¹ 10 mg (10, 20 Tbl.)

¹ Zolpidem-Generika auch mit 5-mg-Tbl. (z. B. Zolpidem AL).

■ Indikationen

- *Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen von bedeutendem Schweregrad.*

■ Dosierung

- Initial 5 mg → 10 mg; nur in Ausnahmefällen 20 mg vor dem Schlafengehen. Möglichst 1 h vor Einnahme keine Nahrungsaufnahme, um die Schlafinduktion zu erleichtern. **Cave:** Die FDA empfiehlt, die Regeldosis auf 5 mg zu senken.
- Ältere Patienten: Dosishalbierung.

[PS] 0,5–2,5 h nach Einnahme von 10 mg: 80–160 ng/ml^(p). Nach Einnahme von 10 mg ist 8 h später bei 3% der Männer und 15% der Frauen eine Plasmakonzentration > 50 ng/ml zu erwarten (dann ist mit eingeschränkter Fahrtauglichkeit zu rechnen).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt:

Häufig Schläfrigkeit, emotionale Dämpfung, verminderte Aufmerksamkeit, anterograde Amnesie (assoziiert mit unangemessenem Verhalten), Halluzinationen, Agitiertheit,

Fatigue, Ataxie, Kopfschmerzen, Schwindel, verstärkte Schlaflosigkeit, Albträume.

Gelegentlich Paradoxe Reaktionen, innere Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Verwirrheitszustände, Psychosen, Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen, Doppeltsehen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen.

Sonstige NW Unter *Zolpidem* können alle NW, die unter BZD bekannt sind, auftreten. Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten), Hang-over-Effekte und Rebound-Phänomene bekannt, aber sehr viel seltener als unter BZD-Hypnotika. Selten paradoxe Disinhibitionsphänomene: Euphorisierung, Erregungszustände. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen häufiger auf. Weiterhin Gangstörungen und Stürze, Erhöhung der Transaminasen, Abnahme der Libido.

Selten Hautreaktionen, gedämpfter Bewusstseinsgrad, erhöhte Leberenzymwerte.

■ Interaktionen: IRis 3

- Vorsicht bei Kombination mit Narkoanalgetika, Muskelrelaxanzien.
- Anstieg der Wirkspiegel von *Zolpidem* bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren** (z. B. *Erythromycin*, *Ketoconazol*) (► **Anhang INT**). Bei Kombination mit **Induktoren** von **CYP3A4** (z. B. *Carbamazepin*, *Phenytoin*, *Rifampicin*) Abnahme der Wirkspiegel von *Zolpidem* (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Kein Kumulationsrisiko. Aufgrund der HWZ für Einschlafstörungen gut geeignet.

[-] Abhängigkeitsrisiko, aber seltener als unter BZD-Hypnotika. Interaktionsrisiken. **Cave: eingeschränktes Reaktionsvermögen**, wenn der Zeitabstand zwischen Einnahme des AM und Ausübung von Tätigkeiten weniger als 8 h beträgt.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, Ateminsuffizienz: niedrigere Dosis. Langfristige Gaben von Non-BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz) möglichst vermeiden. **Keine Verordnung** bei schwerer Leberfunktionsstörung, Myasthenia gravis, Schlafapnoe-Syndrom, schwerer Ateminsuffizienz.

[RS 5] Es gibt zu wenige Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Zopiclon

- Hypnotikum.
- Non-Benzodiazepin, HWZ 5 h.

Ximovan (Sanofi Aventis)

Tbl.¹ 7,5 mg (10, 20 Tbl.)

¹ Zopiclon-Generika auch: Tbl. 3,75 mg.

■ Indikationen

- *Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen von bedeutendem Schweregrad.*

■ Dosierung

- Empfohlene und max. Dosis 7,5 mg vor dem Schlafengehen. Möglichst 1 h vor Einnahme keine Nahrungsaufnahme mehr, um die Schlafinduktion zu erleichtern.
- Ältere Patienten: 3,75 mg.

[PS] 1,5–2 h nach Einnahme von 7,5 mg: 70–120 ng/ml^(p).

■ Nebenwirkungen

Es werden nur die wichtigsten NW genannt: Unter *Zopiclon* können alle NW, die unter BZD bekannt sind, auftreten; sie sind aber relativ selten. Gelegentlich bitterer bis metallischer Geschmack.

Weiterhin: Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, verstärkte Schlaflosigkeit, anterograde Amnesie (assoziiert mit unangemessenem Verhalten), Halluzinationen, Agitiertheit, Alpträume, gastrointestinale Störungen, Störungen der Libido, Hautreaktionen, Muskelschwäche, Gangunsicherheit, Doppeltsehen, Mundtrockenheit.

Bei hohen Dosen sind, besonders bei älteren Patienten, Hang-over-Effekte mit verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten), Hang-over-Effekte und Rebound-Phänomene bekannt, aber sehr viel seltener als unter BZD-Hypnotika.

Selten paradoxe Disinhibitionsphänomene: Agitiertheit, Euphorisierung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit und Aggressivität. Sie treten unter höherer Dosierung und besonders bei älteren Menschen häufiger auf.

■ Interaktionen: IRis 3

- Anstieg der Wirkspiegel von *Zopiclon* bei Kombination mit **CYP3A4-Inhibitoren** (z. B. *Erythromycin* oder *Ketoconazol*) (► **Anhang INT**). Bei Kombination mit **Induktoren** von **CYP3A4** (z. B. *Carbamezepin* oder *Johanniskraut*) Abnahme der Wirkspiegel und Wirksamkeit von *Zopiclon* (► **Anhang INT**).

■ Bewertung

[+] Kein Kumulationsrisiko. Aufgrund der HWZ für Einschlafstörungen gut geeignet.

[-] Abhängigkeitsrisiko, aber seltener als unter BZD-Hypnotika. Interaktionsrisiken.

[R] Aufklärung über BZD-Risiken, u. a. Abhängigkeitsentwicklungen, Entzugssyndrome, Toleranzentwicklung.

[!] Vorsicht bei leichten Leber- und Nierenfunktionsstörungen und chronischen Atemwegserkrankungen: Dosisreduktion. Langfristige Gaben von Non-BZD insbesondere bei Risikogruppen (ältere und internistische Patienten, Patienten mit Demenz) möglichst vermeiden. **Keine Verordnung** bei schwerer Leberinsuffizienz, Myasthenia gravis, Schlafapnoe-Syndrom, schwerer Ateminsuffizienz.

[RS 5] Es gibt zu wenige Daten zur Risikoeinschätzung. Von einer Verordnung während der Schwangerschaft wird abgeraten.

Zuclopenthixol*

- Konventionelles trizyklisches Antipsychotikum, mittelpotent.
- Hohe Affinität zu D_2 -, $5-HT_{2A}$ -, H_1 - und α_1 -Rezeptoren.

Ciatyl-Z (Bayer Vital)

Tbl. 2/ 10/ 25 mg (50, 100 Tbl.)

Trpf. 20 mg = 20 Trpf. = 1 ml (30 ml)

Depotpräparat (nur i. m.):

Zuclopenthixolacetat

Ciatyl-Z Acuphase (Bayer Vital)

Amp. 50 mg = 1 ml (1 Amp.)

Zuclopenthixoldecanoat

Ciatyl-Z Depot (Bayer Vital)

Amp. 200 mg = 1 ml (1,5 Amp.)

■ Indikationen

Oral

- *Akute und chronische Schizophrenie.*
- *Manie.*
- *In niedriger Dosierung: Psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz.*
- *Psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung.*

Parenteral (**Zuclopenthixolacetat**) (i.m.-Injektion)

- *Initialbehandlung von akuten Psychosen, Manien und Exazerbationen chronischer Psychosen.*

Depotpräparat (Zuclopenthixoldecanoat) (i.m.-Injektion)

- *Langzeitbehandlung chronischer Schizophrenien, bei denen eine adäquate orale Therapie mit Antipsychotika nicht möglich ist.*

■ **Dosierung****Oral**

- **Schizophrenie und Manie:** 2–6 mg → 25–50 mg, max. 75 mg/Tag. Einmalige abendliche Dosis möglich.
- **Erregungszustände bei Demenz:** 2–6 mg/Tag.
- **Psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung:** 10–40 mg/Tag.

[PS] 4–50 ng/ml^(p).

Parenteral

- **Zuclopenthixolacetat** (i.m.-Injektion, **Ciatyl-Z Acuphase**): 50–150 mg i.m. 1- bis 2-malige Wiederholung alle 2–3 Tage.
- **Zuclopenthixoldecanoat** (i.m.-Injektion, **Ciatyl-Z Depot**): 100–400 mg alle 2–3 Wochen i.m. (200 mg *Zuclopenthixol* entsprechen etwa 25 mg *Fluphenazin*).

■ **Nebenwirkungen**

Initial insbesondere bei i.m.-Injektionen (Acetat) Sedierung (häufig erwünscht) und orthostatische Hypotonie.

Sehr häufig Müdigkeit, Schwindel, Unruhe, EPS (Tremor, Akathisie, Hypokinese), Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit.

Häufig Kopfschmerzen, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, EKG-Veränderungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, gastrointestinale Störungen, Gewichtszunahme, Anorexie, Hautreaktionen und Photosensibilität, Menstrua-

tionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Depression, Gefühl der verstopften Nase, Erregung, Dystonie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Amnesie, Gangstörung, Insomnie, Angst, anormale Träume, gestörtes Sehvermögen, Palpitationen, Dyspnoe, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Miktionsstörungen, Harnretention, Polyurie, Myalgie, Appetitzunahme, Blutdruckerniedrigung, Asthenie, Unwohlsein, Schmerzen, Hyperhidrosis.

Gelegentlich Zerebrale Krampfanfälle, Hypotonie (herabgesetzter Muskeltonus), Spätdyskinesien, Hyperreflexie, Dyskinesie, Ataxie, Sprachstörung, Apathie, Albträume, Migräne, Zeichen von Erregung und Verwirrtheit, Hyperakusis, Tinnitus, Abdominalschmerzen, Flatulenz, Gewichtsverlust, Durst, Regulationsstörungen der Körpertemperatur, erektile Dysfunktion, vulvovaginale Trockenheit, Hitzewallungen, Leberfunktionsstörungen.

Sonstige NW Selten oder in Einzelfällen Benommenheit, Exazerbation psychotischer Symptome, Verwirrtheit, malignes neuroleptisches Syndrom, passagere Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Temperaturregulationsstörungen, Ileus, Thrombosen, Blutbildveränderungen (auch Agranulozytose), Störungen des Glukosehaushalts, Hyperlipidämie, Lupus-erythematodes-ähnliche Syndrome, Hirnödem, Larynxödem, Asthma, Bronchopneumonie, Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse, Hyperprolaktinämie, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Priapismus, Lethargie, Hirnödem, QTc-Zeit-Verlängerung, anaphylaktische Reaktion, Allergie, Abflussstörungen der Galle, cholestatische Hepatitis.

Langsames Ausschleichen empfohlen (Absetzsymptome).

■ Interaktionen: IRis 3

- Keine Kombination mit MAOH.
- Vorsicht bei Kombinationen mit AM, die die QTc-Zeit verlängern oder zu Hypokaliämie führen können.
- Tritt unter *Zuclopenthixol* eine arterielle Hypotonie auf, sollte diese nicht mit *Adrenalin*, sondern mit *Noradrenalin* behandelt werden, da durch Adrenalinumkehr ein weiterer Blutdruckabfall auftreten kann.
- Die anticholinergen Wirkungen von *Zuclopenthixol* können bei Kombination mit anderen Anticholinergika verstärkt werden.
- Die Wirkung von Dopaminagonisten, z. B. *Bromocriptin*, *Amantadin* oder *L-Dopa*, wird abgeschwächt.
- Vorsicht bei Kombination mit Lithiumsalzen. Erhöhtes Risiko von EPS oder toxischen Effekten (Delir).

■ Bewertung

[+] Alternative zu *Risperidon* bei Erregungszuständen bei Demenz. Vorteile bei Erregungszuständen bei geistiger Behinderung (Zulassung vor Verordnung jeweils prüfen). Als Acetat Möglichkeit der Applikation eines Kurzzeitdepots mit schnellem Wirkungseintritt besonders bei hochakuten psychotischen Zuständen und Manien.

[-] Initiale Sedierung (oft auch erwünscht), EPS, orthostatische Dysregulation. Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung.

[R] Routinelabor. BZ, Blutfette. Gewicht, RR, EKG (QTc). Anfallsanamnese.

[!] Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen, Hypokaliämie, Hypertonie, Hypotonie, Glaukom, Prostatahypertrophie, Harnverhalt, Anfallsanamnese, prolaktinabhängigen Tumoren. **Cave:** Bei psychotischen Symptomen bei Demenz, insbesondere bei kardio- und zerebrovaskulären Risiken bei

Patienten > 65 J., trotz Zulassung **sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung**. **Keine Verordnung** bei Störungen des hämatopoetischen Systems, Parkinson-Erkrankung, Kreislaufchock, Koma. Keine Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz und kardiovaskulären Störungen empfohlen.

[RS 4] Bei einer kleinen Fallzahl zeigten sich keine Fehlgeburten. Dennoch sollte die Verordnung während der Schwangerschaft vermieden werden.

Unter allen Antipsychotika kann das Risiko für plötzliche kardial bedingte Todesfälle erhöht sein. Vorsichtsmaßnahmen: geringstmögliche wirksame Dosis, besonders bei kardialen Risiken und im höheren Alter; regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen ($QTc < 480$ ms); keine die QTc -Zeit verlängernde Komedikation.

Verordnung bei psychotischen Symptomen im Rahmen von Demenzerkrankungen **nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung**, besonders bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken bei Patienten > 65 J. (*off label*).

Serviceteil

Anhang INT – 422

Anhang SUB – 432

Präparateverzeichnis – 437

Anhang INT

■ Anleitung zur Benutzung der Interaktionstabellen

In den folgenden Interaktionstabellen sind Inhibitoren, Induktoren und Substrate (Psychopharmaka und einige Nichtpsychopharmaka) von Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen in alphabetischer Anordnung bzw. sortiert nach Isoenzymen aufgelistet.

Die relevanten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen sind für alle Psychopharmaka **bei jedem Präparat** im Abschnitt ► Interaktionen vermerkt.

Das Wechselwirkungsrisiko ist bei einer Kombinationsbehandlung immer unter Beachtung **aller** verordneten AM zu überprüfen. Mittels der Tabellen im Anhang INT kann das pharmakokinetische Wechselwirkungsrisiko überprüft werden mit dem Ziel der Risikominimierung bei Kombinationsbehandlungen.

1. Wenn es im Abschnitt ► Interaktionen im Präparateteil **keinen hervorgehobenen Verweis (Fettdruck)** auf diese Interaktionstabellen gibt, ist davon auszugehen, dass mit **keiner klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkung** zu rechnen ist und das Psychopharmakon mit anderen AM kombiniert werden kann.

Beispiel

In ► Kap. 3 im Präparateteil unter *Amisulprid* gibt es im Abschnitt ► Interaktionen keinen hervorgehobenen Verweis auf die Interaktionstabellen im Anhang.

Für *Amisulprid* besteht folglich kein pharmakokinetisches Wechselwirkungsrisiko bei Kombination mit anderen AM.

2. Wenn es im Abschnitt ► Interaktionen im Präparateteil einen **hervorgehobenen Verweis (Fettdruck)** auf die Interaktionstabellen entweder im ► **Anhang INT** oder im ► **Anhang SUB** gibt, ist davon auszugehen, dass es eine **relevante pharmakokinetische Wechselwirkung** gibt.

■ ■ Vorgehen bei einem Verweis im Präparateteil auf ► Anhang INT

Wenn es im Präparateteil einen **hervorgehobenen Verweis** auf ► **Anhang INT** gibt, dann ist zu prüfen, ob der Patient AM einnimmt, die ein CYP-Enzym hemmen oder induzieren, das wesentlich am Abbau des entsprechenden AM beteiligt ist.

Beispiel

In ► Kap. 1 wird im Präparateteil unter *Duloxetin* im Abschnitt ► Interaktionen auf ein Interaktionsrisiko bei Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren verwiesen.

„Keine Kombination mit **CYP1A2-Inhibitoren** (► **Anhang INT**), z. B. *Ciprofloxacin*, *Enoxacin*, *Fluvoxamin*.“

- *Duloxetin* darf nicht mit Inhibitoren von CYP1A2 kombiniert werden. In ■ Tab. INT2 sind Inhibitoren von CYP1A2 gelistet.
- Für *Duloxetin* ist CYP1A2 ein wesentliches Enzym des Abbaus. Es besteht nach ■ Tab. INT2 ein pharmakokinetisches Wechselwirkungsrisiko bei Kombination mit *Cimetidin*, *Ciprofloxacin*, *Enoxacin*, *Fluvoxamin*.

xamin oder anderen Inhibitoren von CYP1A2 sowie mit *Montelukast* oder *Phenytoin*, die Induktoren von CYP1A2 sind. Zusätzlich ist zu beachten, dass bei Rauchern erniedrigte Wirkspiegel anzunehmen sind, da Benzpyrene im Rauch CYP1A2 induzieren.

■ ■ Vorgehen bei einem Verweis im Präparateteil auf ► Anhang SUB

Im Präparateteil gibt es immer dann einen **hervorgehobenen Verweis (Fettdruck)** auf ► **Anhang SUB**, wenn das AM, welches auf pharmakokinetische Wechselwirkungen geprüft werden soll, Inhibitor oder Induktor eines CYP-Isoenzym ist. Dann muss geprüft werden, ob der Patient AM einnimmt, die über das CYP-Enzym abgebaut werden, welches gehemmt oder induziert wird. Wenn ein solches AM identifiziert wird, ist mit einer pharmakokinetischen Wechselwirkung zu rechnen. Es sollte immer geprüft werden, ob es alternativ eine AM-Kombination gibt, bei der nicht mit Wechselwirkungen zu rechnen ist. Diese Vorgehensweise dient der Risikominimierung. Dies kann im Einzelfall übertrieben sein, wenn z. B. ein AM, dessen Abbau potenziell gehemmt wird, zusätzlich durch nichtbetroffene Enzyme abgebaut wird, oder wenn das AM eine große therapeutische Breite aufweist. Im Einzelfall ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Entscheidung für oder gegen eine Kombination verschiedener AM erforderlich.

Beispiel

In ► Kap. 3 wird im Präparateteil unter *Levomepromazin* im Abschnitt ► Interaktionen auf ein Interaktionsrisiko bei Kombination mit CYP2D6-Substraten verwiesen.

„Vorsicht bei Kombination mit **CYP2D6-Substraten**, da *Levomepromazin* CYP2D6 hemmt (► **Anhang SUB**).“

- *Levomepromazin* sollte nicht mit AM kombiniert werden, die bevorzugte Substrate von CYP2D6 sind.
- *Levomepromazin* ist Inhibitor von CYP2D6. Es besteht nach ► Anhang SUB ein pharmakokinetisches Wechselwirkungsrisiko bei Kombination mit AM, die Substrate von CYP2D6 sind. Demnach sollte *Levomepromazin* z. B. nicht mit *Metoprolol* kombiniert werden.
- In ► Anhang SUB sind Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka gelistet, die Substrate von CYP2D6 sind.

AM mit identischen oder überlappenden Cytochrom-P450-Substrateigenschaften (► Anhang SUB) können ohne Risiko von pharmakokinetischen Wechselwirkungen kombiniert werden, da therapeutische Konzentrationen in der Regel weit unterhalb der Enzymsättigung liegen (z. B. *Venlafaxin* plus *Aripiprazol*, Substrate von CYP2D6 oder *Quetiapin* plus *Zolpidem*, Substrate von CYP3A4), sodass es zu keiner gegenseitigen Behinderung des Abbaus kommt. Bei Intoxikationen allerdings besteht dann auch bei diesen Kombinationen ein potenzielles Risiko. Werden AM mit gleichen, ähnlichen oder unterschiedlichen Cytochrom-P450-Inhibitor- oder -Induktor-Eigenschaften (► Anhang INT) kombiniert, ist Vorsicht geboten, und die Konsequenzen der Kombination sind individuell zu prüfen. Hemm- oder Induktionseffekte können sich addieren oder aufheben.

3. **Unabhängig vom Präparateteil** kann mithilfe der Interaktionstabellen im Anhang eine AM-Kombination bzgl. möglicher pharmakokinetischer Wechselwirkun-

gen kontrolliert werden. Diese Prüfung ermöglicht die Erkennung von potenziell kritischen Kombinationen, auch mit Nichtpsychopharmaka:

- Im ersten Schritt ist für die Interaktionsprüfung in ■ Tab. INT1 zu kontrollieren, ob die Liste der kombinierten AM einen Inhibitor oder Induktor enthält (*perpetrator drug*).
- Wenn kein Inhibitor oder Induktor in der Liste der kombinierten AM enthalten ist, ist davon auszugehen, dass es keine pharmakokinetische Wechselwirkung gibt.
- Wenn in ■ Tab. INT1 ein Inhibitor oder Induktor in der Liste der kombinierten AM identifiziert wird, ist im nächsten Schritt zu prüfen, ob die AM-Liste Substrate (*victim drug*) des inhibierten oder induzierten Enzyms enthält (► Anhang SUB). Bei Identifizierung eines *victim drug* ist mit einer pharmakokinetischen Wechselwirkung und einer Wirkverstärkung bzw. -abschwächung zu rechnen. Es sind mögliche Alternativen zu bedenken.

Beispiel

Bei einer Kombination aus *Venlafaxin*, *Bisoprolol*, *Irbesartan*, *Atorvastatin* und *Voriconazol* wird im ersten Schritt der Prüfung in ■ Tab. INT1 *Voriconazol* als Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4 identifiziert. Bei der nun notwendigen weiteren Überprüfung, ob die Medikamentenliste Substrate von CYP2C19 oder CYP3A4 enthält, wird im ► Anhang SUB unter den CYP2C19-Substraten *Venlafaxin* gefunden. Somit ist mit einer pharmakokinetischen Wechselwirkung zu rechnen, nämlich der Hemmung des Abbaus von *Venlafaxin* durch *Voriconazol*. Darüber hinaus wird man im ► Anhang SUB *Ator-*

vastatin als Substrat von CYP3A4 identifizieren. Somit ist auch mit einer Wechselwirkung zwischen *Voriconazol* und *Atorvastatin* zu rechnen. Durch *Voriconazol* wird der Wirkspiegel von *Venlafaxin* und *Atorvastatin* ansteigen. Für *Venlafaxin* und *Atorvastatin* ist mit vermehrten NW zu rechnen. Einen entsprechenden Hinweis erhält man für *Venlafaxin* über den Präparateteil, nicht jedoch für die Kombination von *Atorvastatin* und *Voriconazol*. Diese Kombination ist kontraindiziert, da es zu einer Rhabdomyolyse kommen kann. Über die Interaktionstabellen erhält man nur einen Hinweis, dass potenziell ein Wechselwirkungsrisiko besteht. Welches distinkte Risiko besteht, kann man über die Fachinformation oder über eine Datenbankabfrage zur Überprüfung von Wechselwirkungen herausfinden.

■ Datenbankabfrage zur Überprüfung von Wechselwirkungen

Hilfreich ist für den Anwender die Überprüfung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen per Datenbankabfrage, z. B. über PSIAC (www.psiac.de), insbesondere bei Polypharmazie. PSIAC ist ein Internet-basiertes Nachschlagewerk zu Wechselwirkungen von Medikamenten mit Schwerpunkt in der Psychiatrie, welches nach Angaben der Fachinformationen und aufgrund von wissenschaftlichen Publikationen erstellt wurde.

■ Tab. INT1 Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen oder UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT) in alphabetischer Anordnung

Inhibitoren	Induktoren
<i>Amiodaron</i> (CYP2C9)	<i>Bosentan</i> (CYP3A4)
<i>Amprenavir</i> (CYP3A4)	<i>Carbamazepin</i> (CYP2B6, CYP3A4, UGT)
<i>Aprepitant</i> (CYP3A4)	<i>Dexamethason</i> (CYP2C9, CYP3A4)
<i>Atazanavir</i> (CYP3A4)	<i>Efavirenz</i> (CYP2B6, CYP3A4)
<i>Boceprevir</i> (CYP3A4)	<i>Ethanol</i> (CYP2E1)
<i>Bupropion</i> (CYP2D6)	<i>Ginkgo biloba</i> (CYP2C19, abhängig vom Präparat)
<i>Celecoxib</i> (CYP2D6)	<i>Isoniazid</i> (CYP2E1)
<i>Chinidin</i> (CYP2D6)	<i>Johanniskraut</i> (CYP3A4)
<i>Cimetidin</i> (CYP1A2, CYP2D6)	<i>Lamotrigin</i> (UGT)
<i>Ciprofloxacin</i> (CYP1A2, CYP3A4)	<i>Montelukast</i> (CYP1A2)
<i>Clarithromycin</i> (CYP3A4)	<i>Oxcarbazepin</i> (CYP3A4)
<i>Clomethiazol</i> (CYP2E1)	<i>Oxybutynin</i> (CYP3A4)
<i>Crizotinib</i> (CYP3A4)	<i>Phenobarbital</i> (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4, UGT)
<i>Disulfiram</i> (CYP2E1)	<i>Phenytoin</i> (CYP2B6, CYP3A4, UGT)
<i>Diltiazem</i> (CYP3A4)	<i>Primidon</i> (CYP3A4)
<i>Dronedaron</i> (CYP3A4)	<i>Rauchen</i> (CYP1A2)
<i>Duloxetine</i> (CYP2D6)	<i>Rifabutin</i> (CYP3A4)
<i>Enoxacin</i> (CYP1A2)	<i>Rifampicin</i> (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4)
<i>Erythromycin</i> (CYP3A4)	<i>Ritonavir</i> (CYP2C9, CYP3A4 bei hohen Dosen)
<i>Esomeprazol</i> (CYP2C19)	
<i>Fluconazol</i> (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4)	
<i>Fluoxetin und Norfluoxetin</i> (CYP2D6, CYP2C19)	
<i>Fluvoxamin</i> (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19)	
<i>Fosamprenavir</i> (CYP3A4)	
<i>Gemfibrozil</i> (CYP2C8)	
<i>Grapefruitsaft</i> (CYP3A4)	
<i>Indinavir</i> (CYP3A4)	

■ **Tab. INT1** (Fortsetzung)

Inhibitoren	Induktoren
<i>Itraconazol</i> (CYP3A4)	
<i>Ketoconazol</i> (CYP3A4)	
<i>Levomepromazin</i> (CYP2D6)	
<i>Melperon</i> (CYP2D6)	
<i>Metoclopramid</i> (CYP2D6)	
<i>Miconazol</i> (CYP2C9)	
<i>Moclobemid</i> (CYP2C19, CYP2D6)	
<i>Nelfinavir</i> (CYP3A4)	
<i>Norfloxacin</i> (CYP1A2)	
<i>Omeprazol</i> (CYP2C19)	
<i>Paroxetin</i> (CYP2D6)	
<i>Perazin</i> (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6)	
<i>Phenylpropanolamin</i> (CYP1A2)	
<i>Posaconazol</i> (CYP3A4)	
<i>Propranolol</i> (CYP2D6)	
<i>Ritonavir</i> (CYP3A4)	
<i>Saquinavir</i> (CYP3A4)	
<i>Sulfaphenazol</i> (CYP2C9)	
<i>Telaprevir</i> (CYP3A4)	
<i>Telithromycin</i> (CYP3A4)	
<i>Ticlopidin</i> (CYP2C19)	
<i>Troleandomycin</i> (CYP3A4)	
<i>Valproat</i> (CYP2C9)	
<i>Verapamil</i> (CYP3A4)	
<i>Voriconazol</i> (CYP2C19, CYP3A4)	
<i>Zileuton</i> (CYP1A2)	

■ Tab. INT2 Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen sortiert nach Isoenzymen

CYP-Enzyme	Inhibitoren	Induktoren
CYP1A2	<i>Cimetidin</i> <i>Ciprofloxacin</i> <i>Enoxacin</i> <i>Fluvoxamin</i> <i>Norfloxacin</i> <i>Perazin</i> <i>Phenylpropanolamin</i>	<i>Montelukast</i> Rauchen
CYP2B6	–	<i>Carbamazepin</i> <i>Efavirenz</i> <i>Phenobarbital</i> <i>Phenytoin</i> <i>Rifampicin</i>
CYP2C9	<i>Amiodaron (Desethyl-amiodaron)</i> <i>Fluconazol</i> <i>Miconazol</i> <i>Sulfaphenazol</i> <i>Valproat</i>	<i>Dexamethason</i> <i>Rifampicin</i>
CYP2C19	<i>Esomeprazol</i> <i>Fluoxetin</i> <i>Fluvoxamin</i> <i>Miconazol</i> <i>Moclobemid</i> <i>Omeprazol</i> <i>Ticlopidin</i> <i>Voriconazol</i>	<i>Ginkgo biloba</i> (abhängig vom Präparat) <i>Phenytoin</i> <i>Rifampicin</i>

■ Tab. INT2 (Fortsetzung)

CYP-Enzyme	Inhibitoren	Induktoren
CYP2D6	<i>Bupropion</i> (nur in vivo durch Metabolit) <i>Chinidin</i> <i>Cimetidin</i> <i>Duloxetine</i> <i>Fluoxetine</i> und <i>Norfluoxetine</i> <i>Levomepromazin</i> <i>Melperon</i> <i>Metoclopramid</i> <i>Moclobemid</i> <i>Paroxetin</i> <i>Propranolol</i>	Induktoren unbekannt CYP2D6-Aktivität bei Schwangerschaft erhöht
CYP2E1	<i>Clomethiazol</i>	<i>Ethanol</i> <i>Isoniazid</i>
CYP3A4/5	<i>Amprenavir</i> <i>Aprepitant</i> <i>Atazavir</i> <i>Boceprevir</i> <i>Clarithromycin</i> <i>Crotizinin</i> <i>Diltiazem</i> <i>Dronedaron</i> <i>Erythromycin</i> <i>Fosamprenavir</i> <i>Grapefruitsaft</i> <i>Indinavir</i> <i>Itraconazol</i> <i>Ketoconazol</i> <i>Nelfinavir</i> <i>Posaconazol</i> <i>Ritonavir</i> <i>Telaprevir</i> <i>Telithromycin</i> <i>Troleandomycin</i> <i>Verapamil</i> <i>Voriconazol</i> <i>Zileutin</i>	<i>Bosentan</i> <i>Carbamazepin</i> <i>Dexamethason</i> <i>Johanniskraut</i> (<i>Hyperforin</i>) <i>Oxcarbazepin</i> (schwach) <i>Oxybutynin</i> <i>Phenytoin</i> <i>Primidon</i> <i>Rifabutin</i> <i>Rifampicin</i> <i>Ritonavir</i> (bei hohen Dosen)

Anhang SUB

Anleitung zur Benutzung der Interaktionstabellen ► Anhang INT

Tab. SUB Substrate von Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen sortiert nach CYP-Isoenzymen

Substanzgruppe	Substrate
CYP1A2	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	<i>Agomelatin, Amitriptylin, Asenapin, Chlorpromazin, Clomipramin, Clozapin, Cyamemazin, Disulfiram, Duloxetine, Fluphenazin, Fluvoxamin, Imipramin, Loxapin, Melatonin, Mianserin, Mirtazapin, Olanzapin, Perazin, Promazin, Ropinirol, Thioridazin</i>
Internistische und sonstige Arzneimittel	<i>Cimetidin, Coffein, Estradiol, Ethinylestradiol, Flutamid, Frovatriptan, Paracetamol, Phenacetin, Propranolol, Ramelteon, Rasagilin, Riluzol, Ropivacain, Theophyllin, Tizanidin, Zolmitriptan</i>
CYP2A6	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	<i>Chloroquin, Loperamid, Nikotin, Valproat, Vortioxetin</i>
Internistische und sonstige Arzneimittel	<i>Coffein, Cumarin, Efavirenz, Letrazol, Pilocarpin, Tegafur</i>

■ Tab. SUB (Fortsetzung)	
Substanzgruppe	Substrate
CYP2B6	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	<i>Bupropion, Clomethiazol, Diazepam, Disulfiram, Fluoxetin, Ketamin, Levomethadon, Loxapin, Medazepam, Methadon, Nevirapin, Selegelin, Sertralin, Valproat</i>
Internistische und sonstige Arzneimittel	<i>Brivaracetam, Cyclophosphamid, Efavirenz, Ifosfamid, Ketamin, Propofol, Selegelin, Tamoxifen</i>
CYP2C9	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	<i>Amitriptylin, Cannabinol, O-Desmethylvenlafaxin, Doxepin, Dronabinol, Fluoxetin, Naproxen, Perazin, Phenytoin, Promazin, Rosuvastatin, Sertralin, Tetrahydrocannabinol, Trimipramin, Valproat, Venlafaxin, Vortioxetin, Zolpidem</i>
Internistische und sonstige Arzneimittel	<i>Celecoxib, Diclofenac, Fluvastatin, Glibenclamid, Glimepirid, Ibuprofen, Indometacin, Irbesartan, Ketoprofen, Loroxicam, Losartan, Metoclopramid, Naproxen, Phenprocoumon, Piroxicam, Rofecoxib, Tamoxifen, Tenoxicam, Tolbutamid, Warfarin</i>
CYP2C19	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	<i>Amitriptylin, Atomoxetin, Bromazepam, Bupropion, Citalopram, Clomipramin, Clozapin, Cyamemazin, Clobazam, Desvenlafaxin (O-Desmethylvenlafaxin), Diazepam, Doxepin, Escitalopram, Flurazepam, Flunitrazepam, Fluoxetin, Imipramin, Loxapin, Medazepam, S-Mephenytoin, Moclobemid, Nordazepam, Perazin, Phenytoin, Prazepam, Promazin, Ramelteon, Sertralin, Trimipramin, Venlafaxin, Vortioxetin</i>

■ **Tab. SUB** (Fortsetzung)

Substanzgruppe	Substrate
Internistische und sonstige Arzneimittel	<i>Esomeprazol, Lansoprazol, Nelfinavir, Omeprazol, Proguanil, Ritonavir, Ticlopidin</i>
CYP2D6	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	<i>Amitriptylin, Aripiprazol, Atomoxetin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Clomipramin, Clonidin, Clozapin, Codein, Dapoxetin, Desipramin, Diphenhydramin, Donepezil, Doxepin, Duloxetine, Flunarizin, Fluoxetin, Flupentixol, Fluphenazin, Fluvoxamin, Galantamin, Haloperidol, Imipramin, Levomepromazin, Levomethadon, Lisdexamfetamin, Lisurid, Loxapin, Maprotilin, Methadon, Mianserin, Mirtazapin, Norfluoxetin, Nortriptylin, Opipramol, Paroxetin, Perphenazin, Pimozid, Promethazin, Risperidon, Sertindol, Sertralin, Thioridazin, Trimipramin, Venlafaxin, Vilazodon, Vortioxetin, Zotepin, Zuclopenthixol</i>
Internistische und sonstige Arzneimittel	<i>Alfentanil, Ajmalin, Alprenolol, Benztropin, Bufuralol, Carbergolin, Carvedilol, Cerivastatin, Dariphenazin, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Diphenhydramin, Encainid, Flecainid, Hydroxyzin, Indoramin, Metoclopramid, Metoprolol, Mexiletin, Nebivolol, Ondansetron, Penbutolol, Pindolol, Prajmalin, Propafenon, Propranolol, Tamoxifen, Timolol, Tolterodin, Tramadol, Tropisetron, Urapidil</i>

■ Tab. SUB (Fortsetzung)	
Substanzgruppe	Substrate
CYP2E1	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	Alkohol (<i>Ethanol</i>), <i>Disulfiram</i> , <i>Clomethiazol</i> , <i>Paracetamol</i>
Internistische und sonstige Arzneimittel	<i>Enfluran</i> , <i>Halothan</i> , <i>Isofluran</i> , <i>Paracetamol</i> , <i>Sevofluran</i>
CYP3A4/5	
Psychopharmaka und psychotrop wirksame Substanzen	<i>Alprazolam</i> , <i>Amitriptylin</i> , <i>Aripiprazol</i> , <i>Bromazepam</i> , <i>Bromocriptin</i> , <i>Bromperidol</i> , <i>Brotizolam</i> , <i>Buprenorphin</i> , <i>Buspiron</i> , <i>Cannabinol</i> , <i>Carbamazepin</i> , <i>Clomethiazol</i> , <i>Clomipramin</i> , <i>Clonazepam</i> , <i>Chlordiazepoxid</i> , <i>Chlorpromazin</i> , <i>Clozapin</i> , <i>Cocain</i> , <i>Cyamemazin</i> , <i>Dapoxetin</i> , <i>Dariphenazin</i> , <i>Diazepam</i> , <i>Disulfiram</i> , <i>Donepezil</i> , <i>Dronabinol</i> , <i>Ethosuximid</i> , <i>Flurazepam</i> , <i>Flunitrazepam</i> , <i>Fluoxetin</i> , <i>Fluspirilen</i> , <i>Galantamin</i> , <i>Guanfacin</i> , <i>Haloperidol</i> , <i>Imipramin</i> , <i>LAAM</i> , <i>Levomepromazin</i> , <i>Levomethadon</i> , <i>Lisurid</i> , <i>Loxapin</i> , <i>Lurasidon</i> , <i>Medazepam</i> , <i>Methadon</i> , <i>Midazolam</i> , <i>Mirtazapin</i> , <i>Nitrazepam</i> , <i>Nordazepam</i> , <i>Norfluoxetin</i> , <i>Paroxetin</i> , <i>Perazin</i> , <i>Pimozid</i> , <i>Prazepam</i> , <i>Promazin</i> , <i>Quetiapin</i> , <i>Reboxetin</i> , <i>Repaglinid</i> , <i>Rimobant</i> , <i>Risperidon</i> , <i>Ropinirol</i> , <i>Sertindol</i> , <i>Sertraline</i> , <i>Sibutramin</i> , <i>Sildenafil</i> , <i>Tadalafil</i> , <i>Tetrahydrocannabinol</i> , <i>Trazodon</i> , <i>Triazolam</i> , <i>Vardenafil</i> , <i>Venlafaxin</i> , <i>Vortioxetin</i> , <i>Zaleplon</i> , <i>Ziprasidon</i> , <i>Zolpidem</i> , <i>Zopiclon</i> , <i>Zotepin</i>

■ **Tab. SUB** (Fortsetzung)

Substanzgruppe	Substrate
Internistische und sonstige Arzneimittel	<p><i>Alfentanil, Aprepitant, Amiodaron, Androsteron, Aprepitant, Astemizol, Atorvastatin, Budesonid, Cerivastatin, Chinidin, Chloroquin, Ciclosporin, Cisaprid, Cyclophosphamid, Dapson, Dartifenacin, Darunavir, Dasatinib, Dexamethason, Dextromethorphan, Dihydroergotamin, Diltiazem, Doxycyclin, Dronedaron, Eletriptan, Eplerenon, Ergotamin, Erythromycin, Ethinyl-Estradiol, Everolimus, Felodipin, Fentanyl, Fluticason, Indinavir, Kortison, Lidocain, Lopinavir, Loratadin, Lovastatin, Maraviroc, Nateglinid, Nelfinavir, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Omeprazol, Pantoprazol, Perampanel, Propafenon, Ritonavir, Saquinavir, Simvastatin, Sirolimus, Sorafinib, Sunitinib, Tacrolimus, Tamoxifen, Terfenadin, Testosteron, Ticagrelor, Tipranavir, Tolvaptan, Tramadol, Verapamil, Vincristin, Vindesin</i></p>

Präparateverzeichnis

Es sind in diesem Verzeichnis nur die Handelspräparate gelistet. ► verweist auf den im Text beschriebenen Wirkstoff. Generika, die den Wirkstoff im Namen enthalten, sind nicht gelistet. Die Handelspräparate sind in der Regel der Roten Liste entnommen. Handelsnamen aus Österreich (A) und der Schweiz (CH) sind mit Verweis auf den Wirkstoff aufgenommen, wenn sie von den in Deutschland gebräuchlichen Handelspräparaten abweichen. *: Es gibt zurzeit für den entsprechenden Wirkstoff nur ein Handelspräparat.

A

- Abilify ► *Aripiprazol*
- Abopretten ► *Diphenhydramin*
- Adartrel ► *Ropinirol*
- Adasuve ► *Loxapin*
- Adcirca (A, CH) ► *Tadalafil*
- Adepend ► *Naltrexon*
- Adescilan (A) ► *Escitalopram*
- Adjuvin (A) ► *Sertralin*
- Adumbran ► *Oxazepam*
- Aedon (A) ► *Olanzapin*
- Alexza (A) ► *Loxapin*
- Allenopar (A) ► *Paroxetin*
- alli ► *Orlistat*
- Alprastad (A) ► *Alprazolam*
- Amineurin ► *Amitriptylin*
- Amioxid-neuraxpharm
► *Amitriptylinoxid*
- Amisulid ► *Amisulprid*
- Anafranil ► *Clomipramin*
- Antabus* (CH) ► *Disulfiram*
- Anxiolit (A, CH) ► *Oxazepam*
- Anxut ► *Buspiron*
- Aponal ► *Doxepin*
- Ardeydorm ► *Tryptophan*
- Ardeytropin ► *Tryptophan*
- Aricept ► *Donepezil*
- Ariclaim ► *Duloxetin*
- Arifil (A) ► *Sildenafil*
- Aripri ► *Aripiprazol*
- Aripipan ► *Aripiprazol*
- Arpoya ► *Aripiprazol*
- Atarax ► *Hydroxyzin*
- Atosil ► *Promethazin*
- Attentin ► *Amphetamin*
- Aurorix ► *Moclobemid*
- Axura ► *Memantin*

B

Betadorm D ▶ *Diphenhydramin*
 Bikalm ▶ *Zolpidem*
 Brintellix* ▶ *Vortioxetin*
 Bromazanyl ▶ *Bromazepam*
 Bromazep-CT ▶ *Bromazepam*
 Buronil (A) ▶ *Melperon*
 Busp ▶ *Buspiron*

C

Calobalin Sandoz (CH)
 ▶ *Orlistat*
 Campral* ▶ *Acamprosate*
 Carmubine (A) ▶ *Bupropion*
 Carsol (CH) ▶ *Carbamazepin*
 Catapresan ▶ *Clonidine*
 Champix* ▶ *Varenicline*
 Chloraldurat* ▶ *Chloralhydrate*
 Cialis ▶ *Tadalafil*
 Ciatyl-Z* ▶ *Zuclopenthixol*
 Cilafil (A) ▶ *Sildenafil*
 Cipralext ▶ *Escitalopram*
 Cipramil ▶ *Citalopram*
 Circadin* ▶ *Melatonin*
 Cisordinol (A) ▶ *Zuclopenthixol*
 CitaLich ▶ *Citalopram*
 Citalon ▶ *Citalopram*
 Citalostad (A) ▶ *Citalopram*
 Claropram (CH) ▶ *Citalopram*
 Clonistada ▶ *Clonidine*
 Clopin ECO (CH) ▶ *Clozapine*
 Clopixon (CH) ▶ *Zuclopenthixol*
 Closin ▶ *Promethazine*
 Colme* (A) ▶ *Disulfiram*
 Concerta ▶ *Methylphenidate*

Convulex (A, CH) ▶ *Valproate*
 Cymbalta ▶ *Duloxetine*

D

Dalmadorm ▶ *Flurazepam*
 Deanxit (A, CH) ▶ *Flupentixol*
 Decentan ▶ *Perphenazine*
 Demelan (A) ▶ *Donepezil*
 Demetrix ▶ *Prasopram*
 Depakine (A, CH) ▶ *Valproate*
 Deroxat (CH) ▶ *Paroxetine*
 Desiquet ▶ *Quetiapine*
 Dipiperon ▶ *Pipamperon*
 Direktan (A) ▶ *Sildenafil*
 Distraneurin* ▶ *Clomethiazole*
 Dobacen (CH) ▶ *Diphenhydramine*
 Docpelin Nachtsterne
 ▶ *Diphenhydramine*
 Dogmatil ▶ *Sulpiride*
 Dolestan ▶ *Diphenhydramine*
 Dominal ▶ *Prothipendyl*
 Domo Puren ▶ *Nitrazepam*
 Done Liquid GeriaSan ▶ *Donepezil*
 Doneurin ▶ *Doxepine*
 Donexpelor (A) ▶ *Donepezil*
 Dorm ▶ *Diphenhydramine*
 Dormutil N ▶ *Diphenhydramine*
 Doxepia ▶ *Doxepine*
 Dropax (A) ▶ *Paroxetine*
 durazepam ▶ *Oxazepam*

E

Eatan N ▶ *Nitrazepam*
Ebixa ▶ *Memantin*
Edluar ▶ *Zolpidem*
Edronax* ▶ *Reboxetin*
Efectin (A) ▶ *Venlafaxin*
Efexor (CH) ▶ *Venlafaxin*
Elcrit ▶ *Clozapin*
Elontril ▶ *Bupropion*
Elvanse ▶ *Amphetamin*
Emesan ▶ *Diphenhydramin*
Encephabol ▶ *Pyritinol*
Ennos (A) ▶ *Paroxetin*
Eptadone ▶ *Methadon*
Equasym retard ▶ *Methylphenidat*
Ergenyl ▶ *Valproat*
Ergocalm ▶ *Lormetazepam*
Escapar (CH) ▶ *Rivastigmin*
Escinobel (A) ▶ *Escitalopram*
Escitalex ▶ *Escitalopram*
Escitalobene (A) ▶ *Escitalopram*
Escitalodissa (A) ▶ *Escitalopram*
Escitil (A) ▶ *Escitalopram*
Esoprex (A) ▶ *Escitalopram*
Exelon ▶ *Rivastigmin*

F

Faustan ▶ *Diazepam*
Felicium (A) ▶ *Fluoxetin*
Felis ▶ *Hypericum-Extrakt*
Fevarin ▶ *Fluvoxamin*
Floxyfral (A, CH) ▶ *Fluvoxamin*
Fluanxol ▶ *Flupentixol*

Fluctine (A, CH) ▶ *Fluoxetin*
Fluninoc ▶ *Flunitrazepam*
Fluoxibene (A) ▶ *Fluoxetin*
Flupendura ▶ *Flupentixol*
Fluspi ▶ *Fluspirilen*
Flux Hexal (A) ▶ *Fluoxetin*
FluxoMed (A) ▶ *Fluoxetin*
Focalin XR Ret (CH) ▶ *Methylphenidat*
Frisium Tabs* ▶ *Clobazam*

G

Galnora ▶ *Galantamin*
Gazylan (A) ▶ *Galantamin*
Genescit (A) ▶ *Escitalopram*
Gerolamic (A) ▶ *Lamotrigin*
Gewacalm (A) ▶ *Diazepam*
Gittalun Trinktabletten
▶ *Doxylamin*
Gladem (A) ▶ *Sertralin*
Glianimon ▶ *Benperidol*

H

Halbmond ▶ *Diphenhydramin*
Halcion* ▶ *Triazolam*
Haldol decanoas (CH) ▶ *Haloperidol*
Haldol-Janssen ▶ *Haloperidol*
Haloper-CT ▶ *Haloperidol*
Hemodorm ▶ *Diphenhydramin*
Hetlioz ▶ *Tasimelteon*
Hevert-Dorm ▶ *Diphenhydramin*
Hoggar Night ▶ *Doxylamin*

Hyperforat ▶ *Hypericum-Extrakt*
 Hypnorex retard ▶ Lithiumsalze

I

Idilico (A) ▶ *Sildenafil*
 Imap ▶ *Fluspirilen*
 Imeson ▶ *Nitrazepam*
 Imovane (CH) ▶ *Zopiclon*
 Impromen ▶ *Bromperidol*
 Insidon ▶ *Opipramol*
 Intuniv ▶ *Guanfacin*
 Invega* ▶ *Paliperidon*
 Ixel (A) ▶ *Milnacipran*

J

Jarsin ▶ *Hypericum-Extrakt*
 Jatrosom* ▶ *Tranlycypromin*
 Jo-Sabona forte ▶ *Hypericum-Extrakt*

K

Kalma ▶ *Tryptophan*
 Kinecteen ▶ *Methylphenidat*
 Kira ▶ *Hypericum-Extrakt*

L

Laif ▶ *Hypericum-Extrakt*
 Lamictal ▶ *Lamotrigin*
 Lamotribene (A) ▶ *Lamotrigin*

Lanolept (A) ▶ *Clozapin*
 Lasea* ▶ *Lavendelöl*
 Latuda ▶ *Lurasidon*
 Leganto ▶ *Rotigotin*
 Lendormin ▶ *Brotizolam*
 Leponex ▶ *Clozapin*
 Levitra* ▶ *Vardenafil*
 Levium ▶ *Levomepromazin*
 Levobens (A) ▶ *Levodopa/Benserazid*
 Lexostad ▶ *Bromazepam*
 Lexotanil ▶ *Bromazepam*
 Librax (CH) ▶ *Chlordiazepoxid*
 Librium ▶ *Chlordiazepoxid*
 Librocol (CH) ▶ *Chlordiazepoxid*
 Licosil (A) ▶ *Sildenafil*
 Limbitrol (A, CH) ▶ *Amitriptylin*,
 ▶ *Chlordiazepoxid*
 Lithiofor ▶ Lithiumsalze
 Lithium Apogepha ▶ Lithiumsalze
 Lithium-Aspartat ▶ Lithiumsalze
 Lorasifar (CH) ▶ *Lorazepam*
 Loretam ▶ *Lormetazepam*
 L-Polamidon ▶ *Levomethadon*
 Ludiomil ▶ *Maprotilin*
 Lyogen ▶ *Fluphenazin*
 Lyrica ▶ *Pregabalin*

M

Mareen ▶ *Doxepin*
 Margal (A) ▶ *Galantamin*
 Marixino (A) ▶ *Memantin*
 Medikinet ▶ *Methylphenidat*

Melleril ▶ *Thioridazin*
Melneurin ▶ *Melperon*
Memolan (A) ▶ *Memantin*
Merlit (A) ▶ *Lorazepam*
Methaddict ▶ *Methadon*
Methaliq ▶ *Methadon*
MILNANEurax* ▶ *Milnacipran*
Mirta TAD ▶ *Mirtazapin*
Mirtabene (A) ▶ *Mirtazapin*
Mirtagamma ▶ *Mirtazapin*
MirtaLich ▶ *Mirtazapin*
Mirtaron (A) ▶ *Mirtazapin*
Mirtazelon ▶ *Mirtazapin*
Mirtel (A) ▶ *Mirtazapin*
Moclo A (CH) ▶ *Moclobemid*
Moclobeta ▶ *Moclobemid*
Moclodura ▶ *Moclobemid*
Mogadan ▶ *Nitrazepam*
Mono Demetrin ▶ *Prazepam*
Moradorm ▶ *Diphenhydramin*
Mutan (A) ▶ *Fluoxetin*
Mysimba* ▶ *Bupropion/*
Naltrexon

N

Nemdatine (A) ▶ *Memantin*
Nemexin ▶ *Naltrexon*
nervo OPT N ▶ *Diphenhydramin*
Neupro ▶ *Rotigotin*
Neurocil ▶ *Levomepromazin*
Neurolepsin (A) ▶ *Lithiumsalze*
Neuroplant ▶ *Hypericum-*
Extrakt
Neurotop (A) ▶ *Carbamazepin*
Nicorette ▶ *Nikotin*
Nicotinell ▶ *Nikotin*

nikrofenon ▶ *Nikotin*
Nimotop ▶ *Nimodipin*
Nimvastid ▶ *Rivastigmin*
NiQuitin ▶ *Nikotin*
Noctamid ▶ *Lormetazepam*
Nootrop ▶ *Piracetam*
Normoc ▶ *Bromazepam*
Novanox ▶ *Nitrazepam*
Nozinan (A, CH) ▶ *Levome-*
promazin

O

Olanpax (CH) ▶ *Olanzapin*
Olanza (A) ▶ *Olanzapin*
Olazax (A) ▶ *Olanzapin*
Ophel ▶ *Opipramol*
Opmun ▶ *Opipramol*
Optidorm ▶ *Zopiclon*
Orap ▶ *Pimozid*
Orfiril ▶ *Valproat*
Oxa-CT ▶ *Oxazepam*

P

Paceum (CH) ▶ *Diazepam*
Paracefan ▶ *Clonidin*
Paraut (A) ▶ *Paroxetin*
Parocetan (A) ▶ *Paroxetin*
Paronex (CH) ▶ *Paroxetin*
Paroxat ▶ *Paroxetin*
Paroxedura ▶ *Paroxetin*
Permente (A) ▶ *Rivastigmin*
Phenergan (A, CH) ▶ *Prome-*
thazin
Planum ▶ *Temazepam*

Positivum (A) ▶ *Fluoxetin*
 Pram (A) ▶ *Citalopram*
 Pransam (A) ▶ *Escitalopram*
 Praxiten ▶ *Oxazepam*
 Priadel retard (CH) ▶ *Lithium-*
 salze
 Priligy ▶ *Dapoxetin*
 Prometax (A) ▶ *Rivastigmin*
 Proneurin 25 ▶ *Promethazin*
 Prothazin ▶ *Promethazin*
 Provigil ▶ *Modafinil*
 Psychopax (CH) ▶ *Diazepam*

Q

Quentiax ▶ *Quetiapin*
 Quilonum retard ▶ *Lithiumsalze*

R

Radepur 10 ▶ *Chlordiazepoxid*
 Reagila* ▶ *Cariprazin*
 Remergil SolTab ▶ *Mirtazapin*
 Remeron (A, CH) ▶ *Mirtazapin*
 Remestan ▶ *Temazepam*
 Reminyl ▶ *Galantamin*
 Restex* ▶ *Levodopa/Benserazid*
 Revatio (A, CH) ▶ *Sildenafil*
 Risocon ▶ *Risperidon*
 Risperdal ▶ *Risperidon*
 Ritalin ▶ *Methylphenidat*
 Rohypnol ▶ *Flunitrazepam*
 Rudotel ▶ *Medazepam*

S

Saroten ▶ *Amitriptylin*
 Schlafsterne Retorta
 ▶ *Doxylamin*
 SchlafTabs ratiopharm
 ▶ *Doxylamin*
 Sedazin (CH) ▶ *Lorazepam*
 Sediat ▶ *Diphenhydramin*
 Selincro* ▶ *Nalmefen*
 Senalepsi N (CH) ▶ *Doxylamin*
 Sequase (CH) ▶ *Quetiapin*
 Serdolect* ▶ *Sertindol*
 Seresta (CH) ▶ *Oxazepam*
 Seropram (A, CH) ▶ *Citalopram*
 Seroquel ▶ *Quetiapin*
 Serosyn (A) ▶ *Escitalopram*
 Seroxat ▶ *Paroxetin*
 Sertra TAD ▶ *Sertralin*
 Sertral Spirig (CH) ▶ *Sertralin*
 Sifrol ▶ *Pramipexol*
 Silchemo (A) ▶ *Sildenafil*
 Sildafil (CH) ▶ *Sildenafil*
 Sildegra ▶ *Sildenafil*
 Sinequan (CH) ▶ *Doxepin*
 Sodormwell ▶ *Diphenhydramin*
 Solatcit (A) ▶ *Escitalopram*
 Solian ▶ *Amisulprid*
 Solvex* ▶ *Reboxetin*
 Somnium (Kombination mit
 Diphenhydramin) (CH)
 ▶ *Lorazepam*
 Somnosam ▶ *Zopiclon*
 Sonata* ▶ *Zaleplon*
 Spedra* ▶ *Avanafil*
 Stablon (A) ▶ *Tianeptin*
 Stangyl ▶ *Trimipramin*
 Staurodorm Neu ▶ *Flurazepam*

Stesolid ▶ *Diazepam*
 Stiliden (A) ▶ *Paroxetin*
 Stilnox ▶ *Zolpidem*
 Strattera* ▶ *Atomoxetin*
 Suboxone* ▶ *Buprenorphin/Naloxon*
 Substitol* ▶ *Morphinsulfat*
 Subutex ▶ *Buprenorphin*
 Sycrest* ▶ *Asenapin*
 Syneudon ▶ *Amitriptylin*

T

Tafil ▶ *Alprazolam*
 Targin* ▶ *Oxycodon/Naloxon*
 Tavor ▶ *Lorazepam*
 Taxilan ▶ *Perazin*
 Tebonin ▶ *Ginkgo biloba*
 Tegretal ▶ *Carbamazepin*
 Tegretol (A, CH) ▶ *Carbamazepin*
 Temazep-CT ▶ *Temazepam*
 Temesta (A, CH) ▶ *Lorazepam*
 Thymanax (A) ▶ *Agomelatin*
 Tianeurax* ▶ *Tianeptin*
 Timonil ▶ *Carbamazepin*
 Tolid ▶ *Lorazepam*
 Tolvon (A, CH) ▶ *Mianserin*
 Topamax ▶ *Topiramat*
 Topilex (A) ▶ *Topiramat*
 Tranxilium* ▶ *Dikaliumclorazepat*
 Tresleen (A) ▶ *Sertralin*
 Trevicta* ▶ *Paliperidon*
 Trevilor retard ▶ *Venlafaxin*
 Trimant ▶ *Trimipramin*
 Trimineurin ▶ *Trimipramin*

Trisif ▶ *Trimipramin*
 Trittico (A, CH) ▶ *Trazodon*
 Truxal ▶ *Chlorprothixen*

V

Valdoxan* ▶ *Agomelatin*
 Valedonis ▶ *Sildenafil*
 Valhel ▶ *Valproat*
 Valium (A, CH) ▶ *Diazepam*
 Venaxibene (A) ▶ *Venlafaxin*
 Venla TEVA ▶ *Venlafaxin*
 Venlafab (A) ▶ *Venlafaxin*
 Venlagamma ▶ *Venlafaxin*
 Venla-Q ▶ *Venlafaxin*
 Venlax (CH) ▶ *Venlafaxin*
 Viagra ▶ *Sildenafil*
 Vigil ▶ *Modafinil*
 Vivanza (A, CH) ▶ *Vardenafil*
 Vivinox ▶ *Diphenhydramin*
 Vizarsin (A) ▶ *Sildenafil*

W

Wakix* ▶ *Pitolisant*
 Wellbutrin XR (A, CH)
 ▶ *Bupropion*

X

Xanax (CH) ▶ *Alprazolam*
 Xanor (A) ▶ *Alprazolam*
 Xenical ▶ *Orlistat*
 Xeplion* ▶ *Paliperidon*
 Xeristar (A) ▶ *Duloxetine*

Ximovan ► *Zopiclon*

Xyrem* ► *Natriumoxybat*

Y

Yasnal ► *Donepezil*

Yentreve ► *Duloxetin*

Yocon-Glenwood ► *Yohimbin*

Z

Zalasta ► *Olanzapin*

Zaredrop ► *Venlafaxin*

Zeldox* ► *Ziprasidon*

Zoloft ► *Sertralin*

Zopiclodura ► *Zopiclon*

Zyban ► *Bupropion*

Zypadhera ► *Olanzapin*

Zyprexa ► *Olanzapin*