

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nystatin Holsten Suspension
Suspension mit 100.000 I.E. Nystatin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Suspension enthält 100.000 I.E. Nystatin.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6. 1.

3. Darreichungsform

Suspension

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur topischen Behandlung von durch nystatinempfindliche Hefepilze (vor allem *Candida albicans* und andere *Candida*-Arten) hervorgerufenen Infektionen der Mundhöhle (Mundsoor), des Ösophagus und des Magen-Darm-Traktes (Darmsoor)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsrichtlinien

Säuglinge

Mundsoor:

4-6mal täglich 0,5-1 ml Suspension; die Maximaldosis beträgt somit 6 ml Suspension pro Tag.

Darmsoor:

4mal täglich 1-2 ml Suspension; die Maximaldosis beträgt somit 8 ml Suspension pro Tag.

Erwachsene und Kinder

Mundsoor:

4-6mal täglich 1 ml Suspension; die Maximaldosis beträgt somit 6 ml Suspension pro Tag.

Darmsoor:

4-6mal täglich 2 ml Suspension; die Maximaldosis beträgt somit 12 ml Suspension pro Tag.

0,5 ml Suspension = ca. 10 Tropfen
1,0 ml Suspension = ca. 20 Tropfen
Pipette: Suspension bis zum gewünschten Markierungsstrich (0,5 ml oder 1 ml) aufziehen.

Dosierpumpe: 1 Hub entspricht 0,5 ml; 2 Hübe entsprechen 1 ml.

Art und Dauer der Anwendung

Zur Anwendung in der Mundhöhle und zum Einnehmen

Mundsoor:

Die Suspension wird **nach** den Mahlzeiten in den Mund geträufelt und sollte möglichst lange im Mund bewegt werden, ehe sie geschluckt wird. Bei Mundsoor soll die Behandlung 2-3 Tage über das Verschwinden der sichtbaren Symptome hinaus fortgesetzt werden.

Darmsoor:

Die Suspension wird **vor** den Mahlzeiten gegeben.

Bei Darmsoor beträgt die übliche Behandlungsdauer 2 Wochen. Die Suspension soll jedoch noch mindestens 2 Tage über das Abklingen der Symptome hinaus angewendet werden.

Die Flasche ist vor Gebrauch kräftig zu schütteln.

4.3 Gegenanzeigen

Nystatin Holsten Suspension darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Nystatin bzw. einen verwandten Wirkstoff (Amphotericin B, Natamycin), Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der hohen Osmolarität von Nystatin wird von einer Anwendung bei sehr untergewichtigen und unreifen Frühgeborenen abgeraten. Zur Behandlung von Systemmykosen sind orale Nystatin-Zubereitungen nicht geeignet.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Nystatin Holsten Suspension nicht einnehmen.

1 ml Suspension enthält weniger als 0,05 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Hinweis bei Dauergebrauch (zwei Wochen und länger)

Nystatin Holsten Suspension kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nystatin Holsten Suspension wirkt synergistisch bzw. additiv in Kombination mit 5-Flucytosin, Tetracyclin und anderen Präparaten gegen *Candida albicans*.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Nystatin Holsten Suspension auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf embryo- oder fetotoxische Wirkungen schließen (siehe 5.3). Nystatin wird aufgrund seiner

Molekülgröße in therapeutischer Dosierung bei oraler Gabe, über die intakte Haut oder über die Schleimhäute kaum resorbiert. Nystatin passiert die Plazenta nicht, und ein Übertritt in die Muttermilch ist ebenfalls nicht zu erwarten.

Nystatin Holsten Suspension kann während der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden.

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

Keine bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)

Häufig (≥1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

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

In seltenen Fällen bei überempfindlichen Patienten vorübergehend Störungen im Magen- und Darmbereich. In Einzelfällen wurden nach oraler Nystatingabe schwere allergische Reaktionen (Stevens-Johnson Syndrom) beobachtet.

In sehr seltenen Fällen weitergehende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber dem Wirkstoff Nystatin bzw. einem verwandten Wirkstoff (Amphotericin B, Natamycin), Alkylhydroxybenzoaten oder einem der anderen Inhaltsstoffe. In schweren Fällen ist das Präparat abzusetzen. Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Gastrointestinale Störungen, wie Brechreiz, Erbrechen und Durchfälle. Es können auch allergische Reaktio-

nen bei der Anwendung der Suspension auftreten. Eine Überdosierung ist praktisch ausgeschlossen.

Therapie bei Überdosierung

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeit soll das Präparat abgesetzt und eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

Therapie von Intoxikationen: Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

In Fällen von akuter Überdosierung muss eine symptomatische Behandlung erfolgen.

Erkenntnisse über die hämo- bzw. Peritonealdialysierbarkeit von Nystatin liegen nicht vor.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antinfektiva

ATC-Code:

A01AB33

(Stomatologika - Antinfektiva orale Lokalbehandlung)

A07AA02

(Intestinale Antinfektiva)

Nystatin gehört zu der Gruppe der Polyen-Antibiotika vom fungiziden Wirkungstyp. Diese sind wegen ihres ungesättigten Charakters licht- und oxidationsempfindlich. Der allen Polyenen gemeinsame Wirkungsmechanismus bietet interessante Aspekte. Die Zytoplasmamembran der Hefepilze enthält im Gegensatz zu der der Bakterien Sterole. Diese bilden mit den Polyenen Komplexe, was zu Störungen der Zellpermeabilität führt. Mit diesem Angriffspunkt kann ihre selektive Wirkung auf Pilze bzw. ihre Unwirksamkeit bei Bakterien erklärt werden.

Durch Untersuchungen an künstlichen Membranen hat man genaue Vorstellungen über den Reaktionsmechanismus zwischen den Polyenen und Sterolen entwickelt. Danach sind auf der Antibiotikaseite ein intakter Ring, das System konjugierter Doppelbindungen sowie die ringständigen Hydroxygruppen für eine Wirkung erforderlich. Die Sterole in der Membran müssen ein planares Ringsystem, eine 3- β -Hydroxygruppe sowie eine hydrophobe Seitenkette an C₁₇ aufweisen. Das unsymmetrisch gebaute Polyenmolekül tritt sowohl mit seinen hydrophoben als auch seinen hydrophilen Anteilen in Wechselwirkung zu dem Sterol. Dadurch werden dessen Bindungen zu den Phospholipiden gelockert, was eine Umorientierung in der Membran zur Folge hat. 5-10 der binären Komplexe ordnen sich ringförmig und bilden eine Pore in der Membran. Durch die-

se treten zytoplasmatische Bestandteile aus der Zelle aus.

Nystatin-Wirkungsspektrum:

Breit, alle menschenpathogenen Pilzarten umfassend

Nystatin-Wirkungstyp:

fungizid (in vivo fungistatisch). Nystatin ist in vitro gut wirksam bei allen Candida-Arten, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis und brasiliensis, Coccidioides immitis und Histoplasma capsulatum, bei höheren Hemmwerten auch bei Trichophyton-Arten, Epidermophyton floccosum, Mikrosporen-Arten, Geotrichum und den meisten Aspergillus-Arten (speziell A. fumigatus). Das in-vivo-Wirkungsspektrum umfasst jedoch nur Infektionen der Haut und der Schleimhäute durch Candida-Arten und Torulopsis glabrata. Als resistent zu betrachten sind Aktinomyzeten, Bakterien und Viren. Eine Primärresistenz sowie eine sekundäre Resistenzentwicklung während der Nystatin-Therapie sind sehr selten. Die wenigen bekannten Nystatin-resistenten Varianten zeigen eine komplette Parallelresistenz zu Amphotericin B, sind jedoch nur partiell Pimaricin-resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Keine nennenswerte Resorption nach oraler Gabe. Nystatin wird bei topischer Anwendung praktisch nicht durch die Haut oder Schleimhaut resorbiert. Eine systemische Wirkung ist deshalb nach topischer, lokaler und oraler Applikation nicht zu erwarten. Nach oraler Gabe wird Nystatin nahezu vollständig mit dem Faeces ausgeschieden. Erst bei oraler Verabreichung von mehr als 6 g/Tag können im Serum gesunder Erwachsener kurzfristig Konzentrationen erreicht werden, die einen minimalen fungistatischen Effekt haben. Angaben über Verteilung, Metabolisierung und Plazentagängigkeit liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Nystatin am Tier ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Nystatin wurden nicht durchgeführt. Verwertbare Untersuchungsbefunde zur Abschätzung des mutagenen Potentials von Nystatin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an trächtigen Ratten haben keine Hinweise auf embryo-

oder fetotoxische Schäden von Nystatin ergeben.

Wegen toxischer Allgemeinreaktion kommt bei Nystatin eine parenterale Applikation nicht in Betracht. Bei parenteraler Applikation ist die Substanz toxisch, die LD₅₀ bei der weißen Maus liegt nach intraperitonealer Verabreichung bei 20-26 mg/kg (60 000 - 78 000 E/kg).

Im Tierversuch führte parenterale Applikation zu fetotoxischen Effekten. Für den Menschen liegen keine entsprechenden Beobachtungen vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Glycerol 85 %, Sucrose, hochdisperses Siliciumdioxid, gereinigtes Wasser, Aromastoffe

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
- nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit Dosierpipette mit 24 ml Suspension (N1)
Flasche mit Dosierpumpe mit 48 ml Suspension (N2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Holsten Pharma GmbH
Im Bürgerstock 7
79241 Ihringen
Tel 07668/99130
Fax 07668/991366
E-Mail: info@holstenpharma.de

8. Zulassungsnummer

6910469.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

03.09.2004

10. Stand der Information

09/2014

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig