



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carbaflux® 200 mg Tabletten  
Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten  
Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten  
Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Carbamazepin  
1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten enthält 200 mg Carbamazepin.  
1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten enthält 300 mg Carbamazepin.  
1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten enthält 400 mg Carbamazepin.  
1 Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten enthält 600 mg Carbamazepin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Carbaflux® 200 mg Tabletten:  
Tablette  
Weiße, runde Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
Retardtablette  
Weiße, runde Retardtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.  
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
Retardtablette  
Weiße, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
Retardtablette  
Weiße, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe  
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- Epilepsien:  
Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle); Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle); Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal); gemischte Epilepsieformen.
- Trigeminus-Neuralgie.
- Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie.
- Schmerzhafte diabetische Neuropathie.
- Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, wie z. B. Trigeminus-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzattacken.
- Anfallsverhütung beim Alkoholkonsumsyndrom.

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard Retardtabletten zusätzlich:

- Zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, wenn die Therapie mit Lithium versagt hat bzw. wenn Patienten unter Lithium schnelle Phasenwechsel erleben, und wenn mit Lithium nicht behandelt werden darf.

Hinweis:

Bei Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten ist auf ausreichende Serumspiegel von Carbamazepin zu achten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Entscheidung zur Behandlung mit Carbamazepin sollten Patienten han-chinesischer oder thailändischer Abstammung auf die Genvariante HLA-B\*1502 hin untersucht werden, wenn dies irgendwie möglich ist. Dieses Allel ist ein starker Prädiktor für das Risiko des Auftretens des Stevens-Johnson-Syndroms bei einer Behandlung mit Carbamazepin (siehe Hinweise zu Gentests und Hautreaktionen in Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Carbaflux® wird einschleichend, in einer niedrigen Initialdosis, je nach Art und Schwere des Krankheitsbildes, individuell begonnen, danach wird die Dosis langsam bis zur am besten wirksamen Erhaltungsdosis erhöht.

Die Tagesdosis wird in der Regel in mehreren Einzelgaben, bei Retardtabletten in 1–2 Einzelgaben verabreicht.

Der allgemeine Tagesdosierungsbereich liegt zwischen 400–1200 mg Carbamazepin. Eine Gesamttagesdosis von 1600 mg Carbamazepin sollte in der Regel nicht überschritten werden, da in höherer Dosierung vermehrt Nebenwirkungen auftreten.

Die Festlegung der therapeutischen Dosis sollte, insbesondere bei Kombinations-therapie, über die Bestimmung der Plasmaspiegel und in Abhängigkeit von der Wirksamkeit erfolgen. Der therapeutische Carbamazepin-Spiegel liegt erfahrungsgemäß zwischen 4 und 12 µg/ml.

Im Einzelfall kann die erforderliche Dosis erheblich von der angegebenen Anfangs- und Erhaltungsdosis abweichen (z. B. wegen Beschleunigung des Metabolismus durch Enzyminduktion oder wegen Arzneimittelinteraktionen bei eventuell kombinierter Medikation).

Carbaflux® sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) angewendet werden. Die Behandlung ist von einem in der Epilepsiebehandlung erfahrenen Facharzt zu überwachen.

Bei Umstellung auf die Behandlung mit Carbaflux® ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen.

Folgendes allgemeines Dosierschema wird zur Behandlung von **epileptischen Anfallsleiden** empfohlen:

	Anfangsdosis täglich	Erhaltungsdosis täglich
<b>Erwachsene</b>	1-mal 200 mg oder als Retardtablette 200–300 mg abends.	3-mal 200–400 mg oder als Retardtablette morgens 200(300) – 600 mg abends (300)400–600 mg
<b>Kinder*</b>		
1–5 Jahre	1–2-mal 100 mg	1–2-mal 200 mg
6–10 Jahre	2-mal 100 mg oder als Retardtablette 150–200 mg abends	3-mal 200 mg oder als Retardtablette morgens 200 mg abends 200–400 mg
11–15 Jahre	2–3-mal 100 mg oder als Retardtablette 150–200 mg abends	3-mal 200–400 mg bzw. 3–5-mal 200 mg oder als Retardtablette morgens 200–400 mg abends 400–600 mg

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

\* Hinweise:

Bei Kindern unter 4 Jahren wird aufgrund klinischer Erfahrungen empfohlen, bevorzugt mit einer Tagesdosis von 20–60 mg zu beginnen. Bis zum Erreichen der therapeutisch notwendigen Dosis kann diese Tagesdosis um 20–60 mg Carbamazepin jeden zweiten Tag gesteigert werden. Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten werden.

Bei Kindern über 4 Jahren kann aufgrund klinischer Erfahrungen die Anfangsdosis 100 mg Carbamazepin pro Tag betragen. Diese Tagesdosis kann jeden zweiten Tag oder wöchentlich um bis zu 100 mg Carbamazepin pro Tag bis zur erforderlichen Dosis gesteigert werden. Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten werden.

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten:

\* Hinweise:

Für Kinder unter 6 Jahren stehen zur Initial- und Erhaltungsdosierung nicht-retardierte Darreichungsformen zur Verfügung (Suspension, Saft oder Tabletten).

Die Verabreichung von Retardtabletten kann wegen unzureichender Erkenntnis nicht empfohlen werden.

**Carbaflux® 200 mg Tabletten**  
**Carbaflux® 300 mg/400 mg/600 mg retard Retardtabletten**



**HENNIG**

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

**Epilepsien:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 1–2 Tabletten Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 4–6 Tabletten Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 800–1200 mg Carbamazepin) gesteigert.

Im Allgemeinen beträgt die Erhaltungsdosis für Kinder durchschnittlich 10–20 mg Carbamazepin/kg Körpergewicht/Tag.

Empfohlenes Dosierschema: siehe Seite 1.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 2–4 Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard (entsprechend 600–1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert. Im Allgemeinen beträgt die Erhaltungsdosis für Kinder durchschnittlich 10–20 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Empfohlenes Dosierschema: siehe Seite 1.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Im allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 2–3 Retardtabletten Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 800–1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert.

Im Allgemeinen beträgt die Erhaltungsdosis für Kinder durchschnittlich 10–20 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Empfohlenes Dosierschema: siehe Seite 1.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von ½ Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 1–2 Retardtabletten Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600–1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert.

Für die Anwendung bei Kindern ist diese Dosierungsstärke nicht geeignet.

Empfohlenes Dosierschema: siehe Seite 1.

**Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus Neuralgie:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 1–2 Tabletten Carbaflux 200 mg Tabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin), in 1–2 Gaben, bis zum Eintritt der Schmerzf়reiheit auf 2–4-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 2-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten

(entsprechend 400 mg Carbamazepin) täglich fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 2-mal täglich ½ Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Carbamazepin) ausreichend.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von ½–1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 150–300 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzf়reiheit auf durchschnittlich 1–3 Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin) – verteilt auf 2 Gaben – erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 1–1½ Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–450 mg Carbamazepin/Tag), verteilt auf 2 Gaben, fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von ½ Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten morgens oder abends (entsprechend 150 mg Carbamazepin/Tag) ausreichend.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzf়reiheit auf durchschnittlich 1–2-mal 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 1-mal 1 oder 2-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 400 mg Carbamazepin/Tag) fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 1-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200 mg/Tag Carbamazepin) morgens oder abends ausreichend.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 150–300 mg Carbamazepin (wofür niedriger dosierbare Darreichungsformen zur Verfügung stehen) bis zum Eintritt der Schmerzf়reiheit auf durchschnittlich ½–1½ Retardtabletten Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin) – verteilt auf 1–2 Gaben – erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von täglich 1-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300 mg Carbamazepin) fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist auf eine Darreichungsform mit niedrigerer Dosisstärke auszuweichen, da als Anfangsdosis 150 mg Carbamazepin morgens oder abends ausreichend sind.

**Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 3-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 3-mal täglich 2 Tabletten Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 2 Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens ½ Retardtablette, abends 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 1½ Retardtabletten Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 1 Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

**Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2–4-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 1–2-mal 1–1½ Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt ½–1½ Retardtabletten Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin) in 1–2 Einzelgaben.

**Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 3-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 3-mal täglich 2 Tabletten Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.



**Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 2 Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

**Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens ½ Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten, abends 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 1½ Retardtabletten Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

**Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 1 Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

Die Kombination von Carbaflux® mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfohlen. Entsprechend den klinischen Erfordernissen kann Carbaflux® jedoch mit anderen in der Alkoholentzugsbehandlung eingesetzten Substanzen bei Bedarf kombiniert werden.

Es sind regelmäßige Kontrollen des Carbamazepin-Spiegels vorzunehmen. Wegen der zentralnervösen und vegetativen Nebenwirkungen (siehe zu Entzugerscheinungen unter „Nebenwirkungen“) wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

**Prophylaxe manisch-depressiver Phasen:**

**Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:**

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 2-mal 1–1½ Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600–900 mg Carbamazepin) täglich erhöht werden.

**Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:**

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 2mal täglich 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 800 mg Carbamazepin) erhöht werden.

**Hinweis:**

Bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei Leber- und Nierenleiden sowie bei älteren Patienten ist eine niedrigere Dosierung angezeigt.

Art und Dauer der Anwendung

Sowohl die Tabletten als auch die Retardtabletten sind teilbar und werden während oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

In manchen Fällen hat sich die Verteilung der Tagesdosis auf 4–5 Einzelgaben als besonders wirkungsvoll erwiesen. In diesen Fällen sind nicht-retardierte Darreichungsformen von Carbamazepin retardierten Darreichungsformen vorzuziehen.

Die Anwendungsdauer richtet sich nach der jeweiligen Indikation und der individuellen Reaktion des Patienten. In jedem Fall darf das Arzneimittel durch den Patienten nicht eigenmächtig abgesetzt werden.

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

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen; Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

Bei der Neuralgie-Behandlung hat es sich bewährt, die Therapie mit einer für die Schmerzfähigkeit gerade noch ausreichenden Erhaltungsdosis über einige Wochen durchzuführen. Durch vorsichtige Dosisreduktion sollte festgestellt werden, ob es inzwischen zu einer Spontanremission gekommen ist.

Beim Wiederauftreten von Schmerzattacken ist mit der ursprünglichen Erhaltungsdosis weiterzubehandeln.

Für die Behandlungsdauer der Schmerz-zustände bei diabetischer Neuropathie und der nichtepileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose gilt das gleiche.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkoholentzugs-syndrombehandlung sollte die Therapie mit Carbaflux® unter ausschleichender Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

**4.3 Gegenanzeigen**

Carbaflux® darf nicht angewendet bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorliegen einer Knochenmarksschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte,
- atrioventrikulären Block,
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder trizyklische Antidepressiva oder gegen andere Bestandteile des Arzneimittels (siehe „Liste der sonstigen Bestandteile“),
- akuter intermittierender Porphyr,

- gleichzeitiger Behandlung mit einem Monoaminoxidase-Hemmer,
- gleichzeitiger Behandlung mit Voriconazol, da es zum Therapieversagen dieses Medikamentes kommen kann.

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

**Hautreaktionen:**

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Carbamazepin berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Carbamazepin beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Carbamazepin darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Carbamazepin behandelt werden.

Schwere und in einigen Fällen tödliche Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), treten bei schätzungsweise 1–6 von 10.000 neuen Anwendern in Ländern mit hauptsächlich kaukasischer Bevölkerung auf, aber in einigen asiatischen Ländern liegt das Risiko den Schätzungen nach etwa 10-mal höher.

Es liegen vermehrt Hinweise darauf vor, dass verschiedene HLA-Allele bei der Prädisposition von Patienten für immunvermittelte unerwünschte Reaktionen eine Rolle spielen (siehe Abschnitt 4.2).

**Allel HLA-A\*3101 – Personen europäischer und japanischer Abstammung**

Es liegen Daten vor, die darauf hinweisen, dass das Allel HLA-A\*3101 bei Personen mit europäischer Abstammung sowie bei Japanern mit einem erhöhten Risiko von Carbamazepin-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Haut assoziiert ist, z. B. SJS, TEN, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwerer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittelexanthem (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit des HLA-A\*3101-Allels zeigt starke Variationen zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Das Allel HLA-A\*3101 hat eine Prävalenz von 2 % bis 5 % in der europäischen Bevölkerung und von etwa 10 % bei der japanischen Bevölkerung.

Das Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 kann das Risiko Carbamazepin-induzierter Hautreaktionen (in den meisten Fällen von gerin-





gerem Schweregrad) von 5,0% bei der Allgemeinbevölkerung auf 26,0% bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0% auf 3,8% senken kann. Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Untersuchung auf das Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin vor. Ist bei Patienten europäischer oder japanischer Herkunft bekannt, dass sie das Allel HLA-A\*3101 tragen, kann die Anwendung von Carbamazepin in Erwägung gezogen werden, wenn der voraussichtliche Nutzen größer ist als das Risiko.

**Allel HLA-B\*1502 bei Han-Chinesen, Thailändern und anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen**

Es wurde nachgewiesen, dass das Vorhandensein des Allels HLA-B\*1502 bei Personen, die von Han Chinesen oder Thailändern abstammen, stark mit dem Risiko des Auftretens schwerer Hautreaktionen, und zwar des Stevens-Johnson-Syndroms, verbunden ist. Die Prävalenz von Trägern des HLA-B\*1502-Allels beträgt bei Han-Chinesen und Thailändern etwa 10 %. Diese Personen sollten vor Beginn der Therapie mit Carbamazepin genetisch auf dieses Allel hin untersucht werden, wenn dies irgendwie möglich ist (siehe Abschnitt 4.2). Wenn der Test positiv ausfällt, sollte die Behandlung mit Carbamazepin nicht begonnen werden, es sei denn, es steht keine Behandlungsalternative zur Verfügung. Getestete Personen, bei denen kein HLAB\*1502 gefunden wurde, haben ein geringes Risiko für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms; dennoch können diese Reaktionen selten auftreten.

Einige Daten weisen bei anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen auf ein erhöhtes Risiko von schweren Carbamazepin-assoziierten TEN-/SJS-Fällen hin. Aufgrund der Prävalenz dieses Allels bei anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann erwogen werden, Patienten aus genetisch besonders gefährdeten Bevölkerungsgruppen auf das Vorhandensein des Allels HLA-B\*1502 zu testen.

Die Prävalenz des Allels HLA-B\*1502 ist zu vernachlässigen bei Personen europäischer Abstammung, in getesteten afrikanischen und lateinamerikanischen Bevölkerungsgruppen sowie bei Japanern und Koreanern (< 1 %).

Da Carbamazepin Absenzen hervorrufen bzw. bereits bestehende verstärken kann, sollte Carbaflux® bei Patienten, die unter diesen Anfallsformen leiden, nicht angewendet werden.

Carbaflux® darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- früheren oder bestehenden hämatologischen Erkrankungen, hämatologischen Reaktionen auf andere Arzneimittel in der Vorgeschichte,
- gestörtem Natrium-Stoffwechsel,
- schweren Herz-, Leber- und Nierenfunktionsstörungen (siehe Nebenwirkungen und Dosierung),

- bei Patienten mit myotoner Dystrophie, da bei dieser Patientengruppe häufig cardiale Überleitungsstörungen auftreten.

**Warnhinweise und sonstige Hinweise:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Bei Kindern unter 6 Jahren darf die Anwendung von Carbamazepin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten:

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten sind wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes und fehlender Erfahrung mit Retardtabletten für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet.

Beim Auftreten von Fieber, Halsschmerzen, allergischen Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Lymphknotenschwellungen und/oder grippeähnlichen Krankheitsbeschwerden unter der Behandlung mit Carbaflux® sollte der Patient sofort den Arzt aufsuchen und das Blutbild bestimmt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen ist Carbaflux® sofort abzusetzen.

Der Patient ist anzuweisen, beim Auftreten von Symptomen einer Leberentzündung wie Schläppigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut, Vergrößerung der Leber umgehend den Arzt aufzusuchen.

Bei Auftreten bestimmter Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenien und Thrombozytopenien) kann das Absetzen von Carbaflux® erforderlich sein; dies ist immer der Fall, wenn gleichzeitig Beschwerden wie allergische Symptome, Fieber, Halsschmerzen oder Hautblutungen auftreten.

Aufgrund der oben genannten möglichen Nebenwirkungen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen sind, insbesondere bei Langzeittherapie, regelmäßig Blutbild, Nieren- und Leberfunktion und der Carbamazepin-Spiegel sowie bei Kombinationstherapie die Plasmakonzentrationen der anderen Antiepileptika zu kontrollieren, ggf. sind die Tagesdosen zu reduzieren.

Es empfiehlt sich, Blutbild und Leberwerte zunächst vor der Behandlung mit Carbaflux®, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Nach 6-monatiger Behandlung reichen teilweise 2–4malige Kontrollen im Jahr aus.

Bei Patienten mit Glaukom (grüner Star) soll der Augeninnendruck regelmäßig gemessen werden.

Wird eine Umstellung der Therapie bei Patienten mit Epilepsie, die mit Carbaflux® behandelt werden, erforderlich, darf die Umstellung nicht plötzlich erfolgen, sondern es muss ausschleichend auf die Behandlung mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden.

Warnhinweis: Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom darf Carbaflux® nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

Zu beachten ist, dass die auftretenden Nebenwirkungen von Carbamazepin bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms den Entzugserscheinungen ähnlich sein

bzw. mit ihnen verwechselt werden können.

Wenn Carbaflux® zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen bei unzureichender Wirksamkeit von Lithium alleine in Ausnahmefällen zusammen mit Lithium gegeben werden soll, ist zur Vermeidung von unerwünschten Wechselwirkungen (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen“) darauf zu achten, dass eine bestimmte Plasmakonzentration von Carbamazepin nicht überschritten wird (8 µg/ml), der Lithiumspiegel in einem niedrigen therapeutischen Bereich gehalten wird (0,3 bis 0,8 mval/L) und eine Behandlung mit Neuroleptika länger als 8 Wochen zurückliegt und auch nicht gleichzeitig erfolgt.

Aufgrund der Möglichkeit einer Photosensibilisierung sollten sich die Patienten während der Behandlung mit Carbamazepin vor starker Sonnenbestrahlung schützen.

1. Kurzfristige Kontrollen (innerhalb 1 Woche) erforderlich bei:

- Fieber, Infekt,
- Hautausschlag,
- allgemeinem Schwächegefühl,
- Halsentzündung, Mundulzera,
- rascher Ausbildung blauer Flecken,
- Anstieg der Transaminasen,
- Abfall der Leukozyten unter 3000/mm<sup>3</sup> bzw. der Granulozyten unter 1500/mm<sup>3</sup>,
- Abfall der Thrombozyten unter 125 000/mm<sup>3</sup>,
- Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % = 20000/mm<sup>3</sup>,
- Anstieg des Serumeisens über 150 µg %.

2. Absetzen von Carbamazepin erforderlich bei

- petechialen oder Purpura-Blutungen,
- Abfall der Erythrozyten unter 4 Mio/mm<sup>3</sup>,
- Abfall des Hämatokrits unter 32 %,
- Abfall des Hämoglobins unter 11 g %,
- Abfall der Leukozyten unter 2000/mm<sup>3</sup> bzw. der Granulozyten unter 1000/mm<sup>3</sup> bzw. der Thrombozyten unter 80000/mm<sup>3</sup>,
- bzw. bei symptomatischen Blutbildungsstörungen.

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurde, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Carbamazepin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe



einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidge-  
danken oder suizidales Verhalten auftreten.

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

Mindestens zwei Wochen vor Beginn einer  
Behandlung mit Carbaflux® muss eine Be-  
handlung mit MAO-Hemmern beendet  
worden sein.

##### Beeinflussung der Plasmakonzentration anderer Arzneimittel durch Carbamazepin:

Carbamazepin induziert das Cytochrom-  
P-450-System (überwiegend das Isoenzym  
CYP3A4), so dass die Plasmakonzentration  
von Substanzen, die über das Cytochrom-  
P-450-System abgebaut werden, verringert  
werden können und deren Dosis ggf. den  
klinischen Erfordernissen anzupassen ist.

Dies gilt beispielsweise für:

andere Antikonvulsiva (Clonazepam, Etho-  
suximid, Felbamat, Primidon, Lamotrigin,  
Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure),

Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam),

typische Neuroleptika (Haloperidol, Brom-  
peridol) und atypische Neuroleptika (Cloz-  
apin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin),

trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin,  
Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin),

Tetrazykline (z. B. Doxycyclin),

Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Voricon-  
azol, Itraconazol, so dass es zum Therapie-  
versagen der Antimykotika kommen kann),

Praziquantel, Caspofungin, Indinavir,

Fentanyl, Midazolam, Phenazon, Methyl-  
phenidat, Methadon, Theophyllin, Chinidin,  
Digoxin, Propranolol, Felodipin, Flunarizin,

Kortikosteroide (z. B. Prednisolon, Dexam-  
ethason), Ciclosporin, Tacrolimus,

blutgerinnungshemmende Mittel (wie Warfa-  
rin, Phenprocoumon, Dicoumarol),

hormonale Kontrazeptiva.

Bei Einnahme der „Pille“ können, zusätzlich  
zur Wirkungsabschwächung der hormonalen  
Kontrazeptiva, plötzliche Zwischenblutun-  
gen auftreten. Deshalb sollte das orale  
Kontrazeptivum mehr als 50 µg Ethinyl-  
estradiol enthalten oder es sollten andere,  
nicht hormonale Verhütungsmethoden emp-  
fohlen werden.

Die Plasmakonzentration von Phenytoin  
kann durch Carbamazepin sowohl erhöht  
als auch vermindert werden, wodurch in  
Ausnahmefällen Verwirrheitszustände bis  
hin zum Koma auftreten können.

Carbamazepin kann den Plasmaspiegel  
von Bupropion senken und den des Meta-  
boliten Hydroxibupropion erhöhen und so-  
mit die klinische Wirksamkeit und Sicher-  
heit von Bupropion verringern.

Carbamazepin kann den Plasmaspiegel  
von Trazodon senken, scheint jedoch den  
antidepressiven Effekt von Trazodon zu  
verstärken.

Carbamazepin kann möglicherweise die  
Metabolisierung von Zolpidem beschleunigen.

##### Verminderte Plasmakonzentration von Car- bamazepin:

Carbamazepin wird durch das Cytochrom-  
P-450-System (überwiegend durch das  
Isoenzym CYP3A4) metabolisiert. Die Car-  
bamazepin-Plasmakonzentration kann daher  
durch Induktoren des Cytochrom-P-450-  
Systems vermindert werden, z. B. durch:

Andere Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phe-  
nytoin, Primidon, Valproinsäure), Theophyl-  
lin, Rifampicin, Doxorubicin, Cisplatin, Jo-  
hanniskraut (Hypericum perforatum). Ande-  
rerseits können die Plasmaspiegel des  
pharmakologisch wirksamen Metaboliten  
Carbamazepin-10,11-Epoxid durch Valproin-  
säure, sowie Primidon erhöht werden.

Durch gleichzeitige Gabe von Felbamat  
kann der Plasmaspiegel von Carbamazepin  
vermindert und der von Carbamazepin-10,  
11-epoxid erhöht werden, gleichzeitig kann  
der Felbamat-Spiegel gesenkt werden.

Aufgrund der wechselseitigen Beeinflussung,  
insbesondere bei gleichzeitiger Verabrei-  
chung mehrerer Antiepileptika, empfiehlt es  
sich, die Plasmaspiegel zu kontrollieren  
und die Dosierung von Carbamazepin ggf.  
anzupassen.

##### Erhöhte Plasmakonzentration von Carbam- azepin:

Carbamazepin wird durch das Cytochrom-  
P-450-System (überwiegend durch das Iso-  
enzym CYP3A4) metabolisiert. Die Carbam-  
azepin-Plasmakonzentration kann daher  
durch Inhibitoren des Cytochrom-P-450-  
Systems erhöht werden, z. B. durch:

Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Tro-  
leandomycin, Josamycin, Clarithromycin),  
Isoniazid, Calcium-Antagonisten (z. B. Vera-  
pamil, Diltiazem), Acetazolamid, Dextroprop-  
oxyphen/Propoxyphen, Viloxazin, Danazol,  
Ritonavir, Antimykotika vom Azol-Typ (wie  
z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol),  
Nicotinamid (in hoher Dosierung bei Er-  
wachsenen), Fluoxetin, Nefazodon, Terfe-  
nadin, Loratadin, Cimetidin möglicherweise  
auch Desipramin und Fluvoxamin.

Erhöhte Plasmaspiegel von Carbamazepin  
(und/oder Carbamazepin 10,11-epoxid)  
können zu den unter Nebenwirkungen ge-  
nannten Symptomen (z. B. Schwindel, Mü-  
digkeit, Gangunsicherheit, Doppeltsehen)  
führen. Daher sollte die Carbamazepin-  
Plasmakonzentration bei Auftreten solcher  
Symptome überprüft und die Dosis nötigen-  
falls verringert werden.

##### Andere Wechselwirkungen:

Die gleichzeitige Anwendung von Carba-  
flux® und Neuroleptika oder Metoclopramid  
kann das Auftreten neurologischer Neben-  
wirkungen begünstigen. Bei Patienten, die  
mit Neuroleptika behandelt werden, ist da-  
rauf zu achten, dass Carbaflux® den Plas-  
maspiegel dieser Arzneimittel reduzieren und  
dadurch eine Verschlechterung des Krank-  
heitsbildes verursachen können. Eine Dosis-  
anpassung des jeweiligen Neuroleptikums  
kann erforderlich sein.

Es wird darauf hingewiesen, dass insbe-  
sondere die gleichzeitige Anwendung von  
Lithium und Carbamazepin die neurotoxi-  
sche Wirkung beider Wirkstoffe verstärken  
kann. Daher ist eine sorgfältige Überwa-

chung der Blutspiegel von beiden notwen-  
dig. Eine vorherige Behandlung mit Neuro-  
leptika soll länger als 8 Wochen zurücklie-  
gen und auch nicht gleichzeitig erfolgen.  
Auf folgende Anzeichen neurotoxischer  
Symptome ist zu achten: unsicherer Gang,  
Ataxie, horizontaler Nystagmus, gesteigerte  
Muskeleigenreflexe, Muskelzucken (Muskel-  
faszikulationen).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf,  
dass die zusätzliche Einnahme von Car-  
bamazepin bei vorbestehender Neurolepti-  
katherapie das Risiko für das Auftreten eines  
malignen neuroleptischen Syndroms oder  
eines Steven-Johnson-Syndroms erhöht.

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann  
durch Carbaflux® erhöht werden.

Die kombinierte Gabe von Carbaflux® und  
einigen harntreibenden Mitteln (Hydrochlo-  
rothiazid, Furosemid) kann zu einer symp-  
tomatischen Hyponatriämie führen.

Die Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien,  
wie z. B. Pancuronium, kann durch Carba-  
flux® beeinträchtigt werden. Dadurch ist  
eine raschere Aufhebung der neuromusku-  
lären Blockade möglich. Patienten, die mit  
Muskelrelaxanzien behandelt werden, soll-  
ten diesbezüglich überwacht und die Dosie-  
rung dieser Arzneimittel ggf. erhöht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin  
(Wirkstoff zur Aknebehandlung) und Carba-  
flux® sollten die Carbamazepin-Plasma-  
spiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Carbaflux® mit  
Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von  
Paracetamol vermindern.

Carbamazepin scheint die Elimination von  
Schilddrüsenhormonen zu verstärken und  
den Bedarf an diesen bei Patienten mit  
Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen. Des-  
halb sind bei solchen Patienten, die eine  
Substitutionstherapie erhalten, zu Beginn  
und am Ende einer Therapie mit Carbaflux®  
die Schilddrüsenparameter zu bestimmen.  
Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung  
der Schilddrüsenhormonpräparate vorzu-  
nehmen. Insbesondere die gleichzeitige  
Behandlung mit Carbamazepin und ande-  
ren Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital)  
kann die Schilddrüsenfunktion verändern.

Die gleichzeitige Gabe von Antidepressiva  
vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahme-  
Hemmer (z. B. Fluoxetin) kann zu einem  
toxischen Serotonin-Syndrom führen.

Es wird empfohlen, Carbaflux® nicht in  
Kombination mit Nefazodon (depressions-  
lösendes Mittel) anzuwenden, da Carba-  
flux® zu einer deutlichen Reduktion der  
Nefazodonplasmaspiegels bis hin zum Wir-  
kungsverlust führen kann. Darüber hinaus  
wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefa-  
zodon und Carbaflux® der Carbamazepin-  
Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven  
Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-  
epoxid erniedrigt.

Durch gleichzeitige Einnahme von Carbam-  
azepin und Antiarrhythmica, cyclische Anti-  
depressiva oder Erythromycin erhöht sich  
das Risiko für kardiale Überleitungsstörun-  
gen.



Über eine Erhöhung der Carbamazepin-Bioverfügbarkeit und -Plasmaspiegel durch Genuss von Grapefruit-Saft wurde berichtet.

Carbamazepin kann, wie andere psychoaktive Stoffe, die Alkoholtoleranz der Patienten vermindern. Die Patienten sollten daher während der Behandlung keinen Alkohol trinken.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Carbamazepin darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten unbedingt auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden. Carbamazepin sollte bei gebärfähigen Frauen und besonders während der Schwangerschaft wenn möglich als Monotherapie angewendet werden, da sich das Risiko von Fehlbildungen bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika erhöht.

Wenn unter einer Carbamazepin-Behandlung eine Schwangerschaft eintritt oder wenn die Behandlung mit Carbamazepin in der Schwangerschaft erforderlich ist, muss die Notwendigkeit einer Anfallskontrolle sorgfältig gegen das mögliche Risiko dieser Therapie für das ungeborene Kind abgewogen werden. Während der für Fehlbildungen besonders anfälligen ersten drei Monate der Schwangerschaft und besonders zwischen dem 20. und 40. Tag nach der Befruchtung soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden, da Fehlbildungen wahrscheinlich durch hohe Plasmakonzentrationen hervorgerufen werden. Eine Kontrolle der Plasmaspiegel wird empfohlen. Sie sollten im unteren Bereich des therapeutischen Bereiches (3–7 µg/ml) liegen. In keinem Fall sollte die Behandlung ohne ärztlichen Rat abgebrochen werden, da es bei epileptischen Anfällen zur Schädigung des Kindes kommen kann.

Erfahrungen mit der Anwendung von Carbamazepin im ersten Trimester liegen für über 500 Schwangerschaften vor. Wie auch für andere Antikonvulsiva sind nach Carbamazepinexposition in utero verschiedene Fehlbildungen beschrieben worden. Es treten vermehrt Kombinationen von Anomalien (leichte kraniofaziale Dysmorphien, Fingernagelhypoplasien, Entwicklungsverzögerungen) auf. Aus epidemiologischen Studien ergibt sich ein auf 1 % erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spina bifida, das damit etwa 10fach höher ist als die Normalrate. Es ist bisher ungeklärt, in welchem Maß die Behandlung mit Carbamazepin für die Fehlbildungen verantwortlich ist, da auch ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder genetischen Faktoren nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und auf die Möglichkeit des pränatalen Screenings hingewiesen werden.

Folsäuremangel, hervorgerufen durch die enzyminduzierende Wirkung von Carbamazepin, kann ein zusätzlicher Faktor für die Entstehung von Fehlbildungen sein. Deshalb kann die Gabe von Folsäure vor und

während der Schwangerschaft sinnvoll sein. Zur Vermeidung von Blutgerinnungsstörungen wird auch die prophylaktische Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. post partum an das Neugeborene empfohlen.

In Zusammenhang mit der Einnahme von Carbaflux® und anderen Antiepileptika wurde über einige wenige Fälle von Krämpfen und/oder Atemdepression bei Neugeborenen berichtet, ebenso über einige Fälle von Erbrechen, Diarrhöe und/oder verminderter Nahrungsaufnahme. Dies könnten Anzeichen eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen sein.

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in geringen Mengen in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnisse von 0,24–0,69). Deshalb darf Carbaflux® in der Stillzeit eingenommen werden. Der gestillte Säugling sollte jedoch auf mögliche Substanzwirkungen hin beobachtet werden (verringerte Gewichtszunahme, Sedierung). Beim Auftreten solcher Substanzwirkungen sollte abgestellt werden.

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

Durch das Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, wie z.B. Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, zu Beginn der Behandlung oder in höheren Dosen und/oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifender Arzneimittel kann Carbaflux® auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen – unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens – soweit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt vermindert wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **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)

Die beobachteten Nebenwirkungen traten bei alleiniger Verabreichung von Carbamazepin (Monotherapie) seltener als bei gleichzeitiger Gabe anderer Antiepileptika (Kombinationstherapie) auf.

Ein Großteil der Nebenwirkungen kann dosisabhängig, insbesondere bei Behandlungsbeginn auftreten, und verschwindet meist nach 8–14 Tagen von selbst oder nach vorübergehender Dosisreduktion. Daher sollte Carbaflux® möglichst einschleichend dosiert werden.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig bis sehr häufig treten Blutbildveränderungen in Form von Leukozytose, Eosinophilie oder Leukopenie, Thrombozytopenie auf. Nach Literaturangaben tritt davon am häufigsten eine gutartige Leukopenie, in etwa 10 % der Fälle vorübergehend, in 2 % persistierend, auf. Eine gutartige Leukopenie tritt vor allem innerhalb der ersten vier Therapie Monate auf.

Sehr selten wurde über zum Teil lebensbedrohende Blutzellschäden wie Agranulozytose, aplastische Anämie, neben anderen Anämieformen (hämolytisch, megaloblastisch), Retikulozytose und über Lymphadenopathie und Milzvergrößerung berichtet.

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich wurde über Lupus erythematoses disseminatus berichtet.

#### Endokrine Erkrankungen:

Insbesondere bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antikonvulsiva können Schilddrüsenfunktionsparameter verändert sein.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig tritt eine Hyponatriämie auf, die gelegentlich zu Flüssigkeitsretention, Ödem, Gewichtszunahme und verminderter Plasmaosmolalität und selten zu Wasserintoxikation mit Erbrechen, Kopfschmerz, Verwirrung, Lethargie und anderen neurologischen Anomalien führt.

Carbamazepin kann den Serum-Calciumspiegel durch beschleunigten Metabolismus des 25-OH-Cholecalciferols senken. Dies führte vereinzelt zu einer Osteomalazie.

Erhöhte Cholesterinspiegel, einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyceride, können sehr selten auftreten, ebenso eine Erhöhung des freien Cortisols im Serum.

Carbamazepin kann den Folsäurespiegel im Serum senken, darüber hinaus gibt es Hinweise auf verminderte Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel und erhöhte Homocystein-Spiegel im Serum unter Carbamazepin.

In 2 Fällen wurde eine akute intermittierende Porphyrrie ausgelöst.

#### Psychiatrische Erkrankungen:

Im psychischen Bereich wurden sehr selten Stimmungsveränderungen wie depressive oder manische Verstimmungen, phobische Störungen, aggressives Verhalten, Denkerschwernis, Antriebsverarmung sowie Halluzinationen (akustisch und visuell) beobachtet.

Unter der Behandlung von Carbaflux® können latente Psychosen aktiviert werden.

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig können Somnolenz, Sedierung, Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie (ataktische und zerebellare Störungen), gelegentlich auch Kopfschmerzen, bei älteren Patienten Verwirrtheit und Unruhe (Agitation), auftreten.

Gelegentlich treten unwillkürliche Bewegungen, wie z.B. Asterixis oder Ticks, Störungen der Okulomotorik einhergehend mit Nystagmus und/oder Doppelbildern sowie Akkommodationsstörungen auf. Darüber hinaus können bei älteren und hirngeschä-





digten Patienten dyskinetische Störungen wie orofaziale Dyskinesien, Choreaathetose (unwillkürliche Bewegungen im Mund-Gesichtsbereich wie Grimassieren, verschraubte Bewegungen) auftreten. Sehr selten wurden Sprechstörungen, Missempfindungen, Muskelschwäche, Polyneuropathie, periphere Neuritis sowie Lähmungserscheinungen der Beine (Paresen) und Geschmacksstörungen berichtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass Carbamazepin zu einer Verschlechterung der Symptome einer Multiplen Sklerose führen kann.

Es wurden Fälle von aseptischer Meningitis unter Carbamazepintherapie berichtet.

Wie bei Einnahme anderer Medikamente gegen Anfallsleiden auch kann es unter Carbamazepin zu einer Anfallshäufung kommen; insbesondere Absencen (speziell von beiden Hirnhälften ausgehende Anfallsform) können verstärkt werden oder neu auftreten.

#### Augenerkrankungen:

Sehr selten treten Konjunktividen auf. Über Linsentrübung wurde berichtet. Bei zwei Patienten wurde in Zusammenhang mit einer Carbamazepin-Langzeittherapie über Retinotoxizität berichtet, die nach Absetzen des Carbamazepins rückläufig war.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Sehr selten wurden Tinnitus, Hyper- und Hypoakusis sowie Änderung der Wahrnehmung von Tonhöhen beobachtet.

#### Herzkrankungen:

Gelegentlich bis selten können Bradykardie und Herzrhythmusstörungen sowie Verschlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit auftreten, insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten Herzfunktionsstörungen. Gelegentlich tritt ein AV-Block, in Einzelfällen mit Synkopen sowie Hyper- oder Hypotonie auf. Besonders in hoher Dosierung kann Blutdruckabfall auftreten.

#### Gefäßkrankungen:

Vereinzelte bis gelegentlich wurde das Auftreten einer Vaskulitis beobachtet.

Darüber hinaus wurde über Thrombophlebitis und Thromboembolie berichtet.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Einzelfälle von Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge mit Fieber, Dyspnoe und Pneumonitis oder Pneumonie (Alveolitiden) und Lungenfibrose wurden in der Literatur beschrieben.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig treten Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Nausea und Vomitus, selten Diarrhöe oder Obstipation auf. Einzelfälle von Bauchschmerz sowie Schleimhautentzündungen im Mund-Rachenbereich (Stomatitis, Gingivitis, Glossitis) sind berichtet worden.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass Carbamazepin möglicherweise eine Pankreatitis verursachen kann.

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig finden sich Veränderungen von Leberfunktionswerten, selten Ikterus, vereinzelte

verschiedene Formen von Hepatitis (cholestatisch, hepatozellulär, granulomatös, gemischt).

Selten tritt insbesondere innerhalb der ersten Therapiemonate eine lebensbedrohliche akute Hepatitis mit Leberversagen auf allergischer Basis auf (s. a. „Überempfindlichkeitsreaktionen“).

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig bis sehr häufig wird über allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, wie z. B. Urtikaria oder Pruritus, sowie vereinzelte über exfoliative Dermatitis, Erythrodermie, Lyell-Syndrom, Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Steven-Johnson-Syndrom, Purpura berichtet. Alopezie, vermehrtes Schwitzen, Veränderung der Hautpigmentierung, Akne, Hirsutismus traten vereinzelte bis gelegentlich auf.

Es gibt zunehmend Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Genmarkern und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Haut wie SJS, TEN, DRESS, AGEP und makulopapulösem Ausschlag. Bei japanischen und europäischen Patienten wurde berichtet, dass eine Assoziation zwischen diesen Reaktionen und der Anwendung von Carbamazepin bei gleichzeitigem Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 besteht. Bei einem weiteren Marker, dem Allel HLA-B\*1502, konnte gezeigt werden, dass ein starker Zusammenhang mit dem Auftreten von SJS und TEN bei Han-Chinesen, Thailändern und einigen anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen besteht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4 für weitere Informationen).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr selten wurde über Arthralgien und Myalgien sowie Muskelkrämpfe berichtet. Nach Absetzen von Carbamazepin verschwanden diese Erscheinungen.

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Carbamazepin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Carbamazepin den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich treten Nierenfunktionsstörungen, die zum Teil auf den antidiuretischen Effekt von Carbamazepin zurückzuführen sind, wie z. B. Proteinurie, Hämaturie, Oligurie, sowie andere Symptome einer Nierenerkrankung, sehr selten bis hin zu interstitieller Nephritis oder Nierenversagen und andere Harnbeschwerden (Dysurie, Pollakisurie, Harnretention) auf.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr selten wird über Gynäkomastie oder Galaktorrhöe berichtet.

Weiterhin traten Einzelfälle sexueller Funktionsstörungen, wie z. B. Impotenz, verminderte Libido, verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermienogenese auf.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich sind verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz oder veränderte Leberfunktionswerte. Diese Erscheinungen können in verschiedenen Kombinationen auftreten und auch andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse und Herzmuskel und Dickdarm betreffen. Sehr selten wurden akute allergische Allgemeinreaktionen und aseptische Hirnhautentzündung mit Myoklonus und Eosinophilie, anaphylaktische Reaktionen und Angioödem beobachtet.

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer evtl. vorliegenden Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Carbamazepin-Intoxikationen treten meist bei sehr hohen Dosen (4–20 g) auf, wobei die Plasmaspiegel immer über 20 µg/ml liegen. Akzidentelle oder suizidale Einnahmen mit Plasmakonzentrationen von 38 µg/ml wurden überlebt.

In der Literatur wurde über Intoxikationen (nach Einnahme von Carbamazepin in suizidaler Absicht oder akzidenteller Einnahme) mit zum Teil letalem Ausgang berichtet.

#### a) Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Carbaflux® können die unter Nebenwirkungen genannten Symptome verstärkt in Erscheinung treten:

Schwindel, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Nausea, Vomitus, Unruhe, Verwirrtheit, unwillkürliche Bewegungen, Mydriasis, Nyctagmus, Flushing, Harnretention, Zyanose, Opisthotonus, Reflexanomalien (abgeschwächte oder gesteigerte Reflexe).

Zusätzlich können noch folgende Symptome auftreten:

Tremor, Erregung, tonisch-klonische Konvulsionen, sowie respiratorische und kardiovaskuläre Störungen mit meist hypotonen Blutdruckwerten (evtl. auch Hypertonus), Tachykardie und AV-Block, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Atem- und Herzstillstand.

EEG-Dysrhythmien und EKG-Veränderungen (Arrhythmien, Überleitungsstörungen)

**Carbaflux® 200 mg Tabletten**  
**Carbaflux® 300 mg/400 mg/600 mg retard Retardtabletten**



**HENNIG**

können vorkommen. In Einzelfällen wurden veränderte Laborparameter gemessen:

Leukozytose, Leukopenie, Neutropenie, Glykosurie, Azetonurie.

**b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

Ein spezifisches Antidot bei Intoxikation mit Carbamazepin gibt es bislang nicht.

Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch: möglichst schnelle Entfernung der Noxe (Auslösung von Erbrechen, Magenspülungen) sowie Verminderung der Resorption (Verabreichen von z.B. Aktivkohle oder eines Laxans).

Die Vitalfunktionen müssen unter klinischen Bedingungen gesichert werden: die Plasmakonzentration und Herzfunktion ist zu überprüfen, ggf. sind Korrekturen der Elektrolytverschiebungen notwendig.

Bei Krampfanfällen können geeignete Antikonvulsiva verabreicht werden. Der Einsatz von Barbituraten wird in der Literatur, wegen der Induzierung einer respiratorischen Depression, besonders bei Kindern, nicht empfohlen.

Forcierte Diurese sowie Hämo- und Peritonealdialyse sind wegen der hohen Proteinbindung von Carbamazepin wenig erfolgversprechend.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum

ATC Code: N03AF01

Carbamazepin ist ein Dibenzoazepin-Derivat. Pharmakologisch hat es Gemeinsamkeiten mit Phenytoin.

Der Wirkungsmechanismus ist bislang nicht geklärt. Ähnlich wie Phenytoin hemmt Carbamazepin die synaptische Übertragung und reduziert dadurch die Fortleitung von konvulsiven Entladungen. In höheren Konzentrationen verursacht Carbamazepin eine Herabsetzung der posttetanischen Potenzierung.

Die Schmerzlinderung bei der Trigeminus-Neuralgie kommt wahrscheinlich durch eine Hemmung der synaptischen Reizübertragung im spinalen Trigeminuskern zustande.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption, Plasmakonzentrationen:

Carbamazepin wird (abhängig von der Darreichungsform) nach oraler Verabreichung relativ langsam und fast vollständig resorbiert.

Die Resorptionshalbwertszeit liegt durchschnittlich bei 8,5 h und zeigt große intra- und interindividuelle Unterschiede auf (ca. 1,72 bis 12 Stunden).

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach einmaliger Gabe (je nach Darreichungsformen) bei Erwachsenen nach 4 bis 16 Stunden (ganz selten bis 35 h), bei Kindern etwa 4–6 h erreicht. Die Plasmaspiegel hängen nicht linear von der Dosis

ab und zeigen im höheren Dosisbereich einen flachen Kurvenverlauf.

Maximale Plasmakonzentrationen werden bei Verabreichung der Suspension schneller erreicht als bei Gabe von Tabletten oder Retardtabletten.

Die Plasmaspiegel sind nach Gabe von Retardtabletten niedriger als bei nicht-retardierten Tabletten.

Der steady-state wird nach 2 bis 8 Tagen erreicht. Es besteht keine enge Korrelation zwischen der Dosis von Carbamazepin und der Plasmakonzentration im steady-state. Im steady-state sind die Fluktuationen im Plasmaspiegel von Carbamazepin und seines Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid beim Dosierungsintervall von 8 bzw. 12 Stunden nur gering.

In Literaturberichten wird hinsichtlich therapeutischer und toxischer Plasmakonzentrationen darauf hingewiesen, dass die Anfallsfreiheit bei Plasmaspiegeln von 4 bis 12 µg/ml erzielt werden kann. Eine Überschreitung des Plasmaspiegels von 20 µg/ml führte zur Verschlechterung des Krankheitsbildes. Bei Plasmakonzentrationen von 5 bis 18 µg/ml wird eine Schmerzlinderung bei Trigeminusneuralgie erreicht. Die Schwellenkonzentrationen für das Auftreten von Nebenwirkungen liegt bei ca. 8 bis 9 µg/ml.

Plasmaproteinbindung, Verteilung:

Das Verteilungsvolumen beim Menschen wird mit Werten zwischen 0,8–1,9 l/kg angegeben.

Die Plasmaproteinbindung von Carbamazepin liegt zwischen 70 und 80 %. Der Anteil an ungebundenen Carbamazepin ist bei einer Konzentration bis 50 µg/ml konstant. Der pharmakologisch aktive Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid wird zu 48–53 % (etwa 0,74 l/kg) an das Plasmaprotein gebunden.

Mit pharmakokinetischen Interaktionen ist zu rechnen, siehe Abschnitt „Wechselwirkungen“.

Die Carbamazepin-Konzentration im Liquor beträgt 33 % der jeweiligen Plasmakonzentration.

Die Carbamazepin-Konzentration im Speichel entspricht der Konzentration freier Muttersubstanz und steht in guter Korrelation zum Plasmaspiegel (etwa 20–30 %). Sie lässt sich durch den Multiplikator 4 zur Plasmaspiegelschätzung im Rahmen der Therapie verwenden.

Carbamazepin durchdringt die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über (Konzentration etwa 58 % derjenigen im Plasma). Beim gestillten Säugling kann dies zu Konzentrationen im Plasma führen, die denen der Muttermilch entsprechen.

Metabolismus:

Carbamazepin wird in der Leber oxidiert, desaminiert, hydroxiliert und anschließend mit Glucuronsäure verestert.

Bislang wurden 7 Metabolite von Carbamazepin im Urin des Menschen identifiziert. Davon hat der pharmakologisch nicht aktive Metabolit trans-10,11-Dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepin den größten Mengen-

anteil. Der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid wird zu etwa 0,1 bis 2 % gefunden; er besitzt antikonvulsive Wirkungen.

Ausscheidung, Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit:

Nach Einzelgaben wird Carbamazepin mit einer Halbwertszeit von ca. 36 Stunden (Bereich: 18–65 h) aus dem Plasma eliminiert.

Bei Dauertherapie sinkt die Halbwertszeit infolge Enzyminduktion um etwa 50 % (10–20 h). Die Halbwertszeiten sind in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika kürzer (durchschnittlich 6–10 h) als bei Monotherapie (11–13 h); bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen, bei Neugeborenen sind sie länger als bei Säuglingen.

Die Plasma-Clearance beträgt bei Gesunden etwa 19,8 ± 2,7 ml/h/kg, bei Patienten in Monotherapie etwa 54,6 ± 6,7 ml/h/kg, bei Patienten in Kombinationstherapie etwa 113,3 ± 33,4 ml/h/kg.

Nach einmaliger oraler Applikation werden etwa 72 % der Dosis in Form von Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Der Rest von etwa 28 % wird über die Faeces ausgeschieden, dabei teilweise in unveränderter Form. Nur 2–3 % der im Urin ausgeschiedenen Substanzmenge liegt als unverändertes Carbamazepin vor.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Eine im Jahr 1990 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 22 gesunden Probanden (im Alter von 20–37 Jahren) ergab nach einmaliger Gabe von 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Carbamazepin) im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat Carbaflux® 200 mg Tabletten	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) [µg/ml]:	2,62 ± 0,42	2,32 ± 0,28
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) [h]:	10,36 ± 5,94	8,50 ± 5,67
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [µg/ml · h]:	156,68 ± 34,43	148,83 ± 30,29

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 9

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Eine im Jahr 1990 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over) an 20 gesunden männlichen Probanden (20–35 Jahre) ergab nach mehrmaliger Einnahme von täglich je 2 Retardtabletten (600 mg Carbamazepin/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat





Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

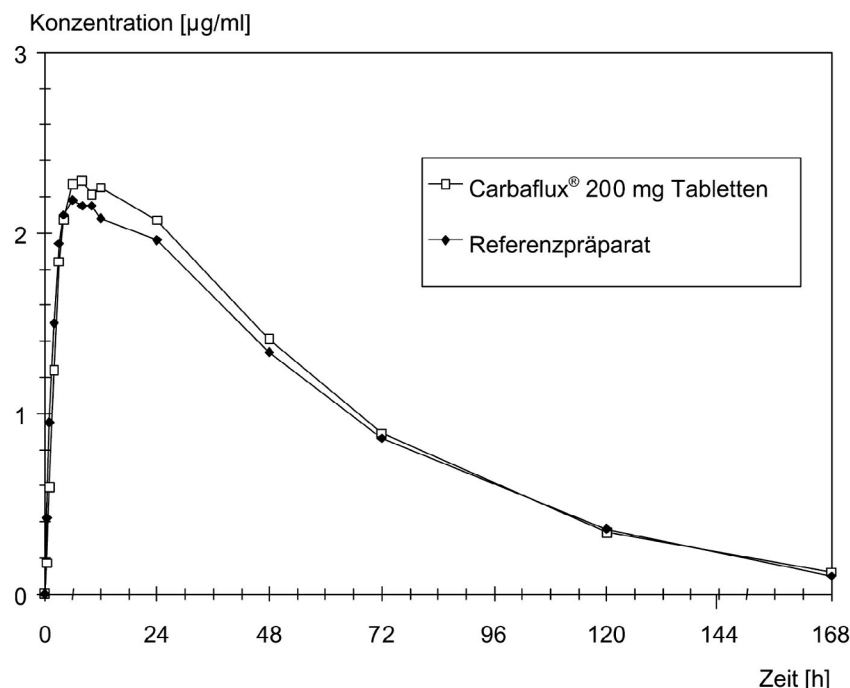


Abbildung 1: Mittlere Carbamazepin-Plasmakonzentrationen nach Gabe von 200 mg unter standardisierten Bedingungen (n = 22)

Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

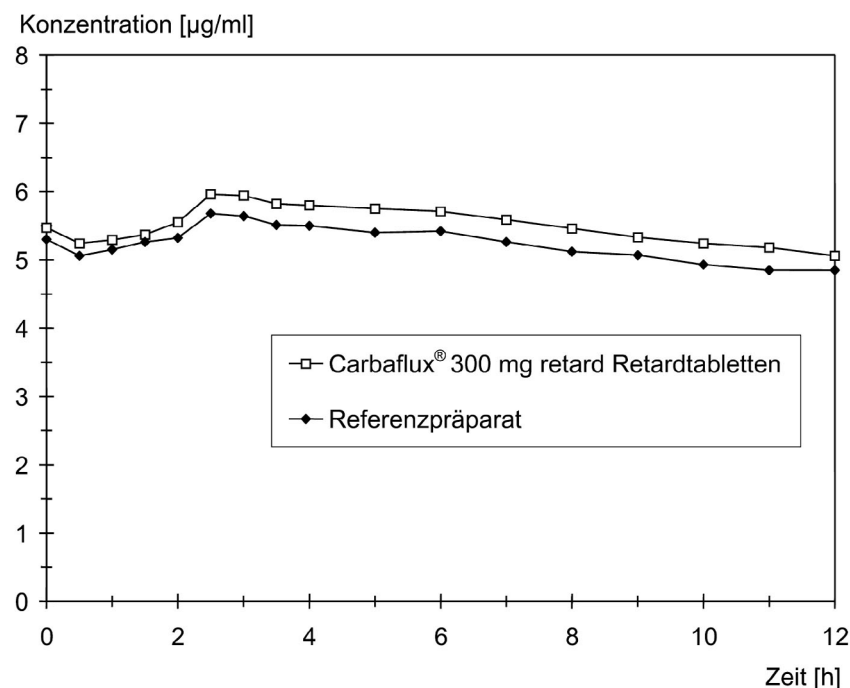


Abbildung 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Carbamazepin nach mehrmaliger Gabe von täglich je 2 Retardtabletten (600 mg Carbamazepin/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat im steady-state (n = 20)

folgende Werte von Carbamazepin im steady-state:

	Test- präparat Carbaflux® 300 mg retard	Referenz- präparat
$C_{max}$ [µg/ml] maximale Plasmakonzentration	6,13 ± 0,70	5,80 ± 0,96
$C_{av}$ [µg/ml] mittlere steady-state-Konzentration	5,51 ± 0,71	5,23 ± 0,66
$t_{max}$ [h] Zeitpunkt der max. Plasmakonzentration	3,53 ± 1,99	3,69 ± 1,69
$AUC_{ss}$ [µg/ml · h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	66,10 ± 8,40	62,75 ± 9,86

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite (Standardabweichung).

Siehe Abbildung 2

#### Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Eine im Jahre 1990 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over) an 23 Patienten (im Alter von 19–63 Jahren) mit Trigeminus-Neuralgie oder Anfallsleiden ergab nach jeweils einwöchiger Gabe von täglich einer Retardtablette (600 mg Carbamazepin/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte im steady-state:

	Test- präparat Carbaflux® 600 mg retard	Referenz- präparat
$C_{max}$ [µg/ml] maximale Plasmakonzentration	9,1 ± 2,6	9,8 ± 3,0
$C_{ss\ av}$ [µg/ml] mittlere Serumkonzentration während eines Dosierungsintervalls	6,8 ± 1,9	7,2 ± 2,3
$t_{max}$ [h] Zeitpunkt der max. Serumkonzentration	5,8 ± 2,7	5,9 ± 3,0
$AUC_{ss0-24\ h}$ [mg/l · h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	154,4 ± 49,2	162,8 ± 54,3
PTF [%] Peak-Through-Fluktuation	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite (Standardabweichung).

Siehe Abbildung 3 auf Seite 10



Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

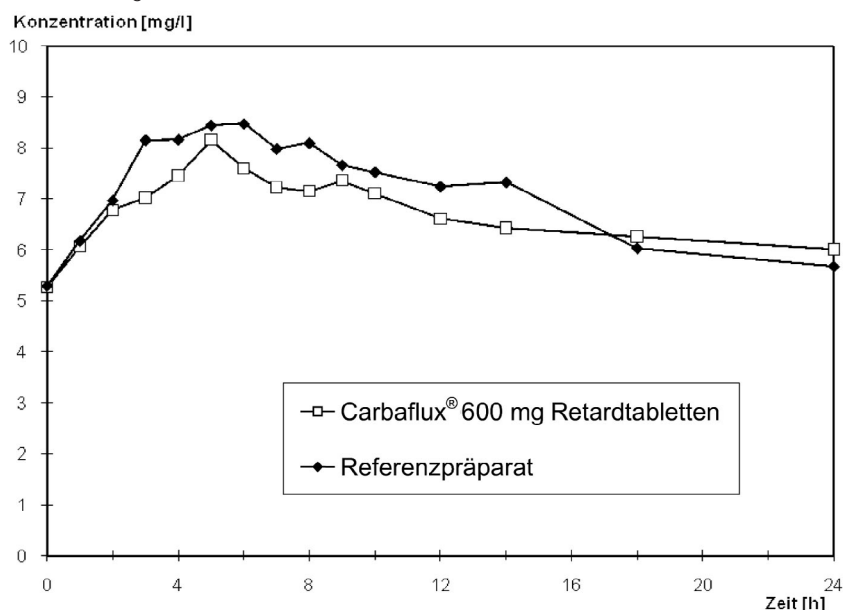


Abbildung 3: Mittlere Carbamazepin-Konzentrationen nach jeweils einwöchiger Gabe von täglich einer 600 mg Retardtablette im Vergleich zum Referenzpräparat im steady-state (n = 23).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In-vitro-Untersuchungen und Studien am Tier ergaben keine Hinweise auf ein relevantes mutagenes Potential von Carbamazepin.

In einer Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten mit Carbamazepin wurden erhöhte Inzidenzen von hepatozellulären Tumoren bei weiblichen Tieren sowie benigne Testestumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, dass diese Beobachtungen für die therapeutische Anwendung am Menschen von Bedeutung sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbaflux® 200 mg Tabletten enthalten mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten enthalten Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Macrogol (6000), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethylmethacrylatchlorid) 1:2:0,1, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für Carbaflux® 200 mg Tabletten 5 Jahre.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard Retardtabletten 3 Jahre und für Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten 5 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Carbaflux® 200 mg Tabletten:  
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard Retardtabletten:  
Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carbaflux® 200 mg Tabletten:  
Originalpackungen mit 50 Tabletten, 100 Tabletten und 200 Tabletten.  
Unverkäufliches Muster mit 20 Tabletten.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
Originalpackungen mit 50 Retardtabletten, 100 Retardtabletten und 200 Retardtabletten.  
Unverkäufliches Muster mit 20 Retardtabletten.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
Originalpackungen mit 50 Retardtabletten, 100 Retardtabletten und 200 Retardtabletten.  
Unverkäufliches Muster mit 20 Retardtabletten.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
Originalpackungen mit 50 Retardtabletten, 100 Retardtabletten und 200 Retardtabletten.  
Anstaltspackung mit 250 (5 x 50) Retardtabletten als Bündelpackung in durchsichtiger Folie.  
Unverkäufliches Muster mit 20 Retardtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG  
Liebigstraße 1-2  
Flörsheim am Main  
Deutschland  
Telefon: 06145/508-0  
Telefax: 06145/508-140  
info@hennig-am.de  
www.hennig-am.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Carbaflux® 200 mg Tabletten:  
39425.00.00

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
43769.00.00

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
43769.01.00

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
11641.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Carbaflux® 200 mg Tabletten:  
Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. 02. 1997

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
14. 06. 2002

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. 11. 1998

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
14. 10. 2003

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. 11. 1998

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
14. 10. 2003

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. 11. 1997

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
01. 07. 2003

## 10. STAND DER INFORMATION

04/2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt