

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten  
Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten:  
Jede Retardtablette enthält 200 mg Carbamazepin

Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten:  
Jede Retardtablette enthält 400 mg Carbamazepin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Retardtabletten

Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten sind rund, bikonvex und mit einer Kreuzbruchkerbe versehen.

Die Retardtabletten können in gleiche Viertel geteilt werden.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- Epilepsien:
  - Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle)
  - Komplexe partielle Anfälle (pschomotorische Anfälle)
  - Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal)
  - gemischte Epilepsieformen
- Trigeminus-Neuralgie
- Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom
- 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 Carbamazepin Aristo® 200/400 mg 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 Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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 1–2 Einzelgaben verabreicht.

Der allgemeine Tagesdosissbereich 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 Kombinationstherapie, 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).

Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten sollten 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 Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen.

Folgendes allgemeine Dosierschema wird zur Behandlung von epileptischen Anfallsleiden empfohlen:

	Anfangs-dosis täglich	Erhaltungsdosis täglich
Erwachsene	200–300 mg abends	morgens 200(300)– 600 mg abends (300)400– 600 mg
Kinder*		
6–10 Jahre	150–200 mg abends	morgens 200 mg abends 200–400 mg
11–15 Jahre	150–200 mg abends	morgens 200–400 mg abends 400–600 mg**

#### \* Hinweis:

Für Kinder unter 6 Jahren stehen zur Initial- und Erhaltungsdosierung nichtretardierte Darreichungsformen zur Verfügung (Suspension, Saft oder Tabletten). Die Verabreichung von Retardtabletten kann wegen unzureichender Erkenntnis nicht empfohlen werden.

#### \*\* Hinweis:

Für die Erhaltungsdosis bei Kindern über 10 Jahren stehen retardierte Darreichungsformen in Dosen von 300 und 600 mg zur Verfügung, z. B. Carbamazepin Aristo® 300/600 mg Retardtabletten.

### Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten:

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

#### Epilepsien:

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

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

Empfohlenes Dosierschema siehe oben.

#### Trigeminus-Neuralgie:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 1–2 Retardtabletten Carbamazepin Aristo® 200 mg (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 2–4 Retardtabletten Carbamazepin Aristo® 200 mg (entsprechend 400–800 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 2mal täglich 1 Retardtablette Carbamazepin Aristo® 200 mg (entsprechend 400 mg Carbamazepin/Tag) fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 1 Retardtablette Carbamazepin Aristo® 200 mg morgens oder abends (entsprechend 200 mg Carbamazepin/Tag) ausreichend.

#### Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens 1 Retardtablette Carbamazepin Aristo® 200 mg und abends 2 Retardtabletten Carbamazepin Aristo® 200 mg (entsprechend 600 mg Carbamazepin). In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2mal 3 Retardtabletten Carbamazepin Aristo® 200 mg (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

Die Kombination von Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfohlen. Entsprechend den klinischen Erfordernissen können Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten 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 Entzugserscheinungen unter „Nebenwirkungen“) wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

#### Prophylaxe manisch-depressiver Phasen:

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

**Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten:**

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Epilepsien:

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

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

Empfohlenes Dosierschema siehe oben.

Trigeminus-Neuralgie:

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

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

Anfallsverhütung während der stationären

Alkoholentzugssyndrombehandlung:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens ½ Retardtablette Carbamazepin Aristo® 400 mg und abends 1 Retardtablette Carbamazepin Aristo® 400 mg (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

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

Die Kombination von Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfohlen. Entsprechend den klinischen Erfordernissen können Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten 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 Entzugserscheinungen unter „Nebenwirkungen“) wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

Prophylaxe manisch-depressiver Phasen:

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt ½ – 1 Retardtabletten Carbamazepin

pin Aristo® 400 mg (entsprechend 200 – 400 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 2mal täglich 1 Retardtablette Carbamazepin Aristo® 400 mg (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

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 nichtretardierte Darreichungsformen von Carbamazepin retardierten Darreichungsformen vorzuziehen.

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

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 Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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 Schmerzfürfreiheit 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.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkoholentzugssyndrombehandlung sollte die Therapie mit Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten unter ausschleichender Dosierung nach 7 – 10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

Die Dauer der Anwendung ist individuell verschieden und wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

**4.3 Gegenanzeigen**

Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- Vorliegen einer Knochenmarkschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte
- atrioventrikulärem Block
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder trizyklische Antidepressiva oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- akuter intermittierender Porphyrrie
- gleichzeitiger Behandlung mit einem Monoaminooxidase-Hemmer
- gleichzeitiger Behandlung mit Voriconazol, da es zum Therapieversagen dieses Medikamentes kommen kann

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

Da Carbamazepin Absenzen hervorrufen bzw. bereits bestehende verstärken kann, sollten Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten bei Patienten, die unter diesen Anfallsformen leiden, nicht angewendet werden.

Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten dürfen 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 kardiale Überleitungsstörungen auftreten

Warnhinweise und sonstige Hinweise

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, Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwerer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittlexanthem (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 geringerem 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 %).

#### **Kinder und Jugendliche**

Carbamazepin Aristo® 200/400 mg 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 Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten sollte der Patient sofort den Arzt aufsuchen und das Blutbild bestimmt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen sind Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten sofort abzusetzen.

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

Bei Auftreten bestimmter Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenien und Thrombozytopenien) kann das Absetzen von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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 Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Nach 6monatiger 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 Carbamazepin

Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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 dürfen Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

Zu beachten ist, dass die auftretenden Nebenwirkungen von Carbamazepin bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms den Entzugerscheinungen ähnlich sein bzw. mit ihnen verwechselt werden können.

Wenn Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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“) 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 mmol/l) und eine Behandlung mit Neuroleptika (Arzneimittel gegen seelische Erkrankungen) länger als 8 Wochen zurückliegt und auch nicht gleichzeitig erfolgt.

#### **Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten**

wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter 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 Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

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

#### **Hinweise zur Durchführung von Laboruntersuchungen**

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 Serumeisen 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 Hämokrits unter 32 %
  - Abfall des Hämoglobin 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 80 000/mm<sup>3</sup>
  - bzw. bei symptomatischen Blutbildungsstörungen

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

Mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten muss eine Behandlung 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, Ethosuximid, Felbamate, Primidon, Lamotrigin, Levetiracetam, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid), Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam), typische Neuroleptika (Haloperidol, Bromperidol) und atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon), trizyklische Antidepressiva (z.B. Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin), Antidepressiva (Mirtazapin, Citalopram, Sertralin, Nefazodon), Tetrazykline (z. B. Doxycyclin), Antimykotika vom Azol-Typ (z.B. Voriconazol, Itraconazol), so dass es zum Therapieversagen der Antimykotika kommen kann, Praziquantel, Caspofungin, Indinavir, Fentanyl, Midazolam, Phenazon, Methyphenidat, Methadon, Theophyllin, Chinidin, Digoxin, Propranolol, Felodipin, Nilvadipin, Flunarizin, Kortikosteroide (z.B. Prednisolon, Dexamethason), Ciclosporin, Tacrolimus, blutgerinnungshemmende Mittel (wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicoumarol), hormonale Kontrazeptiva, Rapacuronium, Vecuronium, Vincristin, Simvastatin.

Bei Einnahme der „Pille“ können, zusätzlich zur Wirkungsabschwächung der hormonalen Kontrazeptiva, plötzliche Zwischenblutungen auftreten. Deshalb sollte das orale Kontrazeptivum mehr als 50 mg Estrogen enthalten oder es sollten andere, nichthor-

monale Verhütungsmethoden empfohlen 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 Metaboliten Hydroxibupropion erhöhen und somit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit 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 Zotepin beschleunigen.

##### Verminderte Plasmakonzentration von Carbamazepin:

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

Andere Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure, Vigabatrin), Theophyllin, Rifampicin, Doxorubicin, Cisplatin, Johanniskraut (Hypericum perforatum). Andererseits können die Plasmaspiegel des pharmakologisch wirksamen Metaboliten Carbamazepin-10,11-Epoxid durch Valproinsäure, sowie Primidon erhöht werden.

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

Aufgrund der wechselseitigen Beeinflussung, insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Antiepileptika, empfiehlt es sich, die Plasmaspiegel zu kontrollieren und die Dosierung von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten ggf. anzupassen.

##### Erhöhte Plasmakonzentration von Carbamazepin:

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

Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Troleandomycin, Josamycin, Clarithromycin), Isoniazid, Calcium-Antagonisten (z.B. Verapamil, Diltiazem, Nimodipin), Acetazolamid, Dextropropoxyphen/Propoxyphen, Viloxazin, Danazol, Omeprazol, Mentat, Cassia auriculata Tee, Ritonavir, Antimykotika vom Azol-Typ (wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol), Nicotinamid (in hoher Dosierung bei Erwachsenen), Fluoxetin, Nefazodon, Terfenadin, Loratadin, Cimetidin möglicherweise auch Desipramin und Fluvoxamin.

Erhöhte Plasmaspiegel von Carbamazepin (und/oder Carbamazepin-10,11-epoxid) können zu den unter Nebenwirkungen genannten Symptomen (z.B. Schwindel, Müdigkeit, Gangunsicherheit, Doppeltsehen)

führen. Daher sollte die Carbamazepin-Plasmakonzentration bei Auftreten solcher Symptome überprüft und die Dosis nötigenfalls verringert werden.

##### Andere Wechselwirkungen:

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten und Neuroleptika oder Metoclopramid kann das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen begünstigen. Bei Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, ist darauf zu achten, dass Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel reduzieren und dadurch eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verursachen kann. Eine Dosisanpassung des jeweiligen Neuroleptikums kann erforderlich sein.

Es wird darauf hingewiesen, dass insbesondere die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Carbamazepin die neurotoxische Wirkung beider Wirkstoffe verstärken kann. Daher ist eine sorgfältige Überwachung der Blutspiegel von beiden notwendig. Eine vorherige Behandlung mit Neuroleptika soll länger als 8 Wochen zurückliegen und auch nicht gleichzeitig erfolgen. Auf folgende Anzeichen neurotoxischer Symptome ist zu achten: unsicherer Gang, Ataxie, horizontaler Nystagmus, gesteigerte Muskeleigenreflexe, Muskelzucken (Muskelfaszikulationen).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die zusätzliche Einnahme von Carbamazepin bei vorbestehender Neuroleptikatherapie das Risiko für das Auftreten eines Malignen Neuroleptischen Syndroms oder eines Steven-Johnson-Syndroms erhöht.

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

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten erhöht werden.

Die kombinierte Gabe von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten und einigen harntreibenden Mitteln (Hydrochlorothiazid, Furosemid) kann zu einer symptomatischen Hyponatriämie führen.

Die Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien, wie z.B. Pancuronium, kann durch Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten beeinträchtigt werden. Dadurch ist eine rasche Aufhebung der neuromuskulären Blockade möglich. Patienten, die mit Muskelrelaxanzien behandelt werden, sollten diesbezüglich überwacht und die Dosierung dieser Arzneimittel ggf. erhöht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Aknebehandlung) und Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten sollten die Carbamazepin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten mit Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Paracetamol vermindern. Durch demzufolge erhöhte Plasmaspiegel von Paracetamol-Metaboliten besteht ein erhöhtes Risiko von Hepatotoxizität durch Paracetamol.

Carbamazepin scheint die Elimination von Schilddrüsenhormonen zu verstärken und den Bedarf an diesen bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen. Deshalb sind bei solchen Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten, zu Beginn und am Ende einer Therapie mit Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten die Schilddrüsenparameter zu bestimmen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung der Schilddrüsenhormonpräparate vorzunehmen. Insbesondere die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin und anderen Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital) kann die Schilddrüsenfunktion verändern.

Es wird empfohlen, Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten nicht in Kombination mit Nefazodon (depressionslösendes Mittel) anzuwenden, da Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten zu einer deutlichen Reduktion der Nefazodon-Plasmaspiegels bis hin zum Wirkungsverlust führen kann. Darüber hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-epoxid erniedrigt.

Durch gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Antiarrhythmika, tri- oder tetrazyklische Antidepressiva oder Erythromycin erhöht sich das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen.

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

##### Anwendung in der Schwangerschaft:

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 können. 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 K1 in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. post partum an das Neugeborene empfohlen.

In Zusammenhang mit der Einnahme von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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.

##### Anwendung in der Stillzeit:

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in geringen Mengen in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnisse von 0,24–0,69). Deshalb dürfen Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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. Es wurde in seltenen Fällen über Hepatitis beim gestillten Säugling berichtet.

#### 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 Arznei-

mittel können Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10%), Häufig (≥ 1% – < 10%), Gelegentlich (≥ 0,1% – < 1%), Selten (≥ 0,01% – < 0,1%), Sehr selten (< 0,01% oder unbekannt)

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

Ein Großteil der Nebenwirkungen können dosisabhängig, insbesondere bei Behandlungsbeginn auftreten, und verschwinden meist nach 8–14 Tagen von selbst oder nach vorübergehender Dosisreduktion. Daher sollten Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten möglichst einschleichend dosiert werden.

##### Mögliche Nebenwirkungen:

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).

##### Erkrankungen des Nervensystems/ Psychiatrische Erkrankungen:

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

Im psychischen Bereich wurden sehr selten Stimmungsveränderungen wie depressive oder manische Verstimmungen, phobische Störungen, aggressives Verhalten, Denkerschwernis, Antriebsverarmung sowie Halluzinationen (akustisch und visuell), Tinnitus und Hyper- und Hypoakusis sowie Änderung der Wahrnehmung von Tonhöhen beobachtet. Unter der Behandlung von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten können latente Psychosen aktiviert werden.

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 hirngeschädigten Patienten dyskinetische Störungen wie orofaziale Dyskinesien, Choreoathetose (unwillkürliche Bewegungen im Mund-Gesichtsbe- reich wie Grimassieren, verschraubte Bewe- gungen) auftreten. Sehr selten wurden Sprechstörungen, Missempfindungen, Mus- kelschwäche, Polyneuropathie, periphere Neuritis sowie Lähmungserscheinungen der Beine (Paresen) und Geschmacksstö- rungen berichtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass Carbamaze- pin zu einer Verschlechterung der Sympto- me 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 kom- men; insbesondere Absencen (spezielle von beiden Hirnhälften ausgehende Anfalls- form) können verstärkt 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: Tinnitus und Hyper- und Hypo- akusis sowie Änderung der Wahrnehmung von Tönhöhen

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno- chenerkrankungen:

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

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteo- porose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Carbamazepin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mecha- nismus, über den Carbamazepin den Kno- chen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht be- kannt.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes:

Häufig bis sehr häufig wird über allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, wie z. B. Urtikaria oder Pruritus, sowie vereinzelt über exfoliative Dermatitis, Erythrodermie, Lyell-Syndrom, Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Purpu- ra, Lupus erythematodes disseminatus, ge- neralisierte Pustulose und kutanes Pseudo- lymphom berichtet. Alopezie, vermehrtes Schwitzen, Veränderung der Hautpigmentie- rung, Akne, Hirsutismus und Vaskulitis traten vereinzelt bis gelegentlich auf.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymph- system:

Häufig bis sehr häufig treten Blutbildverän- derungen in Form von Leukozytose, Eosino- philie oder Leukopenie, Thrombozytopenie auf. Nach Literaturangaben tritt davon am häufigsten eine gutartige Leukopenie, in et- wa 10 % der Fälle vorübergehend, in 2 %

persistierend, auf. Eine gutartige Leukopenie tritt vor allem innerhalb der ersten vier The- rapiemonate auf.

Sehr selten wurde über zum Teil lebens- bedrohende Blutzellschäden wie Agranulo- zytose, aplastische Anämie, neben anderen Anämieformen (hämolytisch, megaloblas- tisch), Retikulozytose und über Lymphade- nopathie, Milzvergrößerung berichtet.

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Allergische Reaktionen (siehe auch Überempfindlichkeitsreaktionen)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig treten Appetitlosigkeit, Mundtrocken- heit, Nausea und Vomitus, selten Diarrhöe oder Obstipation auf. Einzelfälle von Bauch- schmerz, Schleimhautentzündungen im Mund-Rachenbereich (Stomatitis, Gingivitis, Glossitis) sowie Enteritis sind berichtet wor- den.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass Carbamazepin möglicherweise eine Pan- kreatitis verursachen kann.

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig finden sich Veränderungen von Le- berfunktionswerten, selten Ikterus, vereinzelt verschiedene Formen von Hepatitis (chole- statisch, hepatozellulär, granulomatös, ge- mischt).

Selten tritt insbesondere innerhalb der ers- ten Therapiemonate eine lebensbedrohliche akute Hepatitis mit Lebersversagen auf aller- gischer Basis auf (s.a. „Überempfindlich- keitsreaktionen“).

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen/ Endokrine Erkrankungen

Häufig tritt eine Hyponatriämie auf, die ge- legentlich zu Flüssigkeitsretention, Ödem, Ge- wichtszunahme und verminderter Plas- maosmolalität und selten zu Wasserintoxi- kation mit Erbrechen, Kopfschmerz, Verwir- rung, Lethargie und anderen neurologischen Anomalien führt.

Sehr selten wird über Gynäkomastie oder Galaktorrhöe berichtet.

Carbamazepin kann den Serum-Calcium- spiegel durch beschleunigten Metabolis- mus des 25-OH-Cholecalciferols senken. Dies führte vereinzelt zu einer Osteomalazie.

Insbesondere bei einer Kombinationsthe- rapie mit anderen Antikonvulsiva können Schilddrüsenfunktionsparameter verändert sein.

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 Hin- weise auf verminderte Vitamin-B 12-Spiegel und erhöhte Homocystein-Spiegel im Se- rum unter Carbamazepin.

In 2 Fällen wurde eine akute intermittierende Porphyrurie ausgelöst.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums:

Einzelfälle von Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge mit Fieber, Dyspnoe und Pneu- monitis oder Pneumonie (Alveolitiden) und

Lungenfibrose sowie Bronchiolitis obliterans wurden in der Literatur beschrieben.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich treten Nierenfunktionsstö- rungen, die zum Teil auf den antidiuretischen Effekt von Carbamazepin zurückzuführen sind, wie z.B. Proteinurie, Hämaturie, Olig- urie, sowie andere Symptome einer Nieren- erkrankung, sehr selten bis hin zu interstiti- eler Nephritis oder Nierenversagen, und an- dere Harnbeschwerden (Dysurie, Pollakis- urie, Harnretention) auf.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Weiterhin traten Einzelfälle sexueller Funk- tionsstörungen, wie z.B. Impotenz, vermin- derte Libido, verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermiogenese auf.

#### Herzkrankungen/ Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich bis selten können Bradykardie und Herzrhythmusstörungen sowie Ver- schlechterung einer vorbestehenden koron- aren Herzkrankheit auftreten, insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten Herzfunktionsstörungen. Gele- gentlich tritt ein AV-Block, in Einzelfällen mit Synkopen sowie Hyper- oder Hypotonie auf. Besonders in hoher Dosierung kann Blutdruckabfall auftreten. Darüber hinaus wurde über Thrombophlebitis und Throm- boembolie berichtet.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich sind verzögerte, mehrere Or- gansysteme betreffende, Überempfindlich- keitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Ge- lenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Ver- größerung von Leber und Milz oder verän- derte Leberfunktionswerte. Diese Erschei- nungen können in verschiedenen Kombina- tionen auftreten und auch andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse und Herzmuskel und Dickdarm betreffen. Sehr selten wurden akute allergische Allgemein- reaktionen und aseptische Hirnhautentzün- dung mit Myoklonus und Eosinophilie ana- phylaktische Reaktionen und Angioödeme beobachtet. Das Entstehen von Überemp- findlichkeitsreaktionen kann in sehr seltenen Fällen bei gleichzeitiger Infektion mit HHV-6 (human herpesvirus-6) begünstigt werden.

Selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen**

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

#### **4.9 Überdosierung**

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer evtl. vorliegen- den Mehrfachintoxikation 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 akzidentelle Einnahme) mit zum Teil letalem Ausgang berichtet.

#### a) Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten 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) 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 Dibenzozepin-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 Darreichungsform) 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 nichtretardierten 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 ungebundenem 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, hydroxyliert 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 Mengenanteil. 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

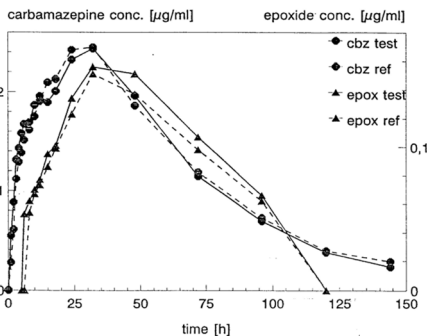
Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten (cbz test) an 18 männlichen Probanden (Alter 20 bis 27 Jahre) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (cbz ref) (jeweils 400 mg Einmaldosis, d. h. 1 Retardtablette) die in der Tabelle auf Seite 8 und der Abbildung gezeigten Werte (Eine statistische Auswertung des Metaboliten Carbamazepinepoxid (epox test und epox ref) erfolgte nicht).

	Test- präparat: Carbam- azepin Aristo® 400 mg Retard- tabletten	Referenz- präparat
maximale Plasma- konzentration (C <sub>max</sub> , µg/ml):*	2,45 (2,09; 2,88)	2,53 (2,18; 2,95)
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t <sub>max</sub> , h):**	32 (24; 48)	32 (18; 48)
Mittlere Verweilzeit (MRT, h):*	58,1 (48,6; 69,6)	59,8 (50,2; 71,1)
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC, mg/ ml · h):*	188,7 (146,5; 243,1)	192,8 (147,6; 251,9)

Angabe der Werte mit Lage- und Streumaß

\* Geometrisches Mittel ( $\exp(\text{mean}[\ln] - \text{sd}[\ln]); \exp(\text{mean}[\ln] + \text{sd}[\ln])$ )

\*\* Geometrisches Mittel (Minimum; Maximum)



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

Übereinstimmende Bioverfügbarkeit wurde für Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten und das Referenzpräparat auch anhand eines Tagesprofils der Serumspiegel bei Einnahme von 2mal 1 Retardtabletten nach 14-tägiger Behandlung mit dem jeweiligen Präparat gezeigt (18 männliche Probanden, Alter 21 bis 36 Jahre).

In einer weiteren Studie wurde übereinstimmende Bioverfügbarkeit für Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten und das Referenzpräparat (jeweils 400 mg Einmaldosis, d. h. 1 Retardtabletten) bei gleichzeitiger Einnahme eines Frühstücks (Eier, Brot, Schinken, Butter, Marmelade, Kartoffeln, Milch) gefunden (18 männliche Probanden, Alter 19 bis 30 Jahre).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Mutagenes und tumorerzeugendes

##### Potential

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 Testes-tumoren 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

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Triacetin, Crospovidon, Sorbinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Carbamazepin Aristo® 200/400 mg Retardtabletten beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

kindergesicherte Verpackung:  
PVC/PVDC-Blister mit Versiegelung aus Aluminiumfolie mit Pergaminbeschichtung oder PVC/PVDC-Blister mit Versiegelung aus Weichaluminiumfolie mit Kreuzperforation

#### Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten

OP mit 50 Retardtabletten N 1  
OP mit 100 Retardtabletten N 2  
OP mit 200 Retardtabletten N 3,  
Folienbündelpackung

#### Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten

OP mit 50 Retardtabletten N 1  
OP mit 60 Retardtabletten N 1  
OP mit 100 Retardtabletten N 2  
OP mit 200 Retardtabletten N 3,  
Folienbündelpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. Inhaber der Zulassung

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8 – 10  
13435 Berlin

Tel.: +49 30 71094 4200  
Fax: +49 30 71094 4250

### 8. Zulassungsnummern

Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten:  
45999.00.00

Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten:  
45999.01.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung

Carbamazepin Aristo® 200 mg Retardtabletten  
12.08.1999

Carbamazepin Aristo® 400 mg Retardtabletten  
12.08.1999

### 10. Stand der Information

September 2013

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71  
10831 Berlin