

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Carbamazepin Heumann 300 mg Retardtabletten
Carbamazepin Heumann 600 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Carbamazepin Heumann 300 mg Retardtabletten
 1 Retardtablette enthält 300 mg Carbamazepin.

Carbamazepin Heumann 600 mg Retardtabletten
 1 Retardtablette enthält 600 mg Carbamazepin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Carbamazepin Heumann 300 mg Retardtabletten
 Weiße, runde, flache Tablette mit einseitiger Kreuzbruchrille sowie mit Prägung „T“ auf einer Seite.

Carbamazepin Heumann 600 mg Retardtabletten
 Weiße, oblonge Tablette mit einseitiger Bruchrille und Randkerben sowie mit Prägung „T“ auf einer Seite.

Die Retardtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Epilepsien:
Einfach partielle Anfälle (fokale Anfälle); komplex partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle); Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal); gemischte Epilepsieformen.
- Trigeminus-Neuralgie.
- Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie.
- Schmerzhaftes diabetische Neuropathie.
- Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, wie z.B. Trigeminus-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzanfälle.
- Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom.
Warnhinweis: Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom darf Carbamazepin nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.
- 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 Heumann ist auf ausreichende Serumspiegel von Carbamazepin zu achten.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Carbamazepin wird einschleichend, mit 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 Einzeldosen verabreicht.

Der allgemeine Tagesdosisbereich liegt zwischen 400–1.200 mg. Eine Gesamttagesdosis von 1.600 mg darf 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 erfolgen. Der therapeutische Carbamazepin-Spiegel liegt erfahrungsgemäß zwischen 4–12 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 sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) angewendet werden. Die Behandlung ist vom Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) zu überwachen. Bei Umstellung auf die Behandlung mit Carbamazepin ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen.

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

	Anfangsdosis täglich	Erhaltungsdosis täglich
Erwachsene	abends 200–300 mg	morgens 300–600 mg abends 300–600 mg
Kinder*		
6–10 Jahre	150 mg abends	morgens 200 mg abends 200–400 mg**
11–15 Jahre	150 mg abends	morgens 200–400 mg abends 400–600 mg**

* Hinweis:

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.

** Hinweis:

Für die Erhaltungsdosis bei Kindern über 6 Jahren stehen retardierte Darreichungsformen in Stärken von 200 und 400 mg zur Verfügung.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Epilepsien

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 300 mg/Tag langsam auf

die Erhaltungsdosis von 600–1.200 mg/Tag gesteigert.

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

Empfohlenes Dosierschema: siehe oben.

Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 150–300 mg/Tag bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 300–900 mg/Tag (in 1–2 Einzelgaben) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 300–450 mg/Tag (in 1–2 Einzelgaben) fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 150 mg/Tag (morgens oder abends) ausreichend.

Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 600 mg, in Ausnahmefällen bis zu 1.200 mg (in 2 Einzelgaben).

Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 300–900 mg (in 1–2 Einzelgaben).

Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 600 mg in 2 Einzelgaben. In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen auf bis 1.200 mg/Tag erhöht werden.

Die Kombination von Carbamazepin mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfohlen. Entsprechend den klinischen Erfordernissen kann Carbamazepin 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 4.8 „Nebenwirkungen“) wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

Prophylaxe manisch-depressiver Phasen:

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt 300 mg Carbamazepin (entsprechend 1 Retardtablette Carbamazepin Heumann 300 mg retard bzw. ½ Retardtablette Carbamazepin Heumann 600 mg retard) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 2-mal 1–1½ Retardtabletten Carbamazepin Heumann 300 mg retard (entsprechend 600–900 mg Carbamazepin) bzw. 1½ Retardtabletten Carbamazepin Heumann 600 mg retard (entsprechend 900 mg Carbamazepin) täglich erhöht werden.

Hinweis:

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

Vor der Entscheidung zur Behandlung mit Carbamazepin sollten Patienten han-chine-

sischer 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 Gen-tests und Hautreaktionen in Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sind teilbar.

Die Retardtabletten werden während oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen. Die Retardtabletten können nach dem Zerfallen in Wasser (Suspendieren) getrunken werden. Die Retardwirkung bleibt nach dem Suspendieren nur für kurze Zeit erhalten. Deshalb soll die Suspension sofort eingenommen werden.

In manchen Fällen hat sich eine 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 nicht durch den Patienten eigenmächtig abgesetzt werden.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Carbamazepin sollte im Einzelfall der Facharzt (Neurologe) entscheiden. Aufgrund grundsätzlicher Erwägungen sollte das Präparat bei anfallsfreien Patienten nicht ohne medizinische Indikation gewechselt werden, da es wegen der geringen therapeutischen Breite des Wirkstoffs auch bei geringfügigen Schwankungen des Plasmaspiegels zu Anfallsrezidiven oder Intoxikationen kommen kann. 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 Schmerzfreiheit 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 Alkoholentzugssyndrombehandlung sollte die Therapie mit Carbamazepin unter ausschleichen-der Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

4.3 Gegenanzeigen

Carbamazepin Heumann darf nicht angewendet werden bei:

- Vorliegen einer Knochenmarkschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschiechte
- atrioventrikulärem Block
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva oder gegen andere Bestandteile des Arzneimittels (s. 6.1 „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

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

Carbamazepin Heumann 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 4.8 „Nebenwirkungen“ und 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“)
- Patienten mit myotoner Dystrophie, da bei dieser Patientengruppe häufig kardiale Überleitungsstörungen auftreten.

Warnhinweise und sonstige Hinweise

Carbamazepin Heumann ist 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 Heumann sollte der Patient aufgefordert werden, sofort den Arzt aufsuchen und das Blutbild bestimmt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen ist Carbamazepin Heumann sofort abzusetzen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Symptomen einer Leberentzündung wie Schlappeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut, Vergrößerung der Leber umgehend den Arzt aufzusuchen.

Bei bestimmten Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenie und Thrombozytopenie) kann das Absetzen von Carbamazepin Heumann 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, regelmäßige Blutbild-, Nieren- und Leberfunktion und der Carbamazepin-Spiegel sowie bei Kombinations-therapie 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 Heumann, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Nach 6 monatiger Behandlung reichen 2–4-malige 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 Heumann 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 Carbamazepin Heumann nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

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

Wenn Carbamazepin Heumann 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 Mitteln“) 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.

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, 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 ge-

eignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

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 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 geringerem Schweregrad) von 5,0 % bei der All-

gemeinbevölkerung 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 (d. h. das Allel vorliegt), sollte die Behandlung mit Carbamazepin nicht begonnen werden, es sei denn, es steht keine Behandlungsalternative zur Verfügung. Getestete Personen, bei denen kein HLA-B*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 %).

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 3.000/mm³ bzw. der Granulozyten unter 1.500/mm³,
 - Abfall der Thrombozyten unter 125.000/mm³,
 - Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % = 20.000/mm³,
 - Anstieg des Serumeisens über 150 µg %.

2. Absetzen von Carbamazepin erforderlich bei

- petechialen oder Purpura-Blutungen,
- Abfall der Erythrozyten unter 4 Mio/mm³,
- Abfall des Hämatokrits unter 32 %,
- Abfall des Hämoglobins unter 11 g %,
- Abfall der Leukozyten unter 2.000/mm³ bzw. der Granulozyten unter 1.000/mm³ bzw. der Thrombozyten unter 80.000/mm³
- bzw. bei symptomatischen Blutbildungsstörungen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin Heumann 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 für:

andere Antikonvulsiva (Clonazepam, Ethosuximid, Felbamat, Primidon, Lamotrigin, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure), Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam), typische Neuroleptika (Haloperidol, Bromperidol) und atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin), trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin), Tetracycline (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, Flunarizin, Kortikosteroide (z. B. Prednisolon, Dexamethason), Ciclosporin, Tacrolimus, blutgerinnungshemmende Mittel (wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicoumarol), hormonale Kontrazeptiva.

Bei Einnahme der „Pille“ können, zusätzlich zur Wirkungsabschwächung der hormonalen Kontrazeptiva, plötzliche Zwischenblutungen auftreten. Deshalb sollte das orale Kontrazeptivum mehr als 50 µg Ethinylestradiol enthalten oder es sollten andere, nichthormonale 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 Hydroxybupropion erhöhen und somit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion verringern.

Carbamazepin kann den Plasmaspiegel von Trazodon senken, scheint jedoch den anti-

depressiven 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), 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 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 Verabreichung mehrerer Antiepileptika, empfiehlt es sich, die Plasmaspiegel zu kontrollieren und die Dosierung von Carbamazepin Heumann 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), Acetazolamid, Dextropropoxyphen/Propoxyphen, Viloxazin, Danazol, 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 und Neuroleptika oder Metoclopramid kann neurologische Nebenwirkungen begünstigen. Bei Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, ist darauf zu achten, dass Carbamazepin 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 Muskelreflexe, Muskelzucken (Muskel fascikulationen).

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 Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht werden.

Die kombinierte Gabe von Carbamazepin und einigen harntreibenden Mitteln (Hydrochlorothiazid, Furosemid) kann zu einer symptomatischen Hyponatriämie führen.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Aknebehandlung) und Carbamazepin sollte der Carbamazepin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin 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. Deshalb sind bei solchen Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten, zu Beginn und am Ende einer Therapie mit Carbamazepin 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.

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

Es wird empfohlen Carbamazepin nicht in Kombination mit Nefazodon (depressionslösendes Mittel) anzuwenden, da Carbamazepin zu einer deutlichen Reduktion der Nefazodonplasmaspiegels bis hin zum Wirkungsverlust führen kann. Darüber hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und Carbamazepin Heumann der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-Epoxid erniedrigt.

Durch gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Antiarrhythmika, cyclischen 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 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 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 einer 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, sollte durch eine Folsäureergänzung während der Schwangerschaft verhindert werden.

azepin, 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 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 Carbamazepin Heumann 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 zentralnervöse Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, zu Beginn der Behandlung oder nach höheren Dosen und/oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifender Arzneimittel kann Carbamazepin Heumann 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

Die Nebenwirkungen traten bei Monotherapie mit Carbamazepin seltener auf als bei Kombination mit anderen Antiepileptika. Ein Großteil der Nebenwirkungen können dosisabhängig, insbesondere bei Behandlungsbeginn, auftreten und verschwinden meist nach 8–14 Tagen oder nach vorübergehender Dosisreduktion. Daher sollte Carbamazepin Heumann möglichst einschleichend dosiert werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Zentralnervensystem/Psyche:

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 Verstimmung, phobische Störungen, aggressives Verhalten, Denkschwernis, Antriebsverarmung sowie Halluzinationen (akustisch und visuell), Tinnitus und Hyper- und Hypoakusis sowie Änderung der Wahrnehmung von Tonhöhen beobachtet. Unter der Behandlung mit Carbamazepin Heumann 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 Akkomodationsstörungen auf. Darüber hinaus können bei älteren oder hirngeschädigten Patienten dyskinetische Störungen wie orofaziale Dyskinesien, Choreoathetose (unwillkürliche Bewegungen im Mund-Gesichtsbereich wie Grimassieren, verschraubte Bewegungen) auftreten. Sehr selten wurde über Sprechstörungen, Missempfindungen, Muskelschwäche, Polyneuropathie, periphere Neuritis sowie Lähmungserscheinungen der Beine (Paresen) und Geschmackstörungen 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 (spezielle von beiden Hirnhälften ausgehende Anfallsform) können verstärkt oder neu auftreten.

Augen:

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.

Bewegungsapparat:

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.

Haut, Schleimhäute, Gefäßsystem:

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, Ste-

vens-Johnson-Syndrom, Purpura, Lupus erythematodes disseminatus berichtet. Alopezie, vermehrtes Schwitzen, Veränderung der Hautpigmentierung, Akne, Hirsutismus, Vaskulitis traten vereinzelt 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).

Blut- und Lymphsystem:

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 Therapiemonate auf.

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

Gastrointestinal-Trakt:

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 eine Pankreatitis verursachen kann.

Leber und Galle:

Häufig finden sich Veränderungen von Leberfunktionswerten, selten Ikterus, vereinzelt verschiedene Formen von Hepatitis (cholestatisch, hepatozellulär, granulomatös, gemischt).

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

Stoffwechsel (Wasser- und Mineralhaushalt), Hormonstatus:

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.

Sehr selten wird über Gynäkomastie oder Galaktorrhöe berichtet.

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

Insbesondere bei einer Kombinationstherapie 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 Hinweise auf verminderte Vitamin-B 12-Spiegel und erhöhte Homocystein-Spiegel im Serum unter Carbamazepin.

In zwei Fällen wurde eine akute intermittierende Porphyrie ausgelöst.

Atmungsorgane:

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

Urogenitaltrakt:

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 interstieller Nephritis oder Nierenversagen, und andere Harnbeschwerden (Dysurie, Pollakisurie, Harnretention) auf.

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

Herz- und Kreislaufsystem:

Gelegentlich bis selten können Bradykardie und Herzrhythmusstörungen sowie Verschlechterung einer 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. Darüber hinaus wurde über Thrombophlebitis und Thromboembolie berichtet.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Carbamazepin-Intoxikationen treten meist nach 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 Carbamazepin können die unter Nebenwirkungen genannten Symptome verstärkt in Erscheinung treten:

Schwindel, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Nausea, Vomitus, Unruhe, Verwirrtheit, unwillkürliche Bewegungen, Mydriasis, Nystagmus, 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 (Arrhythmie, 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 Herzfunk-

tion 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: Antiepileptika

ATC Code: N03A F01

Carbamazepin ist ein Dibenzazepin-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 maximale Plasmakonzentration wird 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. Der Plasmaspiegel hängt nicht linear von der Dosis ab und zeigt im höheren Dosisbereich einen flachen Kurvenverlauf.

Die maximale Plasmakonzentration wird 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 Plasmakonzen-

trationen 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 Schwellenkonzentration für 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 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.

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

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carbamazepin Heumann 300 mg

Blister aus PVC und Aluminiumfolie mit 50 **N1**, 90 **N2**, 100 **N2**, 180 (2 × 90) und 200 (2 × 100) **N3** Retardtabletten. Klinikpackungen mit 500 (10 × 50) Retardtabletten

Carbamazepin Heumann 600 mg

Blister aus PVC und Aluminiumfolie mit 50 **N1**, 90 **N2**, 100 **N2**, 180 (2 × 90) und 200 (2 × 100) **N3** Retardtabletten. Klinikpackungen mit 500 (10 × 50) und 5.000 (10 × 10 × 50) Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
norispharm GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

7354.00.00
4488.01.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11.09.1989/26.02.2008
29.04.1985/29.10.2001

10. Stand der Information

05/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt