

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg
Retardtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Retardtablette enthält 400 mg Carbamazepin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis gelbliche, runde, kleeblattförmige Tablette mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von

- Epilepsien:
 - einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle)
 - komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle)
 - Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal)
 - gemischte Epilepsieformen
- Trigeminus-Neuralgie
- genuiner Glossopharyngeus-Neuralgie
- schmerzhafter diabetischer Neuropathie
- nicht-epileptischen Anfällen bei Multipler Sklerose, wie z. B. Trigeminus-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzattacken

Zur Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

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 nicht retardierten auf retardierte Darreichungsformen 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).

Dosierung

Die Behandlung mit Carbamazepin wird einschleichend, mit einer niedrigen Initialdosis, je nach Art und Schwere des Krankheits-

bildes, individuell begonnen, danach wird die Dosis langsam bis zur wirksamen Erhaltungsdosis erhöht.

Die Tagesdosis wird in der Regel in 1 bis 2 Einzelgaben verabreicht.

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

Die Festlegung der therapeutischen Dosis sollte, insbesondere bei 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 kombinierter Medikation).

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

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

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

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

	Anfangs- dosis täglich	Erhaltungs- dosis täglich
Erwachsene	abends 200 mg	morgens 200–600 mg abends 400–600 mg
Kinder*		
6–10 Jahre	abends 200 mg	morgens 200 mg abends 200–400 mg
11–15 Jahre	abends 200 mg	morgens 200–400 mg abends 400–600 mg

* Hinweise:

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

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Epilepsien

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 200–400 mg Carbamazepin/Tag langsam auf die Erhaltungsdosis

von 800–1200 mg Carbamazepin/Tag erhöht.

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

Empfohlenes Dosierschema siehe oben.

Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie

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

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 200 mg Carbamazepin (entsprechend 1-mal ½ Retardtablette) ausreichend.

Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie

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

Nicht-epileptische Anfälle bei Multipler Sklerose

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 400–800 mg Carbamazepin/Tag (entsprechend 2-mal ½-1 Retardtablette in 1–2 Einzelgaben).

Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 600 mg Carbamazepin/Tag (entsprechend morgens ½ Retardtablette und abends 1 Retardtablette).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 1200 mg Carbamazepin/Tag (entsprechend 2-mal 1½ Retardtabletten) erhöht werden.

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

Es sind regelmäßige Kontrollen des Carbamazepin-Plasmaspiegels vorzunehmen. Wegen der zentralnervösen und vegetativen Nebenwirkungen wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

Prophylaxe manisch-depressiver Phasen

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

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 nicht-retardierte Darreichungsformen von Carbamazepin retardierten Darreichungsformen vorzuziehen.

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

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Carbamazepin sollte im Einzelfall ein in der Epilepsiebehandlung erfahrener Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen sind eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach 2–3-jähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über 1–2 Jahre erfolgen; Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen, anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

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

Für die Behandlungsdauer der Schmerz-zustände bei diabetischer Neuropathie und der nicht-epileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose gilt das Gleiche.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkoholentzugssyndrom-Behandlung sollte die Therapie mit Carbamazepin unter ausschleichender Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

Kinder und Jugendliche

Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten sind wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes und fehlender Erfahrung mit Retardtabletten für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder strukturell verwandte Medikamente (z. B. trizyklische Antidepressiva) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- Vorliegen einer Knochenmarkschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorschicht
- atrioventrikulärem Block
- hepatischer Porphyrie, auch in der Vorgeschichte (z. B. akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und Toxische epidermale 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, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwerer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittellexanthem (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, 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 %).

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

Carbamazepin 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 Abschnitte 4.8 und 4.2)

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

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

Zwischen Carbamazepin und den folgenden Wirkstoffen können Kreuzallergien auftreten:

- Oxcarbazepin
- Phenytoin
- Phenobarbital

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

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

Bei Auftreten bestimmter Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenien und Thrombozytopenien) kann das Absetzen von Carbamazepin 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, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Nach 6-monatiger Behandlung reichen teilweise 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 behandelt werden, erforderlich, darf die Um-

stellung nicht plötzlich erfolgen, sondern es muss ausschleichend auf die Behandlung mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden.

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

Wenn Carbamazepin zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen bei unzureichender Wirksamkeit von Lithium allein in Ausnahmefällen zusammen mit Lithium gegeben werden soll, ist zur Vermeidung unerwünschter Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) darauf zu achten, dass eine bestimmte Plasmakonzentration von Carbamazepin nicht überschritten wird (8 µg/ml), der Lithiumspiegel in einem niedrigen therapeutischen Bereich gehalten wird (0,3–0,8 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.

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 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/100 ml
 - Abfall der Leukozyten unter 2.000/mm³ bzw. der Granulozyten unter 1.000/mm³ bzw. der Thrombozyten unter 80.000/mm³
 - symptomatischen Blutbildungsstörungen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mindestens 2 Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin 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 kann und deren Dosis ggf. den klinischen Erfordernissen anzupassen ist.

Dies gilt beispielsweise für:

- andere Antikonvulsiva (Clonazepam, Ethosuximid, Felbamat, Primidon, Lamotrigin, Tiagabin, Topiramaten, Valproinsäure)
- Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam)
- typische Neuroleptika (Haloperidol, Bromperidol)
- 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),
- Kortikosteroide (z. B. Prednisolon, Dexamethason)
- Ciclosporin, Tacrolimus
- blutgerinnungshemmende Arzneimittel (wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicoumarol),
- hormonale Kontrazeptiva
- sowie Praziquantel, Caspofungin, Indinavir, Fentanyl, Midazolam, Phenazon, Methylphenidat, Methadon, Theophyllin, Chinidin, Digoxin, Propranolol, Felodipin, Flunarizin

Bei Einnahme hormonaler Kontrazeptiva 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, nicht-hormonale 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 (Arzneimittel zur Behandlung von Nikotinabhängigkeit) senken sowie den des Metaboliten Hydroxybupropion erhöhen und somit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion verringern.

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

Carbamazepin kann möglicherweise die Metabolisierung von Zotepin (Neuroleptikum) 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), sowie 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.

In einer Interaktionsstudie wurde die Plasmaspiegelkonzentrationen von Carbamazepin und Efavirenz bei gleichzeitiger Anwendung von

Carbamazepin und Efavirenz gesenkt. Die Carbamazepin-Plasmaspiegel sollten daher regelmäßig überwacht und unter Umständen eine andere antikonvulsive Therapie erwogen 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 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 das Auftreten neurologischer 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 Muskeleigenreflexe, Muskelzucken (Muskelfaszikulationen).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die zusätzliche Einnahme von Carba-

mazepin bei vorbestehender Neuroleptika-Therapie das Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms oder eines Stevens-Johnson-Syndroms erhöht.

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht werden.

Die kombinierte Gabe von Carbamazepin und einigen harntreibenden Arzneimitteln (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 sollten die 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 Arzneimittel) anzuwenden, da Carbamazepin zu einer deutlichen Reduktion des Nefazodon-Plasmaspiegels bis hin zum Wirkungsverlust führen kann. Darüber hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und Carbamazepin der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-epoxid verringert.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 Fehlbildungen besonders anfälligen ersten 3 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 1. Trimester liegen für über 500 Schwangerschaften vor. Wie auch für andere Antikonvulsiva sind nach Carbamazepin-Exposition in utero verschiedene Fehlbildungen beschrieben worden. Es treten vermehrt Kombinationen von Anomalien (leichte kraniofaziale Dysmorphien, Fingernagelhypoplasien, Entwicklungsverzögerungen) auf. Aus epidemiologischen Studien ergibt sich ein auf 1 % erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spina bifida, das damit etwa 10fach höher ist als die Normalrate. Es ist bisher ungeklärt, in welchem Maß die Behandlung mit Carbamazepin für die Fehlbildungen verantwortlich ist, da auch ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder genetischen Faktoren nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und auf die Möglichkeit des pränatalen Screenings hingewiesen werden. Folsäuremangel, hervorgerufen durch die enzyminduzierende Wirkung von Carbamazepin, kann ein zusätzlicher Faktor für die Entstehung von Fehlbildungen sein. Deshalb kann die Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft sinnvoll sein. Zur Vermeidung von Blutgerinnungsstörungen wird auch die prophylaktische Gabe von Vitamin 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 Neuge-

borenen berichtet, ebenso über einige Fälle von Erbrechen, Diarrhoe und/oder verminderter Nahrungsaufnahme. Dies könnten Anzeichen eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen sein.

Stillzeit

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

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

Durch das Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, zu Beginn der Behandlung oder in höheren Dosen und/oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifender Arzneimittel kann Carbamazepin 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 beobachteten Nebenwirkungen traten bei alleiniger Verabreichung von Carbamazepin (Monotherapie) seltener als bei gleichzeitiger Gabe anderer Antiepileptika (Kombinationstherapie) auf.

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

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
seltener	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig bis sehr häufig: Blutbildveränderungen (Leukozytose, Eosinophilie oder Leukopenie, Thrombozytopenie)

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 4 Therapiemonate auf.

Sehr selten: Zum Teil lebensbedrohende Blutzellschäden wie Agranulozytose, aplastische Anämie, andere Anämieformen (hämolytisch, megaloblastisch), Retikulozytose, Lymphadenopathie, Milzvergrößerung.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vasculitis, 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: Akute allergische Allgemeinreaktionen, aseptische Hirnhautentzündung mit Myoklonus, Eosinophilie, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyponatriämie

Gelegentlich: Flüssigkeitsretention, Ödeme, Gewichtszunahme, verminderte Plasmaosmolalität.

Selten: Wasserintoxikation mit Erbrechen, Kopfschmerz, Verwirrung, Lethargie und anderen neurologischen Anomalien.

Sehr selten: Erhöhte Cholesterinspiegel, einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyceride, Erhöhung des freien Cortisols im Serum, Osteomalazie (Carbamazepin kann den Serum-Calciumspiegel durch beschleunigten Metabolismus des 25-OH-Cholecalciferols senken).

Insbesondere bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antikonvulsiva können Schilddrüsenfunktionsparameter (T3, T4, TSH, FT4) verändert sein.

Carbamazepin kann den Folsäurespiegel im Serum senken, darüber hinaus gibt es Hinweise auf verminderte Vitamin-B₁₂-Spiegel und erhöhte Homocystein-Spiegel im Serum unter Carbamazepin.

In 2 Fällen wurde eine akute intermittierende Porphyrrie ausgelöst.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Stimmungsveränderungen wie depressive oder manische Verstimmungen, phobische Störungen, aggressives Verhalten, Denkerschwernis, Antriebsverarmung sowie Halluzinationen (akustisch und visuell). Unter der Behandlung mit Carbamazepin können latente Psychosen aktiviert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie (ataktische und zerebellare Störungen).

Gelegentlich: Kopfschmerzen, bei älteren Patienten Verwirrtheit und Unruhe (Agitation), unwillkürliche Bewegungen, wie z. B. Asterix oder Ticks, Störungen der Okulomotorik einhergehend mit Nystagmus und/oder Doppelbildern sowie Akkommodationsstörungen.

Sehr selten: Sprechstörungen, Missempfindungen, Muskelschwäche, Polyneuropathie, periphere Neuritis sowie Lähmungs-

scheinungen der Beine (Paresen), Geschmacksstörungen

Darüber hinaus können bei älteren und hirngeschädigten Patienten dyskinetische Störungen wie orofaziale Dyskinesien, Chorea-athetose (unwillkürliche Bewegungen im Mund-Gesichtsbereich wie Grimassieren, verschraubte Bewegungen) auftreten.

Es gibt Hinweise darauf, dass Carbamazepin zu einer Verschlechterung der Symptome einer Multiplen Sklerose führen kann. Es wurden Fälle von aseptischer Meningitis unter Carbamazepin-Therapie berichtet.

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

Augenerkrankungen

Sehr selten: Konjunktividen

Über Linsentrübung wurde berichtet. Bei 2 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, Hyper- und Hypoakusis, Änderung der Wahrnehmung von Tonhöhen.

Herzkrankungen

Gelegentlich bis selten: Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Verschlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit, insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten Herzfunktionsstörungen.

Gelegentlich: AV-Block, in Einzelfällen mit Synkopen, Hypertonie, Hypotonie (besonders in hoher Dosierung).

Gefäßerkrankungen

Es wurde über Thrombophlebitis und Thromboembolie berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Nausea, Vomitus.

Selten: Diarrhoe, Obstipation

Sehr selten: Bauchschmerzen, Stomatitis, Gingivitis, Glossitis.

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

Leber und Gallenerkrankungen

Häufig: Veränderungen von Leberfunktionswerten.

Selten: Ikterus, lebensbedrohliche akute Hepatitis mit Leberversagen auf allergischer Basis – insbesondere innerhalb der ersten Therapiemonate (s. a. „Erkrankungen des Immunsystems“).

Sehr selten: Verschiedene Formen von Hepatitis (cholestatisch, hepatozellulär, granulomatös, gemischt).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig bis sehr häufig: Allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, wie z. B. Urtikaria oder Pruritus.

Sehr selten bis gelegentlich: Alopecie, vermehrtes Schwitzen, Veränderung der Hautpigmentierung, Akne, Hirsutismus, Vaskulitis.

Selten: Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis, Erythrodermie, Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Purpura, Lupus erythematodes disseminatus.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe. Nach Absetzen von Carbamazepin verschwanden diese Erscheinungen.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: 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: Interstitielle Nephritis oder Nierenversagen, Dysurie, Pollakisurie, Harnretention.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie, Galaktorrhoe, sexuelle Funktionsstörungen, wie z. B. Impotenz, verminderte Libido, verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermiogenese.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer evtl. vorliegenden 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 akzidenteller Einnahme) mit zum Teil letalem Ausgang berichtet.

a) Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Carbamazepin können die unter 4.8 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 (Arrhythmien, Überleitungsstörungen) können vorkommen. In Einzelfällen wurden veränderte Laborparameter gemessen: Leukozytose, Leukopenie, Neutropenie, Glykosurie, Azetonurie.

b) Therapie einer 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 die Herzfunktion sind 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 Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum, ATC-Code: N03AF01

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

Der Wirkungsmechanismus von Carbamazepin 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

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 (ca. 1,72–12 h).

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach einmaliger Gabe (je nach Darreichungsform) bei Erwachsenen nach 4–16 h (ganz selten bis 35 h), bei Kindern etwa 4–6 h erreicht. Die Plasmaspiegel hängen nicht linear von der Dosis ab und zeigen im höheren Dosisbereich einen flachen Kurvenverlauf.

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

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

Der Steady state wird nach 2–8 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 seinem Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid beim Dosierungsintervall von 8 bzw. 12 h nur gering.

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

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 4.5.

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.

Biotransformation

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 0,1–2 % gefunden; er besitzt anti-convulsive Wirkungen.

Elimination

Nach Einzeldosen wird Carbamazepin mit einer Halbwertszeit von ca. 36 h (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 $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg, bei Patienten in Monotherapie etwa $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg, bei Patienten in Kombinationstherapie etwa $113,3 \pm 33,4$ 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

Poly[ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-(2-trimethylammonioethyl)methacrylchlorid] (1 : 2 : 0,1), Triacetin, Talkum, Poly(ethylacrylat-co-methacrylsäure) (1 : 1), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Retardtabletten
Packung mit 100 Retardtabletten
Packung mit 200 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

46006.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. August 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
7. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten

Für **Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten** wurde im Jahr 1994 eine Bioverfügbarkeitsstudie unter single-dose-Bedingungen und im Jahr 1995 eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung unter Steady-state-Bedingungen an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Carbamazepin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	2,48 ± 0,37	2,56 ± 0,37
t_{\max} [h]	31,11 ± 5,26	29,0 ± 6,40
$AUC_{0-\infty}$ [h × µg/ml]	194,14 ± 46,69	198,90 ± 49,28

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen 1 und 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

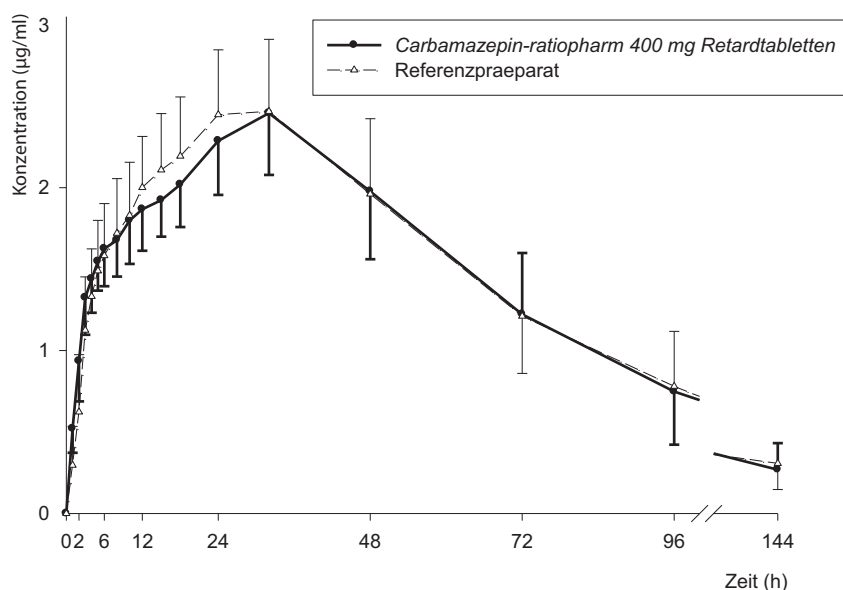


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbamazepin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Carbamazepin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat.

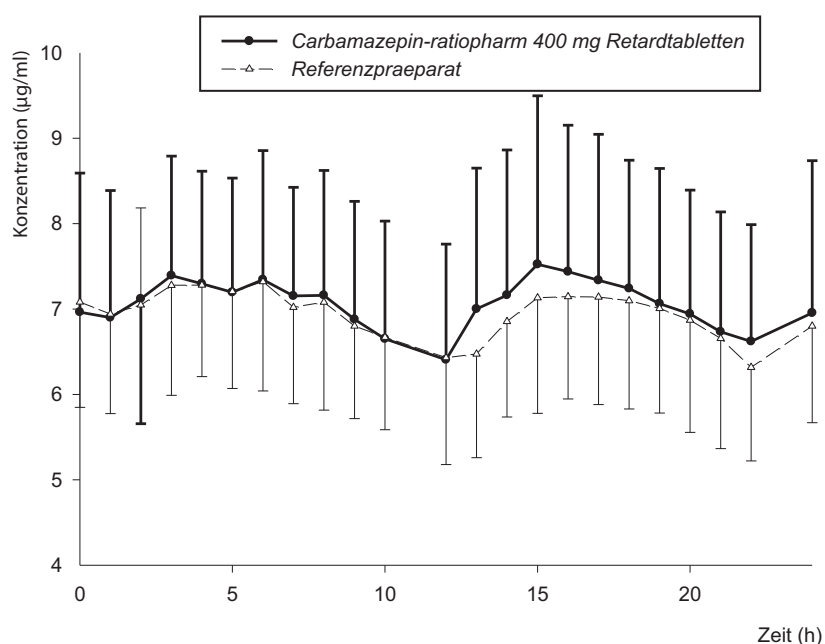


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carbamazepin in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm unter Steady-state-Bedingungen