

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tegretal® Suspension
100 mg/5 ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Suspension (= 1 Messlöffel) enthalten 100 mg Carbamazepin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sorbitol (Ph.Eur.). Dieses Arzneimittel enthält 875 mg Sorbitol pro 5 ml Suspension, entsprechend 175 mg/ml.

Methyl(4-hydroxybenzoat). Dieses Arzneimittel enthält 6 mg Methyl(4-hydroxybenzoat) pro 5 ml, entsprechend 1,2 mg/ml.

Propyl(4-hydroxybenzoat). Dieses Arzneimittel enthält 1,5 mg Propyl(4-hydroxybenzoat) pro 5 ml, entsprechend 0,3 mg/ml.

Propylenglycol. Dieses Arzneimittel enthält 125 mg Propylenglycol pro 5 ml Suspension, entsprechend 25 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension
Weiße viskose Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Die Tagesdosis wird in der Regel in mehreren Einzelgaben verabreicht.

Der allgemeine Tagesdosisbereich liegt zwischen 400 und 1.200 mg Carbamazepin. Eine Gesamttagesdosis von 1.600 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 Mikrogramm/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 Arzneimittel-Interaktionen bei eventuell kombinierter Medikation).

Tegretal Suspension 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 Tegretal Suspension ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen.

Epilepsien:

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 200 bis 400 mg/Tag langsam auf die Erhaltungsdosis von 800 bis 1.200 mg/Tag gesteigert.

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

Folgendes Dosierschema wird empfohlen:

Siehe Tabelle unten

Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 1- bis 2-mal 2 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 200 bis 400 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 2- bis 4-mal 2 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 400 bis 800 mg Carbamazepin pro Tag) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 2-mal 2 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 400 mg Carbamazepin pro Tag) fortzusetzen. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 1.200 mg/Tag. Wenn eine Schmerzlinderung erreicht wurde, sollte versucht werden, die Therapie schrittweise abzusetzen, bis eine weitere Schmerzattacke auftritt.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 2-mal 1 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 200 mg Carbamazepin pro Tag) ausreichend.

Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 3-mal 2 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 3-mal täglich 4 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 1.200 mg Carbamazepin).

Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2- bis 4-mal 2 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 400 bis 800 mg Carbamazepin).

	Anfangsdosis täglich*	Erhaltungsdosis täglich*
<u>Erwachsene:</u>	2- bis 4-mal 100 mg (2 bis 4 Messlöffel)	3-mal 200 bis 400 mg (30 bis 60 ml = 6 bis 12 Messlöffel)
<u>Kinder:**</u>		
Bis zu 1 Jahr	1-mal 100 mg (5 ml = 1 Messlöffel)	1-mal 100 bis 200 mg (5 bis 10 ml = 1 bis 2 Messlöffel)
1 bis 5 Jahren	1- bis 2-mal 100 mg (5 bis 10 ml = 1 bis 2 Messlöffel)	2-mal 100 bis 200 mg (10 bis 20 ml = 2 bis 4 Messlöffel)
6 bis 10 Jahren	2-mal 100 mg (10 ml = 2 Messlöffel)	3-mal 100 bis 200 mg (15 bis 30 ml = 3 bis 6 Messlöffel)
11 bis 15 Jahren	2- bis 3-mal 100 mg (10 bis 15 ml = 2 bis 3 Messlöffel)	3-mal 200 bis 400 mg (30 bis 60 ml = 6 bis 12 Messlöffel)
> 15 Jahre	entsprechend der Erwachsenenendosis	

* 1 Messlöffel enthält in 5 ml Suspension 100 mg Carbamazepin.

**** Hinweise:**

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

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

Empfohlene Maximaldosis:
bis zu 6 Jahren: 35 mg/kg/Tag
6 bis 15 Jahre: 1.000 mg/Tag
> 15 Jahre: 1.200 mg/Tag

Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrom-Behandlung: Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 3-mal 2 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 3-mal täglich 4 Messlöffel Tegretal Suspension (entsprechend 1.200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

Die Kombination von Tegretal Suspension mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfohlen. Entsprechend den klinischen Erfordernissen kann Tegretal Suspension 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 Abschnitt 4.8) wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

Hinweis:

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

Art der Anwendung

Die Suspension wird während oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen. Die Flasche mit der Suspension vor Gebrauch gut schütteln!

In manchen Fällen hat sich die Verteilung der Tagesdosis auf 4 bis 5 Einzelgaben als besonders wirkungsvoll erwiesen.

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 Tegretal Suspension sollte im Einzelfall ein in der Epilepsie-Behandlung erfahrener Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

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

Bei der Neuralgie-Behandlung hat es sich bewährt, die Therapie mit einer für die 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 Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie und der nichtepileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose gilt das Gleiche.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkoholentzugssyndrom-Behandlung sollte die Therapie mit Tegretal Suspension unter ausgleichender Dosierung nach 7 bis 10 Tagen beendet werden.

Kinder

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

4.3 Gegenanzeigen

Tegretal Suspension darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder strukturell verwandte Medikamente (z. B. trizyklische Antidepressiva), Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Vorliegen einer Knochenmarkschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte;
- 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

Tegretal Suspension darf nur unter ärztlicher Überwachung und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter entsprechendem engmaschigem Monitoring angewendet werden bei:

- früheren oder bestehenden hämatologischen Erkrankungen, hämatologischen Reaktionen auf andere Arzneimittel in der Vorgeschichte;
- gestörtem Natrium-Stoffwechsel;
- Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, auch in der Vorgeschichte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8);
- Patienten, die bereits einmal eine Behandlung mit Carbamazepin abgebrochen haben;
- Patienten mit myotoner Dystrophie, da bei dieser Patientengruppe häufig kardiale Überleitungsstörungen auftreten.

Hämatologische Ereignisse

Ein Auftreten von Agranulozytose und aplastischer Anämie wurde mit Carbamazepin in Verbindung gebracht; eine Abschätzung des Risikos ist jedoch aufgrund der sehr geringen Häufigkeit schwierig. In der unbehandelten Bevölkerung beträgt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens 4,7 Fälle/Mio/Jahr für Agranulozytose und 2,0 Fälle/Mio/Jahr für aplastische Anämie.

Eine vorübergehende oder dauerhafte Verminderung der Blutplättchenzahl oder der Zahl weißer Blutkörperchen tritt unter Carbamazepin gelegentlich bis häufig auf. In

der Mehrzahl der Fälle ist dies vorübergehend und prognostiziert nicht den Beginn einer Agranulozytose oder aplastischen Anämie. Trotzdem sollte das Blutbild (einschließlich Thrombozyten und Retikulozyten sowie Serumeisen) zunächst vor der Behandlung mit Tegretal Suspension, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen kontrolliert werden. Nach 6-monatiger Behandlung reichen teilweise 2- bis 4-malige Kontrollen im Jahr aus.

Patienten sollten auf frühe Anzeichen potenzieller hämatologischer Probleme und ebenso auf Symptome dermatologischer und hepatischer Reaktionen aufmerksam gemacht werden. Treten Reaktionen wie Fieber, Halsschmerzen, allergische Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Lymphknotenschwellungen und/oder grippeähnliche Krankheitsbeschwerden, Geschwüre im Mund, Hämatomneigung, petechiale oder Purpurablutungen unter der Behandlung mit Tegretal Suspension auf, sollte der Patient sofort den Arzt aufsuchen und das Blutbild bestimmt werden. Beim Auftreten bestimmter Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenien und Thrombozytopenien) kann das Absetzen von Tegretal Suspension erforderlich sein; dies ist immer der Fall, wenn gleichzeitig Beschwerden wie allergische Symptome, Fieber, Halsschmerzen oder Hautblutungen auftreten. Anhaltspunkte geben die folgenden Aufstellungen:

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 Serumeisen über 150 Mikrogramm%.

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;
- symptomatischen Blutbildungsstörungen.

Schwere Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Tegretal Suspension 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 Behand-

lungswochen 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 Tegretal Suspension 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 Tegretal Suspension darf der Patient nie wieder mit Tegretal Suspension behandelt werden.

Schwere und in einigen Fällen tödliche Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), treten bei schätzungsweise 1 bis 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 geringem Schweregrad) von 5,0 % bei der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % senken kann. Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Untersuchung auf das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin vor. Ist bei Patienten europäischer oder japanischer Herkunft bekannt, dass sie das Allel HLA-A*3101 tragen, kann die Anwendung von Carbamazepin in Erwägung gezogen werden, wenn der voraussichtliche Nutzen größer ist als das Risiko.

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

Es wurde nachgewiesen, dass das Vorhandensein des Allels HLA-B*1502 bei Personen, die von Han-Chinesen oder Thailän-

dern 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 %).

Die Identifizierung Einzelner, die HLA-B*1502-Allel-positiv sind und deshalb nicht mit Carbamazepin therapiert wurden, reduzierte das Auftreten von Carbamazepin-induziertem SJS/TEN.

Limitierung der genetischen Tests

Genetische Tests können niemals eine sorgsame medizinische Betreuung ersetzen. Viele asiatische Patienten, die für HLA-B*1502 positiv sind und mit Tegretal behandelt werden, entwickeln kein SJS/TEN und Patienten, die für HLA-B*1502 negativ sind, können dennoch SJS/TEN entwickeln. Ebenso werden viele HLA-A*3101-positiv Patienten trotz Behandlung mit Tegretal kein SJS, TEN, DRESS, AGEP oder makulopapulösen Ausschlag entwickeln und Patienten aus jeder ethnischen Gruppe, die HLA-A*3101-negativ getestet sind, können trotzdem diese schweren Hautreaktionen entwickeln. Die Rolle möglicher anderer Faktoren zur Entwicklung und Morbidität dieser schweren Hautreaktion wie AED-Dosierung, Compliance, gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel und der Grad an dermatologischer Überwachung wurden nicht untersucht.

Andere Hautreaktionen

Leichte Hautreaktionen, z. B. isolierte makuläre oder makulopapulöse Exantheme, können ebenfalls auftreten und sind meist vorübergehend und nicht gefährlich. Sie verschwinden gewöhnlich innerhalb weniger Tage oder Wochen, entweder bei unveränderter Fortsetzung der Therapie oder nach Dosisreduktion. Da es jedoch schwierig sein kann, die frühen Anzeichen schwerer Hautreaktionen von denen leichter und

vorübergehender Hautreaktionen zu unterscheiden, sollte der Patient unter engmaschiger Beobachtung bleiben und ein sofortiges Absetzen in Betracht gezogen werden, sollten sich die Hautreaktionen bei fortgesetzter Anwendung verschlechtern. Es wurde beobachtet, dass das HLA-A*3101-Allel mit weniger schweren durch Carbamazepin verursachten Hautreaktionen assoziiert ist und möglicherweise das Risiko für Carbamazepin-Nebenwirkungen wie Antikonvulsiva-Hypersensitivität-Syndrom oder nicht schwerwiegenden Ausschlag (makulopapulösen Hautausschlag) vorhersagbar macht. Das HLA-B*1502-Allel ist nicht prädispositiv für das Auftreten der oben aufgeführten Hautreaktionen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Carbamazepin wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen der Klasse I (Sofortreaktionen) einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Angioödem und Berichte über Anaphylaxie berichtet. Wenn ein Patient diese Reaktionen nach der Behandlung mit Carbamazepin entwickelt, muss Carbamazepin abgesetzt und eine alternative Behandlung begonnen werden. Carbamazepin kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, einschließlich Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), eine verzögerte, mehrere Organe betreffende Überempfindlichkeitsreaktion mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz, veränderten Leberfunktionswerten und Vanishing Bile Duct Syndrom (Zerstörung und Verlust der intrahepatischen Gallengänge), die in verschiedenen Kombinationen auftreten können. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (z. B. Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse, Herzmuskel, Dickdarm) (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Es wurde beobachtet, dass das HLA-A*3101-Allel mit dem Auftreten des Hypersensitivität-Syndroms, inkl. makulopapulösem Hautausschlag, assoziiert ist.

Patienten, die auf Carbamazepin Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, sollten informiert werden, dass etwa 25 bis 30 % dieser Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oxcarbazepin (Trileptal) zeigen können.

Eine Kreuzreaktion kann bei Carbamazepin und aromatischen Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Primidon, Phenobarbital) auftreten.

Wenn Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, sollte Carbamazepin sofort abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Da Carbamazepin Absencen hervorrufen bzw. bereits bestehende verstärken kann, sollte Tegretal Suspension bei Patienten, die unter Absencen bzw. gemischten Epilepsieformen, die solche beinhalten, leiden, nicht angewendet werden. In diesen Konstellationen könnte Tegretal Suspension zu einer Anfallsverschlimmerung führen.

Falls es zur Exazerbation von Krampfanfällen kommt, sollte Carbamazepin abgesetzt werden.

Leberfunktion

Vor und während der Behandlung mit Tegretal Suspension müssen die Leberwerte kontrolliert werden; es wird eine Bestimmung vor Behandlungsbeginn, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen empfohlen. Das gilt insbesondere für Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese oder für ältere Patienten. Nach 6-monatiger Behandlung reichen teilweise 2- bis 4-malige Kontrollen im Jahr aus.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen einer Hepatitis wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut, Vergrößerung der Leber umgehend den Arzt aufzusuchen.

Wenn sich eine Leberfunktionsstörung verschlechtert oder eine floride Lebererkrankung auftritt, sollte Carbamazepin sofort abgesetzt werden.

Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor und regelmäßig während der Behandlung mit Tegretal Suspension einen Harnstatus und den Harnstoff-Stickstoff zu bestimmen.

Hyponatriämie

Unter Einnahme von Carbamazepin kommt es bekanntermaßen zu einer Hyponatriämie. Bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen, die mit einer niedrigen Serum-Natrium-Konzentration einhergehen, oder bei Patienten, die gleichzeitig mit die Natrium-Konzentration senkenden Arzneimitteln (z. B. Diuretika, Arzneimittel, die mit einer inadäquaten ADH-Sekretion in Verbindung stehen) behandelt werden, sollte die Serum-Natrium-Konzentration vor der Behandlung bestimmt werden. Danach sollte die Serum-Natrium-Konzentration zunächst nach etwa zwei Wochen und dann während der ersten drei Monate der Behandlung in monatlichen Abständen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit bestimmt werden. Die oben genannten Risikofaktoren treten besonders bei älteren Patienten auf. Wenn eine Hyponatriämie festgestellt wird, ist eine Flüssigkeitsrestriktion eine wichtige Gegenmaßnahme, falls dies klinisch indiziert ist.

Hypothyreose

Carbamazepin kann durch Enzyminduktion die Serum-Konzentration von Schilddrüsenhormonen reduzieren, wodurch eine Erhöhung der Dosis einer Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Patienten mit Hypothyreose erforderlich wird. Daher ist eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion empfohlen, um die Dosierung einer Schilddrüsenhormonersatztherapie anzupassen.

Anticholinerge Effekte

Carbamazepin hat eine schwache anticholinerge Aktivität. Patienten mit Glaukom (grüner Star) und Harnretention sollten daher während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Psychiatrische Reaktionen

Die Möglichkeit einer Aktivierung latenter Psychosen und, v. a. bei älteren Patienten, des Auftretens von Verwirrungs- oder Er-

regungszuständen sollte stets bedacht werden.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

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 Tegretal Suspension 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.

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Carbamazepin kann zu fetalen Schäden führen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Eine pränatale Exposition gegenüber Carbamazepin kann das Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen und andere nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).

Carbamazepin sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen die Risiken.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten umfassend über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden, wenn sie während der Schwangerschaft Carbamazepin einnehmen.

Vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Carbamazepin zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung hormoneller Kontrazeptiva führen; daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden beraten werden (siehe unten im Absatz „Hormonale Kontrazeptiva“ und Abschnitte 4.5 und 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie ihren Arzt konsultieren müssen, sobald sie eine Schwangerschaft planen, um vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Kontrazeption über einen Wechsel zu einer alternativen Behandlung zu sprechen (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie schwanger

werden oder vermuten, schwanger zu sein, und Carbamazepin einnehmen.

Hormonale Kontrazeptiva

Bei mit Tegretal Suspension behandelten Patientinnen, die gleichzeitig hormonale Kontrazeptiva (die „Pille“) verwendeten, wurde über Durchbruchblutungen berichtet. Die Zuverlässigkeit der hormonalen Kontrazeption mit Östrogen- und/oder Progesteronderivaten kann aufgrund der enzyminduzierenden Eigenschaften von Tegretal Suspension negativ beeinflusst oder sogar aufgehoben werden. Deshalb sollten Frauen im gebärfähigen Alter andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Plasmaspiegel-Monitoring

Obwohl die Korrelation zwischen Dosis von Carbamazepin und Plasmaspiegel einerseits und zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit andererseits sehr zweifelhaft ist, kann ein Plasmaspiegel-Monitoring in den folgenden Fällen nützlich sein: auffälliger Anstieg der Anfallshäufigkeit, Überprüfung der Patienten-Compliance, während der Schwangerschaft, bei der Behandlung von Kindern oder Heranwachsenden, bei Verdacht auf Resorptionsstörungen, bei Verdacht auf toxische Effekte, wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Alkoholentzugssyndrom

Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom darf Tegretal Suspension nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

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

Gabe zusammen mit Lithium

Wenn Tegretal Suspension 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 Abschnitt 4.5) darauf zu achten, dass eine bestimmte Plasmakonzentration von Carbamazepin nicht überschritten wird (8 Mikrogramm/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.

Photosensibilisierung

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

Dosisreduktion und Entzugseffekte

Ein abruptes Absetzen von Carbamazepin kann zu Anfällen führen. Daher sollte Carbamazepin schrittweise über einen Zeitraum von 6 Monaten abgesetzt werden. Wird eine Umstellung der Therapie bei Patienten mit Epilepsie, die mit Tegretal Suspension behandelt werden, erforderlich, darf die Um-

stellung nicht plötzlich erfolgen, sondern es muss ausschleichend auf die Behandlung mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden. Falls bei Epilepsiepatienten eine abrupte Umstellung von Carbamazepin auf ein anderes Antiepileptikum erforderlich ist, sollte diese unter Abdeckung mit geeigneten Medikamenten erfolgen.

Laborkontrollen

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, gegebenenfalls sind die Tagesdosen zu reduzieren.

Stürze

Eine Tegretal-Behandlung kann mit Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrheitszuständen und Sedierung (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) verbunden sein. Dies kann zu Stürzen und damit zu Frakturen oder anderen Verletzungen führen. Bei Patienten mit Krankheiten, Beschwerden oder Medikationen, die diese Auswirkungen verstärken könnten, sollte eine umfassende Beurteilung des Sturzrisikos in Betracht gezogen werden. Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Tegretal Suspension sollte dies wiederholt erfolgen.

Sonstige Bestandteile

Tegretal Suspension enthält Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Tegretal Suspension enthält Propylenglycol. Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Tegretal Suspension enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Carbamazepin in Kombination mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) wird nicht empfohlen. Daher muss eine Behandlung mit MAO-Hemmern mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Tegretal Suspension beendet worden sein.

Beeinflussung der Plasmakonzentration anderer Arzneimittel durch Carbamazepin

Carbamazepin induziert das Cytochrom-P-450-System (überwiegend das Isoenzym CYP3A4) und andere Phase-I- und Phase-II-Enzymsysteme in der Leber, so dass die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die hauptsächlich über CYP3A4 abgebaut werden, verringert und diese unter Umständen unwirksam werden können. Ihre Dosis ist gegebenenfalls den klinischen Erfordernissen anzupassen.

Dies gilt beispielsweise für:

- Analgetika, entzündungshemmende Substanzen: Buprenorphin, Fentanyl, Methadon, Paracetamol (Langzeitanwendung von Carbamazepin und Paracetamol (Acetaminophen) kann zu einer Hepatotoxizität führen), Phenazon, Tramadol
- Anthelmintika: Praziquantel, Albendazol
- Antikoagulantien: Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol, Acenocumarol, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban
- Antidepressiva: Bupropion, Citalopram, Mianserin, Nefazodon, Sertralin, Trazodon (anscheinend jedoch Verstärkung des antidepressiven Effekts von Trazodon)
- Trizyklische Antidepressiva: Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin
- Antimimetika: Aprepitant
- Andere Antikonvulsiva: Clonazepam, Ethosuximid, Felbamat, Lamotrigin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Primidon, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid. Um eine Phenytoin-Intoxikation und subtherapeutische Konzentrationen von Carbamazepin zu vermeiden, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin auf 13 Mikrogramm/ml einzustellen, bevor die zusätzliche Behandlung mit Carbamazepin aufgenommen wird.
- Antimykotika: Caspofungin, Antimykotika vom Azoltyp: z. B. Itraconazol, Voriconazol. Für Patienten, die mit Voriconazol oder Itraconazol behandelt werden, sind alternative Antikonvulsiva zu empfehlen.
- Antivirale Substanzen: Proteaseinhibitoren zur Behandlung von HIV, z. B. Indinavir, Ritonavir, Saquinavir
- Anxiolytika: Alprazolam, Midazolam, Clonazepam
- Bronchodilatoren, Antiasthmatica: Theophyllin
- Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus
- Herz-Kreislauf-Medikamente: Kalzium-Antagonisten (vom Dihydropyridin-Typ, z. B. Felodipin), Digoxin, Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Ivabradin.
- Hormonale Kontrazeptiva
- Kortikosteroide: z. B. Prednisolon, Dexamethason
- Typische Neuroleptika: Haloperidol, Bromperidol
- Atypische Neuroleptika: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Aripiprazol, Paliperidon
- Schilddrüsenhormone: Levothyroxin
- Tetracykline: z. B. Doxycyclin
- Zytostatika: Imatinib, Cyclophosphamid, Lapatinib, Temsirolimus
- Sonstige: Chinidin, Östrogene, Methylphenidat, Progesteronderivate, Propranolol, Flunarizin, Rifabutin
- Arzneimittel zur Therapie der erektilen Dysfunktion: Tadalafil.

Bei Einnahme der „Pille“ können, zusätzlich zur Wirkungsabschwächung der hormonalen Kontrazeptiva, plötzliche Zwischenblutungen auftreten. Deshalb 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 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 antidepressiven Effekt von Trazodon zu verstärken.

Carbamazepin kann möglicherweise die Metabolisierung von Zotepin beschleunigen.

Verminderte Plasmakonzentration von Carbamazepin

Carbamazepin wird durch das Cytochrom-P-450-System (überwiegend durch das Isoenzym CYP3A4) metabolisiert. Induktoren von CYP3A4 könnten daher den Carbamazepin-Metabolismus erhöhen und dadurch möglicherweise zu einer Verringerung der Carbamazepin-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirkung führen. Umgekehrt könnte es nach Absetzen eines CYP3A4-Induktors zu einem verringerten Metabolismus von Carbamazepin kommen und in der Folge zu einem Anstieg der Carbamazepin-Plasmakonzentration. Eine Verringerung der Carbamazepin-Plasmakonzentration ist z. B. möglich durch die folgenden Substanzen (nach Substanzklassen geordnet):

- Andere Antikonvulsiva: Felbamat, Methosuximid, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phensuximid, Phenytoin (um eine Phenytoin-Intoxikation und subtherapeutische Konzentrationen von Carbamazepin zu vermeiden, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin auf 13 Mikrogramm/ml einzustellen, bevor die zusätzliche Behandlung mit Carbamazepin aufgenommen wird), Fosphenytoin, Primidon, Progabid und möglicherweise (hier sind die Daten teilweise widersprüchlich) Clonazepam, Valproinsäure, Valpromid
- Tuberkulosemittel: Rifampicin
- Bronchodilatoren, Antiasthmatica: Theophyllin, Aminophyllin
- Dermatika: Isotretinoin
- Zytostatika: Cisplatin, Doxorubicin
- Sonstige: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Andererseits können die Plasmaspiegel des pharmakologisch wirksamen Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid durch Valproinsäure sowie Primidon erhöht werden.

Durch 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 Tegretal Suspension gegebenenfalls anzupassen.

Erhöhte Plasmakonzentration von Carbamazepin und/oder Carbamazepin-10,11-epoxid

Carbamazepin wird hauptsächlich durch Cytochrom-P-450 3A4 (CYP3A4) zu dem aktiven Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Inhibitoren von CYP3A4 kann daher zu einem Anstieg der Carbamazepin-Plasmakonzentration führen, die Nebenwirkungen zur Folge haben kann.

Erhöhte Plasmaspiegel von Carbamazepin können zu den unter Abschnitt 4.8 genannten Symptomen (z. B. Schwindel, Benommenheit, Gangunsicherheit, Doppelsehen) führen. Daher sollte die Carbamazepin-Plasmakonzentration bei Auftreten solcher Symptome überprüft und die Dosis nötigenfalls verringert werden.

Die Plasmakonzentration an Carbamazepin kann z. B. durch die folgenden Substanzen (geordnet nach Substanzklassen) erhöht werden:

- Analgetika, entzündungshemmende Substanzen: Dextropropoxyphen/Propoxyphen, Ibuprofen
- Androgene: Danazol
- Antibiotika: Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Troleandomycin, Josamycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin)
- Antidepressiva: Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon, Paroxetin, Trazodon, Viloxazin, möglicherweise auch Desipramin
- Andere Antikonvulsiva: Stiripentol, Vigabatrin
- Antimykotika: vom Azoltyp (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol). Für Patienten, die mit Voriconazol oder Itraconazol behandelt werden, sind alternative Antikonvulsiva zu empfehlen.
- Antihistaminika: Terfenadin
- Tuberkulosemittel: Isoniazid
- Antivirale Substanzen: Proteaseinhibitoren zur Behandlung von HIV, z. B. Ritonavir
- Carboanhydrasehemmer (Diuretika): Acetazolamid
- Kalzium-Antagonisten: Diltiazem, Verapamil
- Muskelrelaxanzien: Oxybutynin, Dantrolen
- Neuroleptika: Loxapin, Olanzapin, Quetiapin
- Plättchenaggregationshemmer: Ticlopidin
- Ulcustherapeutika: Omeprazol, möglicherweise Cimetidin
- Sonstige: Grapefruitsaft, Nicotinamid (in hoher Dosierung)

Erhöhte Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid

Die menschliche mikrosomale Epoxid-Hydrolase wurde als dasjenige Enzym identifiziert, das die Bildung des 10,11-trans-Diols aus Carbamazepin-10,11-epoxid bewirkt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren der menschlichen mikrosomalen Epoxid-Hydrolase kann daher zu erhöhten Plasmakonzentrationen an Carbamazepin-10,11-epoxid führen.

Erhöhte Plasmaspiegel von Carbamazepin-10,11-epoxid können zu den in Abschnitt 4.8 genannten Symptomen (z. B. Schwindel, Benommenheit, Gangunsicherheit, Doppelsehen) führen. Daher sollte die

Direkt wirkende orale Antikoagulanzen (NOAC)	Empfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von NOAC und Carbamazepin
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • In der Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sollte die gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen. • Bei der Behandlung von TVT und LE sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden.
Rivaroxaban	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Zeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.
Dabigatran	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Edoxaban	Die gleichzeitige Gabe sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

Plasmakonzentration bei Auftreten solcher Symptome überprüft und die Dosis nötigenfalls angepasst werden, wenn folgende Substanzen gleichzeitig gegeben werden:

Loxapin, Quetiapin, Primidon, Progabid, Valproinsäure, Valnoctamid, Valpromid und Brivaracetam.

Weitere Wechselwirkungen, die besonderer Aufmerksamkeit bedürfen

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Levetiracetam kann die Toxizität von Carbamazepin erhöhen.

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Lithium oder Metoclopramid einerseits und von Neuroleptika (Haloperidol, Thioridazin) andererseits 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, auch bei Vorliegen therapeutischer Lithium-Spiegel, 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-faszikulationen).

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

Die Wirksamkeit nicht-depolarisierender 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 gegebenenfalls erhöht werden.

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

Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin und direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban) kann zu reduzierten Plasmaspiegeln der direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen führen. Weitere Details entnehmen Sie bitte der oben stehenden Tabelle.

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 Stevens-Johnson-Syndroms erhöht.

Bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Akne-Behandlung) und Tegretal Suspension sollten die Carbamazepin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Tegretal Suspension 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 Tegretal Suspension die Schilddrüsenparameter zu bestimmen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung der Schilddrüsenhormon-Präparate 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, Tegretal Suspension nicht in Kombination mit Nefazodon (depressionslösendes Mittel) anzuwenden, da Tegretal Suspension zu einer deutlichen Reduktion des Nefazodon-Plasmaspiegels bis

hin zum Wirkungsverlust führen kann. Darüber hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und Tegretal Suspension der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-epoxid erniedrigt.

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

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Durch Interferenz bei der HPLC-Analyse kann Carbamazepin zu falsch positiven Perphenazin-Konzentrationen führen.

Carbamazepin und sein 10,11-Epoxid-Metabolit können bei Fluoreszenzpolarisations-Immunoassays zu falsch positiven Konzentrationen von trizyklischen Antidepressiva führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Carbamazepin sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen die Risiken. Die Frau sollte umfassend über die Risiken einer möglichen Schädigung des Fötus informiert werden, wenn Carbamazepin während der Schwangerschaft eingenommen wird, und verstehen, wie wichtig es ist, eine Schwangerschaft zu planen. Vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Carbamazepin zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung hormoneller Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollten mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (wie ein Intrauterinpeessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, und insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden.

Ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu

Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da die Therapie mit mehreren Antiepileptika, insbesondere bei einer Polytherapie mit Valproat, mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als die Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum.

Risiken im Zusammenhang mit Carbamazepin

Beim Menschen passiert Tegretal Suspension die Plazenta. Eine pränatale Exposition gegenüber Carbamazepin kann das Risiko für angeborene Fehlbildungen und andere nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung erhöhen. Beim Menschen ist die Carbamazepin-Exposition während der Schwangerschaft mit einer 2- bis 3-mal höheren Häufigkeit von schweren Fehlbildungen assoziiert als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Häufigkeit 2 bis 3 % beträgt. Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte (Spina bifida), kraniofaziale Defekte wie Lippen-/Gaumenspalte, kardiovaskuläre Fehlbildungen, Hypospadie, Hypoplasien der Finger und andere Anomalien, die verschiedene Körpersysteme betreffen, wurden bei den Nachkommen von Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft Carbamazepin eingenommen haben. Für diese Fehlbildungen wird eine spezielle pränatale Überwachung empfohlen. Bei Kindern von Frauen mit Epilepsie, die Carbamazepin allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft anwendeten, wurde über neurologische Entwicklungsstörungen berichtet. Studien zum Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft Carbamazepin ausgesetzt waren, sind widersprüchlich, und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.

Carbamazepin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Frau sollte umfassend über die Risiken der Einnahme von Carbamazepin während der Schwangerschaft informiert werden und diese verstehen.

Die Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für Fehlbildungen unter Carbamazepin dosisabhängig sein könnte. Wenn nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung keine alternative Behandlungsoption geeignet ist und die Behandlung mit Carbamazepin fortgesetzt wird, sollten eine Monotherapie und die niedrigste wirksame Dosis von Carbamazepin angewendet werden, eine Überwachung der Plasmaspiegel wird empfohlen. Die Plasmakonzentration könnte am unteren Rand des therapeutischen Bereichs von 4 bis 12 Mikrogramm/ml gehalten werden, sofern die Anfallskontrolle aufrechterhalten wird.

Es wurde berichtet, dass einige Antiepileptika wie Carbamazepin die Serumfolatspiegel senken. Dieser Mangel kann zu einer

erhöhten Inzidenz von Geburtsfehlern bei den Nachkommen behandelter Frauen mit Epilepsie beitragen. Eine Folsäure-Supplementierung vor und während der Schwangerschaft wird empfohlen. Zur Vorbeugung von Blutungsstörungen bei den Nachkommen wird außerdem empfohlen, der Mutter in den letzten Wochen der Schwangerschaft sowie dem Neugeborenen Phytonadion (Vitamin K1) zu geben.

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Kontrazeption auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Carbamazepin schwanger wird, sollte sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der die Behandlung mit Carbamazepin neu bewertet und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung zieht.

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 bis 7 Mikrogramm/ml) liegen. Bei einer Dosis von < 400 mg Carbamazepin pro Tag sind die Fehlbildungsraten niedriger als bei höheren Dosen.

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

Stillzeit

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in die Muttermilch über (Milch/Plasmakonzentrationsverhältnisse von 0,24 bis 0,69). Der Nutzen des Stillens sollte jedoch gegen das geringe Risiko von Nebenwirkungen beim Säugling abgewogen werden. Tegretal Suspension darf in der Stillzeit eingenommen werden, vorausgesetzt, der gestillte Säugling wird bezüglich des Auftretens möglicher unerwünschter Wirkungen beobachtet (verringerte Gewichtszunahme, Sedierung, allergische Hautreaktionen). Beim Auftreten solcher Substanzwirkungen sollte abgestellt werden. Es liegen einige Berichte über cholestatische Hepatitis bei Neugeborenen vor, die pränatal oder während der Stillzeit Carbamazepin ausgesetzt waren. Daher sollten gestillte Kinder, deren Mütter mit Carbamazepin behandelt werden, sorgfältig auf hepatobiliäre Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

Es traten Einzelfälle sexueller Funktionsstörungen auf, wie z. B. Impotenz oder verminderte Libido. Sehr selten wurde über verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermatogenese berichtet.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

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

Ein Teil der Nebenwirkungen tritt dosisabhängig vor allem zu Beginn der Behandlung, bei zu hoher Anfangsdosierung oder bei älteren Patienten sehr häufig oder häufig auf, so zentralnervöse Störungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Sedierung, Doppeltsehen), gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen) und allergische Hautreaktionen.

Dosisabhängige Nebenwirkungen klingen meist innerhalb einiger Tage von selbst oder nach vorübergehender Dosisreduktion ab. Daher sollte Tegretal Suspension möglichst einschleichend dosiert werden. Zentralnervöse Störungen können ein Zeichen einer relativen Überdosierung oder starker Schwankungen der Plasmaspiegel sein; daher empfiehlt es sich in diesen Fällen, die Plasmaspiegel zu bestimmen.

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Terminologie entsprechend der Organklassen aufgeführt. Innerhalb der Organklassen sind die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere aufgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt** Reaktivierung einer Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 6.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig Leukopenie. Nach Literaturangaben tritt dabei 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.

Häufig Thrombozytopenie, Eosinophilie.

Selten Leukozytose, Lymphadenopathie.

Sehr selten Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie, Aplasie der Erythrozyten, Anämie, megaloblastäre Anämie, Retikulozytose, hämolytische Anämie, Milzvergrößerung.

Nicht bekannt** Knochenmarkinsuffizienz.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich Verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Pseudolymphom, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz oder mit veränderten Leberfunktionswerten und Vanishing Bile Duct Syndrome (progrediente cholestatische Hepatopathie mit Zerstörung und Schwund der intrahepatischen Gallengänge). 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, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Hypogammaglobulinämie.

Nicht bekannt** Ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]).

Endokrine Erkrankungen

Häufig Ödeme, Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Hyponatriämie und verminderte Plasmaosmolalität aufgrund einer ADH-ähnlichen Wirkung, die selten zu Wasserintoxikation mit Lethargie, Erbrechen, Kopfschmerz, Verwirrheitszuständen und anderen neurologischen Störungen führen kann.

Sehr selten Galaktorrhö und Gynäkomastie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten Folsäuremangel, verminderter Appetit.

Sehr selten Akute Porphyrie (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata), nicht-

akute Porphyrie (Porphyria cutanea tarda).

Nicht bekannt** Hyperammonämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich Bei älteren Patienten Verwirrheitszustände und Unruhe (Agitation).

Selten Halluzinationen (akustisch und visuell), Depression, depressive oder manische Verstimmungen, Ruhelosigkeit, aggressives Verhalten.

Sehr selten Aktivierung latenter Psychosen, Stimmungsveränderungen wie phobische Störungen, Denkerschwerinis, Antriebsverarmung.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Häufig Kopfschmerzen, Doppelbilder.

Gelegentlich Unwillkürliche Bewegungen wie z.B. Tremor, Asterixis, Dystonie oder Ticks, Störungen der Okulomotorik einhergehend mit Nystagmus.

Selten Dyskinetische Störungen wie orofaziale Dyskinesien, Choreoathetose (unwillkürliche Bewegungen im Mund-Gesichtsbereich wie Grimassieren, verschraubte Bewegungen), Sprechstörungen (z.B. Dysarthrie, verwaschene Sprache), Polyneuropathie, periphere Neuritis, periphere Neuropathie, Parästhesie, Paresen.

Sehr selten Malignes Neuroleptisches Syndrom, aseptische Meningitis mit Myoklonus und peripherer Eosinophilie, Dysgeusie.

Nicht bekannt** Gedächtnisstörung.

Es gibt Hinweise darauf, dass Carbamazepin zu einer Verschlechterung der Symptome einer Multiplen Sklerose führen kann. Wie bei Einnahme anderer Medikamente gegen Anfallsleiden auch, kann es unter Carbamazepin zu einer Anfallshäufung kommen; insbesondere Absencen können verstärkt oder neu auftreten.

Augenerkrankungen

Häufig Akkommodationsstörungen (z.B. verschwommenes Sehen).

Sehr selten Linsenrübung, Konjunktivitis. Bei zwei Patienten wurde in Zusammenhang mit einer Carbamazepin-Langzeittherapie über Retinotoxizität berichtet, die nach Absetzen des Carbamazepins rückläufig war.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten Hörstörungen, z.B. Tinnitus und Hyper- und Hypoakusis sowie Änderung der Wahrnehmung von Tonhöhen.

Herzkrankungen

Gelegentlich Erregungsleitungsstörungen, AV-Block in Einzelfällen mit Synkopen.
Gelegentlich bis selten Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Verschlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit.

Gefäßkrankungen

Selten Hypertonie oder Hypotonie.
Sehr selten Kreislaufkollaps, Embolie (z. B. Lungenembolie), Thrombophlebitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen.
Häufig Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit.
Gelegentlich Diarrhö, Obstipation.
Selten Bauchschmerz.
Sehr selten Schleimhautentzündungen im Mund-Rachen-Bereich (Stomatitis, Gingivitis, Glossitis), Pankreatitis.
Nicht bekannt** Kolitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten Verschiedene Formen von Hepatitis (cholestatisch, hepatozellulär, gemischt), Vanishing Bile Duct Syndrome, Ikterus, lebensbedrohliche akute Hepatitis, insbesondere innerhalb der ersten Therapiemonate, Lebersversagen.
Sehr selten Granulomatöse Lebererkrankung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig Allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, wie z. B. Urtikaria (auch stark ausgeprägt).
Gelegentlich Exfoliative Dermatitis, Erythrodermie.
Selten Lupus erythematodes disseminatus, Pruritus.
Sehr selten Stevens-Johnson-Syndrom*, Lyell-Syndrom (Toxische epidermale Nekrolyse), Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Veränderung der Hautpigmentierung, Purpura, Akne, vermehrtes Schwitzen, Alopezie; Hirsutismus und Vasculitis wurden sehr selten berichtet, aber hier ist der kausale Zusammenhang unklar.
Nicht bekannt** Akute generalisierte exanthematische Pustulose

(AGEP), lichenoider Keratose, Onychomadesse.

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 Knochenerkrankungen

Selten Muskelschwäche.
Sehr selten Störungen im Knochenstoffwechsel (vermindertes Serum-Kalzium und vermindertes 25-OH-Cholecalciferol), was vereinzelt zu Osteomalazie führte, Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe.
Nicht bekannt** Frakturen.

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 (z. B. Albuminurie, Hämaturie, Oligurie, erhöhter Harnstoffstickstoff im Blut/Azotämie).
Sehr selten Tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen, andere Harnbeschwerden (häufiges Wasserlassen, Dysurie, Pollakisurie, Harnretention).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane

Sehr selten Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido, erektile Dysfunktion, verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermio-genese (verminderte Spermienzahl und/oder -beweglichkeit).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig Erschöpfung.
Untersuchungen
Sehr häufig Anstieg der γ -GT-Werte (bedingt durch hepatische Enzyminduktion), üblicherweise klinisch nicht relevant.
Häufig Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut.
Gelegentlich Anstieg der Transaminasen.

Sehr selten Erhöhter Augeninnendruck, erhöhte Cholesterinspiegel einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyzeride, veränderte Schilddrüsenfunktionsparameter: Vermindertes L-Thyroxin (freies Thyroxin, Thyroxin, Trijodthyronin) und erhöhtes TSH im Blut, meist ohne klinische Symptome, Erhöhung des freien Cortisols im Serum, erhöhte Prolaktin-Spiegel im Blut.

Es gibt Hinweise auf verminderte Vitamin-B₁₂-Spiegel und erhöhte Homocystein-Spiegel im Serum.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt** Sturz (in Verbindungen mit durch die Tegretal-Behandlung ausgelöste Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrheitszustand und Sedierung (siehe Abschnitt 4.4).

* In einigen asiatischen Ländern auch selten (siehe Abschnitt 4.4)

** Spontanmeldungen und Literaturfälle von Nebenwirkungen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zusätzliche Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen (Häufigkeit nicht bekannt)

Im Rahmen von Erfahrungen nach Markteinführung von Tegretal wurden Nebenwirkungen anhand von Spontanmeldungen und Literatur bekannt. Da die Meldungen freiwillig und von einer unbekanntem Populationsgröße erfolgten, ist die Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Tegretal Suspension enthält Propyl-4-hydroxybenzoat und Methyl-4-hydroxybenzoat. Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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 bis 20 g) auf, wobei die Plasmaspiegel immer über 20 Mikrogramm/ml liegen. Akzidentelle oder suizidale Einnahmen mit Plasmakonzentrationen von 38 Mikrogramm/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.

Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Tegretal Suspension können die unter Abschnitt 4.8 genannten Symptome verstärkt in Erscheinung treten. Normalerweise sind bei Überdosierungen das zentrale Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System sowie das respiratorische System betroffen.

Zentrales Nervensystem

ZNS-Depression, Bewusstseinsstörungen (Benommenheit, Somnolenz, Stupor, Koma), Schwindel, Desorientiertheit, Unruhe, Erregung, Verwirrtheit, Halluzinationen, verschwommenes Sehen, verwaschene Sprache, Dysarthrie, Nystagmus, Ataxie, Dyskinesien, Reflexanomalien (zunächst gesteigerte, dann abgeschwächte Reflexe), tonisch-klonische Konvulsionen, Krampfanfälle, psychomotorische Störungen, Myoklonie, Opisthotonus, unwillkürliche Bewegungen, Tremor, Hypothermie, Flushing, Mydriasis, EEG-Dysrhythmien.

Respiratorisches System

Atemdepression, Lungenödem, Zyanose, Atemstillstand.

Herz-Kreislauf-System

Meist hypotone Blutdruckwerte (evtl. auch Hypertonus), Überleitungsstörungen, EKG-Veränderungen (Arrhythmien, Verlängerung des QRS-Komplexes), Tachykardie, Synkopen, AV-Block, Herzstillstand, Flush.

Magen-Darm-Trakt

Übelkeit, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung, reduzierte Darmmotilität.

Muskel-Skelett-System

Es gab einige Fälle, in denen von Rhabdomyolyse in Verbindung mit Carbamazepin-Toxizität berichtet wurde.

Renales System

Harnretention, Oligurie oder Anurie, Flüssigkeitsretention, Wasserintoxikation aufgrund einer ADH-ähnlichen Wirkung.

Laborbefunde

Hyponatriämie, möglicherweise metabolische Azidose, möglicherweise Hyperglykämie, erhöhte Muskel-Kreatinphosphokinase, Leukozytose, Leukopenie, Neutropenie, Glykosurie, Azetonurie.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch: Stationäre Aufnahme, Bestimmung des Carbamazepinspiegels, um die Carbamazepin-Intoxikation zu bestätigen und das Ausmaß der Überdosierung festzustellen.

Möglichst schnelle Entfernung der Noxe (Magenentleerung, Magenspülungen) sowie Verminderung der Resorption (Verabreichen von z. B. Aktivkohle oder eines Laxans). Eine verzögerte Magenentleerung kann zu einer verzögerten Absorption führen. Dies kann zur Folge haben, dass sich der Zustand des Patienten während der Erholung von der Intoxikation wieder verschlechtert.

Die Vitalfunktionen müssen unter klinischen Bedingungen gesichert werden; die Plasmakonzentration und Herzfunktion ist zu überprüfen, gegebenenfalls ist eine vorsichtige Korrektur von Elektrolytverschiebungen notwendig.

Eine Hämo-perfusion über Aktivkohle wurde empfohlen. Eine Hämodialyse ist eine wirksame Möglichkeit zur Behandlung einer Carbamazepin-Überdosierung.

Eine mögliche Verschlechterung der Symptomatik am 2. und 3. Tag aufgrund von verzögerter Resorption sollte berücksichtigt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Carbamazepin ist ein Dibenzazepin-Derivat. Pharmakologisch hat es Gemeinsamkeiten mit Phenytoin. Der Wirkungsmechanismus ist bislang nicht geklärt.

ATC-Code: N03A F01

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Plasmakonzentrationen

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

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

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

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

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

Der Steady-State wird nach 2 bis 8 Tagen erreicht. Es besteht keine enge Korrelation zwischen der Dosis von Carbamazepin und der Plasmakonzentration im Steady-State.

Im Steady-State sind die Fluktuationen im Plasmaspiegel von Carbamazepin und seines Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid beim Dosierungsintervall von 8 bzw. 12 Stunden nur gering.

In Literaturberichten wird hinsichtlich therapeutischer und toxischer Plasmakonzentrationen darauf hingewiesen, dass die Anfallsfreiheit bei Plasmaspiegeln von 4 bis 12 Mikrogramm/ml erzielt werden kann. Eine Überschreitung des Plasmaspiegels von 20 Mikrogramm/ml führte zur Verschlechterung des Krankheitsbildes. Bei Plasmakonzentrationen von 5 bis 18 Mikrogramm/ml wird eine Schmerzlinderung bei Trigeminus-Neuralgie erreicht.

Die Schwellenkonzentration für das Auftreten von Nebenwirkungen liegt bei ca. 8 bis 9 Mikrogramm/ml.

Plasmaproteinbindung, Verteilung

Das Verteilungsvolumen beim Menschen wird mit Werten zwischen 0,8 bis 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 Mikrogramm/ml konstant. Der pharmakologisch aktive Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid wird zu 48 bis 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 bis 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 Glukuronsäure verestert.

Bislang wurden 7 Metaboliten 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. Die menschliche mikrosomale Epoxid-Hydrolase wurde als dasjenige Enzym identifiziert, das die Bildung des 10,11-trans-Diols aus Carbamazepin-10,11-epoxid bewirkt.

Ausscheidung, Plasma-Clearance, Plasmahalbwertszeit

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

Bei Dauertherapie sinkt die Halbwertszeit infolge Enzyminduktion um etwa 50% (10 bis 20 h). Die Halbwertszeiten sind in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika kürzer (durchschnittlich 6 bis 10 h) als

bei Monotherapie (11 bis 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 72% der Dosis in Form von Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Der Rest von etwa 28% wird über die Fäzes ausgeschieden, dabei teilweise in unveränderter Form. Nur 2 bis 3% der im Urin ausgeschiedenen Substanzmenge liegt als unverändertes Carbamazepin vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität mit Einmalgaben und mit wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial keine besondere Gefahr für Menschen. Die Tierstudien waren jedoch unzureichend, um die teratogene Wirkung von Carbamazepin auszuschließen.

Kanzerogenität

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 beim Menschen von Bedeutung sind.

Genotoxizität

Verschiedenen Standard-Mutagenitätsstudien an Bakterien und Säugetieren ergaben keine Hinweise auf eine Genotoxizität von Carbamazepin.

Reproduktionstoxizität

Kumulative Nachweise aus verschiedenen Tierstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen demonstrierten, dass Carbamazepin in 10- bis 20-fach erhöhten Dosen gegenüber der empfohlenen Dosis beim Menschen während der Organentwicklung zu einer erhöhten embryonalen Letalität und zu Wachstumsverzögerungen führte. Bei Mäusen wurden embryonale Schädigungen (hauptsächlich der Hirnventrikel) beobachtet. In Reproduktionsstudien an Ratten zeigte der gestillte Nachwuchs eine reduzierte Gewichtszunahme bei einer Dosis von 192 mg/kg/Tag beim Muttertier.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Caramel-Aroma, Carmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hyetellose, Macrogolstearat 400, Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat), Propylenglycol (Ph.Eur.), Saccharin-Natrium (Ph.Eur.), Sorbinsäure (Ph.Eur.), Sorbitol 70% nicht kristallisierend (Ph.Eur.), gereinigtes Wasser.

5 ml Suspension (= 1 Messlöffel) enthalten 0,875 g Sorbitol, entsprechend 0,07 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Flasche innerhalb von 7 Wochen aufbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern, nicht einfrieren. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche der Glasart III (Ph.Eur.) mit kindergesichertem Verschluss aus LDPE.

Originalpackungen zu 250 ml Suspension.

Klinikpackung mit 1.000 ml (4 x 250 ml) Suspension.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100

(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)

Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Internet: www.infoservice.novartis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3078.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17.08.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16.01.2004

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt