

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Carbamazepin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe („Snaptab“).

Die Tablette kann in gleiche Hälften 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
- Trigemini-Neuralgie
- genuiner Glossopharyngeus-Neuralgie
- schmerzhafter diabetischer Neuropathie
- nicht-epileptischen Anfällen bei Multipler Sklerose, wie z. B. Trigemini-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzattacken

Zur Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom (s. Abschnitt 4.4)

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 Genests und Hautreaktionen in Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* wird einschleichend, mit einer niedrigen Initialdosis, je nach Art und Schwere des Krankheitsbildes, individuell begonnen, danach wird die Dosis langsam bis zur wirksamen Erhaltungsdosis erhöht.

Die Tagesdosis wird in der Regel in ein bis mehreren Einzelgaben verabreicht.

Der allgemeine Tagesdosisbereich 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 Kombinationsthe-

rapie, 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-ratiopharm® 200 mg Tabletten sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) angewendet werden. Die Behandlung ist von einem in der Epilepsiebehandlung erfahrenen Facharzt zu überwachen.

Bei Umstellung auf die Behandlung mit *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen.

Hinweis:

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:

	Anfangsdosis täglich	Erhaltungsdosis täglich
Erwachsene	1-mal 200 mg Carbamazepin	3-mal 200–400 mg Carbamazepin
Kinder*		
1–5 Jahre	1–2-mal 100 mg Carbamazepin	1–2-mal 200 mg Carbamazepin
6–10 Jahre	2-mal 100 mg Carbamazepin	3-mal 200 mg Carbamazepin
11–15 Jahre	2–3-mal 100 mg Carbamazepin	3-mal 200–400 mg Carbamazepin

* Hinweise:

Für Kinder unter 4 Jahren ist *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür eignet sich die niedriger dosierbare Darreichungsform Suspension.

Aufgrund klinischer Erfahrungen wird empfohlen, bei Kindern unter 4 Jahren bevorzugt mit einer Tagesdosis von 20–60 mg zu beginnen. Bis zum Erreichen der therapeutisch notwendigen Dosis kann diese Tagesdosis um 20–60 mg Carbamazepin jeden 2. Tag gesteigert werden. Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten werden.

Bei Kindern über 4 Jahren kann, aufgrund klinischer Erfahrungen, die Anfangsdosis 100 mg Carbamazepin/Tag (unretardiert)

betragen. Diese Tagesdosis kann jeden 2. Tag oder wöchentlich um bis zu 100 mg Carbamazepin/Tag bis zur erforderlichen Dosis gesteigert werden. Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten 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.

Trigemini-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 200–400 mg Carbamazepin/Tag (entsprechend 1–2 Tabletten *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten*), verteilt auf ein bis mehrere Gaben, bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf 400–800 mg Carbamazepin/Tag (entsprechend 2–4-mal 1 Tablette *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten*), erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 400 mg Carbamazepin/Tag (entsprechend 2-mal 1 Tablette *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten*) fortzusetzen.

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

Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie

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

Nicht-epileptische Anfälle bei Multipler Sklerose

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

Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 600 mg Carbamazepin/Tag (entsprechend 3-mal 1 Tablette *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten*).

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

Die Kombination von *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfoh-

len. Entsprechend den klinischen Erfordernissen kann *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* 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 wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten 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-ratiopharm® 200 mg Tabletten* sollte im Einzelfall ein in der Epilepsiebehandlung erfahrener Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen ist 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 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 nicht-epileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose gilt das Gleiche.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkoholentzugssyndrombehandlung sollte die Therapie mit *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* unter ausschleichender Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

Kinder:

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

4.3 Gegenanzeigen

Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder strukturell verwandte Medikamente (z. B. trizyklische Antidepressiva) oder einen der 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

Da Carbamazepin Absenzen hervorrufen bzw. bereits bestehende verstärken kann, sollte *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* bei Patienten, die unter diesen Anfallsformen leiden, nicht angewendet werden.

Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten 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.

Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch 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-ratiopharm® 200 mg Tabletten* darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Carbamazepin behandelt werden.

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

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

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

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

Das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 kann das Risiko Carbamazepin-induzierter Hautreaktionen (in den meisten Fällen von geringerem Schweregrad) von 5,0 % bei der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % senken kann. Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Untersuchung auf das Vorliegen des Allels HLA-A*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin vor. Ist bei Patienten europäischer oder japanischer Herkunft bekannt, dass sie das Allel HLA-A*3101 tragen, kann die Anwendung von Carbamazepin in Erwägung gezogen

werden, wenn der voraussichtliche Nutzen größer ist als das Risiko.

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

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

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 bestimmt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen ist Carbamazepin sofort abzusetzen.

Der Patient ist anzuweisen, beim Auftreten von Symptomen einer Leberentzündung wie Schlappeheit, 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 Überempfindlich-

keitsreaktionen 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 diese Tagesdosen zu reduzieren.

Es empfiehlt sich, Blutbild und Leberwerte zunächst vor der Behandlung mit **Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten**, 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 Umstellung nicht plötzlich erfolgen, sondern es muss ausschließlich 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. Im Anwendungsgebiet „Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom“ darf **Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten** nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

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

Hinweise zur Durchführung von Laboruntersuchungen

- 1.) Kurzfristige Kontrollen (innerhalb 1 Woche) erforderlich bei
 - Fieber, Infekt
 - Hautausschlag
 - allgemeinem Schwächegefühl
 - Halsentzündung, Mundulzera
 - rascher Ausbildung blauer Flecken
 - Anstieg der Transaminasen
 - Abfall der Leukozyten unter 3000/mm³ bzw. der Granulozyten unter 1500/mm³
 - Abfall der Thrombozyten unter 125000/mm³
 - Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % = 20000/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 2000/mm³ bzw. der Granulozyten unter 1000/mm³ bzw. der Thrombozyten unter 80000/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-P450-System (überwiegend das Isoenzym CYP3A4), so dass die Plasmakonzentration von Substanzen, die über das Cytochrom-P450-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, Topiramat, Valproinsäure)
- Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam)
- typische Neuroleptika (Haloperidol, Bromperidol)
- atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin)
- trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin)
- Tetrazykline (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 der „Pille“ können, zusätzlich zur Wirkungsabschwächung der hormonellen 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-P450-System (überwiegend durch das Iso-

enzym CYP3A4) metabolisiert. Die Carbamazepin-Plasmakonzentration kann daher durch Induktoren des Cytochrom-P450-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 wurden die Plasmakonzentrationen 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-ratiopharm® 200 mg Tabletten** ggf. anzupassen.

Erhöhte Plasmakonzentration von Carbamazepin

Carbamazepin wird durch das Cytochrom-P450-System (überwiegend durch das Isoenzym CYP3A4) metabolisiert. Die Carbamazepin-Plasmakonzentration kann daher durch Inhibitoren des Cytochrom-P450-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, Doppelsehen) führen. Daher sollte die Carbamazepin-Plasmakonzentration bei Auftreten solcher Symptome überprüft und die Dosis nötigenfalls verringert werden.

Anderer 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 (Muskel-faszikulationen).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die zusätzliche Einnahme von Carbamazepin 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. Ggf. 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-ratiopharm® 200 mg Tabletten** 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 erniedrigt.

azepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-epoxid erniedrigt.

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

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Wenn unter einer Carbamazepin-Behandlung eine Schwangerschaft eintritt oder wenn die Behandlung mit Carbamazepin in der Schwangerschaft erforderlich ist, muss die Notwendigkeit einer Anfallskontrolle sorgfältig gegen das mögliche Risiko dieser Therapie für das ungeborene Kind abgewogen werden. Während der für 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 Neugeborenen berichtet, ebenso über einige Fälle von Erbrechen, Diarrhoe und/oder verminderter Nahrungsaufnahme. Dies könnten Anzeichen eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen sein.

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in geringen Mengen in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnisse von 0,24–0,69). Deshalb darf **Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten** 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.

Bei der Auflistung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis <1/10

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

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, Herzmuskel und Dickdarm betreffen.

Sehr selten: Akute allergische Allgemeinreaktionen, aseptische Hirnhautentzündung mit Myoklonus, Eosinophilie, anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme.

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 Porphyrie 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. Asterixis oder Ticks, Störungen der Okulomotorik einhergehend mit Nystagmus und/oder Doppelbildern sowie Akkommodationsstörungen.

Sehr selten: Sprechstörungen, Missempfindungen, Muskelschwäche, Polyneuropathie, periphere Neuritis sowie Lähmungserscheinungen der Beine (Paresen), Geschmacksstörungen.

Darüber hinaus können bei älteren und hirngeschädigten Patienten dyskinetische Störungen wie orofaziale Dyskinesien, Choreaethose (unwillkürliche Erscheinungen 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 kann es auch 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

Einzelfälle von Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge mit Fieber, Dyspnoe und Pneumonitis oder Pneumonie (Alveolitis) 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 Pankreatitis 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: Alopezie, vermehrtes Schwitzen, Veränderung der Hautpigmentierung, Akne, Hirsutismus, Vasculitis.

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis, Erythrodermie, Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum (Stevens-Johnson-Syndrom), Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Purpura, Lupus erythematosus 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-ratiopharm® 200 mg Tabletten** können die unter Nebenwirkungen genannten Symptome verstärkt in Erscheinung treten: Schwindel, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Nausea, Vomitus, Unruhe, Verwirrtheit, unwillkürliche Bewegungen, Mydriasis, Nyctagnus, 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 Herzfunktion ist zu überprüfen, ggf. sind Korrekturen der Elektrolytverschiebungen notwendig.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum
ATC-Code: N03A F01

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Plasmakonzentrationen

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

Die Resorptionshalbwertszeit liegt durchschnittlich bei 8,5 h und zeigt große intra- und interindividuelle Unterschiede (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 Stunden 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.

Plasmaproteinbindung, Verteilung

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

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

Mit pharmakokinetischen Interaktionen ist zu rechnen, siehe Abschnitt 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.

Metabolismus

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

Bislang wurden 7 Metabolite von Carbamazepin im Urin des Menschen identifiziert. Davon hat der pharmakologisch nicht aktive Metabolit trans-10,11-Dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepin den größten Mengenanteil. Der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid wird zu etwa 0,1–2 % gefunden; er besitzt antikonvulsive Wirkungen.

Ausscheidung, Plasma-Clearance, Plasmahalbwertszeit

Nach Einzelgaben wird Carbamazepin mit einer Halbwertszeit von ca. 36 Stunden (Bereich: 18–65 h) aus dem Plasma eliminiert. Bei Dauertherapie sinkt die Halbwertszeit infolge Enzyminduktion um etwa 50 % (10–20 h). Die Halbwertszeiten sind in Kombinationstherapie mit anderen Antiepi-

leptika kürzer (durchschnittlich 6–10 h) als bei Monotherapie (11–13 h); bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen, bei Neugeborenen sind sie länger als bei Säuglingen.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In-vitro-Untersuchungen und Studien am Tier ergaben keine Hinweise auf ein relevantes mutagenes Potential von Carbamazepin. In einer Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten mit Carbamazepin wurden erhöhte Inzidenzen von hepatozellulären Tumoren bei weiblichen Tieren sowie benigne Testestumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, dass diese Beobachtungen für die therapeutische Anwendung am Menschen von Bedeutung sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (PVC/Aluminium)

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Packung mit 200 Tabletten

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

13013.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU- LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.02.1992

Datum der Verlängerung der Zulassung:
13.08.2003

10. STAND DER INFORMATION

August 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 200 mg Tabletten**

Für *Carbamazepin-ratiopharm® 200 mg Tabletten* wurde im Jahr 1990 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Carbamazepin nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Carbamazepin-ratiopharm 200 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	Carbamazepin-ratiopharm 200 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	3,85 ± 0,56	3,88 ± 0,63
t_{max} [h]	9,00 ± 4,39	10,10 ± 5,64
$AUC_{0-\infty}$ [h × µg/ml]	268,17 ± 69,75	270,71 ± 80,68

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Carbamazepin-ratiopharm 200 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 99,06 % (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.

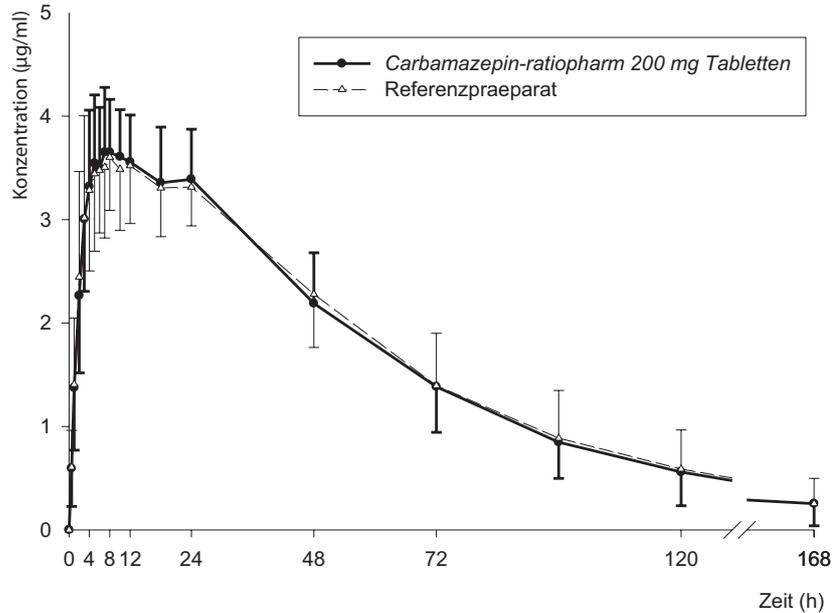


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration Carbamazepin nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Carbamazepin-ratiopharm 200 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.