

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tegretol® - orale Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml enthält auch 165,5 mg Sorbitol, 25 mg Propylenglycol 1,2 mg Methyl-4-hydroxybenzoat und 0,3 mg Propyl-4-hydroxybenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Tegretol orale Suspension wird angewendet bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (15 Jahre)

- Epilepsie
 - Komplexe oder einfache partielle Anfälle (mit oder ohne Bewusstseinsverlust) mit oder ohne sekundäre Generalisierung
 - Generalisierte tonisch-klonische Anfälle
 - Gemischte Formen von Anfällen

Tegretol kann als Monotherapie und als Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Tegretol eignet sich nicht für die Behandlung von Absencen (petit mal) und myoclonischen Anfällen (siehe Abschnitt 4.3).

Erwachsene

- Zur Behandlung der akuten Manie und zur Prophylaxe manischer oder hypomanischer Phasen der manisch-depressiven Psychosen bei Patienten, die auf eine Therapie mit Lithium nicht ansprechen oder bei denen diese kontraindiziert ist
- Zur Verhütung zerebraler Krampfanfälle bei Alkohol-Entzugssyndrom
- Anfallsartiger Schmerz bei Trigeminus-Neuralgie
- Idiopathische Glossopharyngeusneuralgie
- Schmerzhafte diabetische Neuropathie

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Suspension ist vor Gebrauch gut zu schütteln und während, nach oder zwischen den Mahlzeiten einzunehmen. Die Suspension (1 Messlöffel = 5 ml = 100 mg Carbamazepin, 1/2 Messlöffel = 2,5 ml = 50 mg Carbamazepin) ist besonders geeignet für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben oder wenn eine initiale sorgfältige Dosisanpassung notwendig ist.

Da eine Dosis Tegretol orale Suspension zu höheren Spiegeln als die gleiche Dosis Tabletten führt, soll mit geringen Dosen begonnen und langsam gesteigert werden, um Nebenwirkungen zu verhindern.

Die Behandlung mit Carbamazepin wird einschleichend mit einer niedrigen Initialdosis, je nach Art und Schwere des Krankheitsbildes, individuell begonnen. Danach wird die Dosis langsam bis zu der für den Patienten bestwirksamen Erhaltungsdosis erhöht.

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

Vor Therapiebeginn sollen Patienten mit Han-chinesischer und thailändischer Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein von HLA-B*1502 getestet werden, da dieses Allel verlässlich auf das Risiko für schweres, Carbamazepin-induziertes Stevens-Johnson-Syndrom hinweist (Siehe Information über Gentests und kutane Reaktionen in Abschnitt 4.4).

Dosierung

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

- Epilepsie

Carbamazepin ist zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) anzuwenden.

Die Behandlung wird mit niedriger Dosierung begonnen und dann langsam bis zur optimalen, dem Patienten entsprechenden Erhaltungsdosis gesteigert.

Die Dosierung soll auf die individuellen Anforderungen des Patienten abgestimmt werden, um eine zufriedenstellende Kontrolle seiner Anfälle zu erzielen. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen kann helfen, die optimale Dosierung zu finden. Die Plasmakonzentrationen sind ein Indikator, ob der Patient sich innerhalb oder außerhalb des therapeutischen Bereiches befindet, um eine unzureichende Anfallskontrolle oder die Entwicklung einer Unverträglichkeit zu erklären. Dies kann speziell von Nutzen sein, wenn eine Kombinationstherapie angewendet wird.

Therapeutische Plasmakonzentrationen von Carbamazepin liegen normalerweise zwischen 4-12 µg/ml (17-50 µmol/L) (siehe Abschnitt 5.2), entsprechend einer Dosierung von 400-1200 mg Carbamazepin/Tag. Eine maximale Tagesdosis von 1600-2000 mg Carbamazepin kann bei Erwachsenen erforderlich sein.

Therapieumstellungen von bzw. auf Carbamazepin sind gegenseitig in kleinen Dosierungsschritten durchzuführen.

Wenn Carbamazepin zu einer bereits bestehenden Antiepileptika-Therapie hinzugefügt wird (Kombinationstherapie), so soll dies einschleichend erfolgen, während die Dosierung der anderen Antiepileptika beibehalten oder, falls notwendig, angepasst wird.

Erwachsene

Initial 100-200 mg Carbamazepin, einmal oder zweimal pro Tag; langsames Steigern der Dosis bis – im Allgemeinen mit 800-1200 mg Carbamazepin (400 mg 2- bis 3-mal täglich) – ein optimales Ansprechen erreicht ist.

In Einzelfällen können 1600 mg Carbamazepin oder sogar 2000 mg Carbamazepin pro Tag angemessen sein.

Jugendliche ab 15 Jahren

Initial 100-200 mg Carbamazepin, einmal oder zweimal pro Tag; langsames Steigern der Dosis bis – im Allgemeinen mit 800-1200 mg Carbamazepin (400 mg 2- bis 3-mal täglich) – ein optimales Ansprechen erreicht ist.

Die *maximal empfohlene Dosis* sind 1200 mg Carbamazepin täglich.

Kinder und Jugendliche (0-15 Jahre)

Initialdosis

Für Kinder im Alter von 4 Jahren oder darunter wird eine Anfangsdosis von 20 bis 60 mg Carbamazepin /Tag, ansteigend um 20 bis 60 mg Carbamazepin jeden 2. Tag, empfohlen.

Bei Kindern über 4 Jahren kann die Therapie mit 100 mg Carbamazepin /Tag begonnen werden, mit einer Dosiserhöhung um bis zu 100 mg Carbamazepin in wöchentlichen Intervallen.

Die unten angeführten Dosierungsbereiche sollen jedoch nicht überschritten werden.

Erhaltungsdosis

10-20 mg/kg Körpergewicht pro Tag in geteilten Dosen, d. h.

bis zu einem Jahr (bis ca. 10 kg Körpergewicht) Messlöffel)	100-200 mg Carbamazepin täglich (5-10 ml = 1-2
1-5 Jahre (ca. 10-20 kg Körpergewicht) Messlöffel)	200-400 mg Carbamazepin täglich (10-20 ml = 2-4
6-10 Jahre (ca. 20-35 kg Körpergewicht) Messlöffel)	400-600 mg Carbamazepin täglich (20-30 ml = 4-6
11-15 Jahre (ca. 35-55 kg Körpergewicht) geteilten Dosen (30-50 ml = 6-10 Messlöffel)	600-1000 mg Carbamazepin täglich, jeweils in

Die maximal empfohlene Dosis:

Bis zu 6 Jahren: 35 mg Carbamazepin/kg täglich

6-15 Jahre: 1000 mg Carbamazepin täglich

- Anfallsartiger Schmerz bei Trigemini-Neuralgie, idiopathische Glossopharyngeusneuralgie und schmerzhafte diabetische Neuropathie

Die übliche Initialdosis beträgt 100-400 mg Carbamazepin/Tag. Die niedrigere Initialdosis kann für empfindliche Patienten ausreichen. Die Dosis wird bis zur Schmerzfreiheit des Patienten gesteigert, im Allgemeinen bis zu einer Dosis von 600-800 mg Carbamazepin /Tag, verteilt auf 3-4 Dosen, mit einer Maximaldosis von 1200 mg Carbamazepin /Tag.

Geriatrische Patienten (65 Jahre oder älter)

Aufgrund von Wechselwirkungen und der unterschiedlichen Pharmakokinetik von Antiepileptika, soll Tegretol bei älteren Patienten vorsichtig dosiert werden. Es wird eine Initialdosis von 100 mg Carbamazepin zweimal täglich empfohlen. Die Dosis wird täglich langsam bis zur Schmerzfreiheit gesteigert, im Allgemeinen bis zu einer Dosis von 600-800 mg Carbamazepin /Tag, verteilt auf 3-4 Dosen täglich, mit einer empfohlenen Maximaldosis von 1200 mg Carbamazepin /Tag.

Wenn der Patient schmerzfrei ist, kann die Dosis in Folge wieder schrittweise reduziert werden, und möglicherweise kann nach ein paar Wochen die Behandlung abgesetzt werden, wenn der Schmerz nicht wieder auftritt.

- Behandlung der akuten Manie und Prophylaxe manischer oder hypomanischer Phasen der manisch-depressiven Psychosen

Die Initialdosis von 100-400 mg Carbamazepin täglich in geteilten Dosen wird allmählich bis zur Kontrolle der Symptome gesteigert, bis insgesamt 800 mg Carbamazepin, in Ausnahmefällen maximal 1600 mg Carbamazepin in geteilten Dosen erreicht sind.

Bei der Behandlung der akuten Manie soll die Dosis ziemlich rasch gesteigert werden, während für die Prophylaxe manischer/hypomanischer Phasen kleine Dosiserhöhungen empfohlen werden, um eine optimale Verträglichkeit zu gewährleisten.

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 400-600 mg Carbamazepin täglich in geteilten Dosen.

Die Prophylaxe der manischen/hypomanischen Phasen manisch-depressiver Psychosen ist eine Langzeitbehandlung.

- Verhütung zerebraler Krampfanfälle bei Alkohol-Entzugssyndrom

Im Allgemeinen werden 600-800 mg Carbamazepin verteilt auf mehrere Einzeldosen verabreicht. In schweren Fällen kann die Dosierung während der ersten Tage erhöht werden. Anschließend ist die Dosis langsam schrittweise zu reduzieren, bis die Behandlung beendet wird.

Zu Beginn der Therapie von schweren Entzugserscheinungen soll Tegretol in Kombination mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Sedativa/Hypnotika (z. B. Clomethiazol, Chlordiazepoxid) verabfolgt werden. Nach Abklingen des akuten Stadiums kann Tegretol als Monotherapie weiter verabreicht werden.

- Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionseinschränkung/Lebererkrankung

Zur Pharmakokinetik von Carbamazepin bei Patienten mit *Nierenfunktionseinschränkung oder Lebererkrankung* stehen keine Daten zur Verfügung.

Bei Patienten mit *schwerer Lebererkrankung* ist die Anwendung von Carbamazepin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit *schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen*, bei *Lebererkrankung*, *Nierenfunktionseinschränkung* sowie bei *älteren Patienten* kann eine niedrigere Dosierung angezeigt sein.

Bei Patienten mit *schwerer Niereninsuffizienz* (glomeruläre Filtrationsrate von weniger als 10 ml/min.) und bei *Dialysepatienten* soll die Dosierung auf 75 % der üblichen Dosis reduziert werden.

Weiters kann bei einigen Patienten die erforderliche Dosis erheblich von der angegebenen Anfangs- und Erhaltungsdosis infolge eines gesteigerten Metabolismus durch Autoinduktion hepatischer Enzyme oder Arzneimittelinteraktionen bei Kombinationstherapie abweichen.

- Beendigung der Therapie/Therapieabbruch

Das Absetzen einer Carbamazepin-Therapie muss in schrittweiser Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erfolgen. Das abrupte Absetzen von Tegretol kann zu Anfällen führen.

Falls die Therapie mit Tegretol bei einem Patienten mit Epilepsie abrupt abgebrochen werden muss, soll der Wechsel zu einem anderen Antiepileptikum unter Abstimmung mit einem geeigneten Arzneimittel (z.B. Diazepam i. v., rektal oder Phenytoin i. v.) erfolgen.

- Weitere Dosierempfehlungen

Beim Wechsel von Carbamazepin-Tabletten zur oralen Suspension soll die gleiche Menge in mg/Tag in niedrigeren Dosen und häufiger verabreicht werden (z. B. orale Suspension 3-mal täglich statt einer 2-mal täglichen Tablettengabe).

Bei Umstellung von Patienten von einem Carbamazepin-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung auf Retardtabletten ist im Allgemeinen dieselbe Tages-Gesamtdosis angemessen. Bei einigen Patienten kann eine Erhöhung der Tages-Gesamtdosis erforderlich sein, besonders, wenn andere Antiepileptika verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Weitere Empfehlungen zur Anwendung

Vor Therapiebeginn sollen Patienten mit han-chinesischer oder thailändischer Abstammung auf die Möglichkeit des Vorhandenseins von HLA-B*1502 überprüft werden, da dieses Allel das Risiko von schwerem Carbamazepin-assoziiertem Stevens-Johnson Syndrom aufweist (siehe Abschnitt 4.4).

4.3. Gegenanzeigen

Carbamazepin darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Carbamazepin) oder strukturverwandte Arzneimittel (z. B. trizyklische Antidepressiva) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannter Knochenmarkdepression bzw. -schädigung
- atrioventrikulärer Leitungsanomalie
- bekannter hepatischer Porphyrie (z. B. akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda)
- schwerer Lebererkrankung
- Carbamazepin darf nicht gemeinsam mit einem MAO-Hemmer bzw. nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5)
- Carbamazepin darf nicht gleichzeitig mit dem Antimykotikum Voriconazol angewendet werden, da es durch hepatische Enzyminduktion zu einem Wirkungsverlust von Voriconazol kommen kann (siehe Abschnitt 4.5)
- Carbamazepin kann Absencen auslösen oder verschlimmern. Es darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, die unter Absencen leiden (siehe Abschnitt 4.1).
- Neugeborene unter 4 Wochen bei termingeborenen Kindern (bzw. bei Frühgeborenen unter 44 Wochen nach der letzten Menstruation), es sei denn, es steht keine andere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung und der zu erwartende Nutzen überwiegt die Risiken, wobei auch die mit den Hilfsstoffen verbundenen Risiken zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Allgemein

Tegretol soll nur unter ärztlicher Überwachung verabfolgt werden.

Tegretol darf nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung und unter besonderer Überwachung angewendet werden

- bei Patienten mit Herz-, Leber- und Nierenfunktionsstörung
- bei unerwünschten hämatologischen Nebenwirkungen auf andere Arzneimittel in der Vorgeschichte bzw. bei früheren/bestehenden hämatologischen Erkrankungen
- nach Unterbrechung einer bestehenden Therapie mit Carbamazepin
- bei Störungen des Natrium-Stoffwechsels
- bei Myotoner Dystrophie
- bei Patienten unter Diuretika-Therapie
- in der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

- Überwachung der Plasmakonzentrationen

Obgleich Korrelationen zwischen Dosierung und Plasmakonzentrationen von Carbamazepin sowie zwischen Plasmakonzentrationen und klinischer Wirksamkeit oder Verträglichkeit eher schwach sind, kann die Überwachung der Plasmakonzentrationen in folgenden Situationen nützlich sein:

- bei dramatischem Ansteigen der Anfallsfrequenz/Verifizierung der Patienten Compliance
- während der Schwangerschaft
- bei Behandlung von Kindern oder Heranwachsenden
- bei Verdacht auf Resorptionsstörungen
- bei Verdacht auf Toxizität, falls mehrere Arzneimittel zugleich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5)

Eine Formulierung mit verzögerter Freisetzung kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die hohe Dosen erhalten und die intermittierend unter Nebenwirkungen wie Doppelsehen, Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit leiden, und kann die Möglichkeit bieten, das Dosierungsschema zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

- Blutbildveränderungen

Agranulozytose und aplastische Anämie wurden mit Tegretol in Zusammenhang gebracht. Aufgrund des sehr geringen Auftretens dieser Krankheitsbilder sind aussagekräftige Schätzungen hinsichtlich des Risikos für Tegretol sehr schwierig. Das Gesamtrisiko in der unbehandelten Population wurde auf 4,7 Personen pro Million pro Jahr für Agranulozytose und auf 2,0 Personen pro Million pro Jahr für Aplastische Anämie geschätzt.

Eine vorübergehende oder persistierende mäßige Senkung der Leukozyten- oder Thrombozytenzahl wird gelegentlich bis häufig während der Behandlung mit Tegretol festgestellt, doch ist sie normalerweise vorübergehend und es ist unwahrscheinlich, dass sie den Beginn einer aplastischen Anämie oder einer Agranulozytose anzeigt.

Ein komplettes Blutbild einschließlich Thrombozytenwerten sowie - wenn möglich - Retikulozyten und Serum-Eisen-Konzentration sowie die Laborwerte des Serums einschließlich der Elektrolytwerte sind vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin zu überprüfen.

Eine Kontrolle der Blutwerte soll während der ersten 5 Behandlungsmonate monatlich durchgeführt werden, im Anschluss daran 2- bis 4-mal pro Jahr.

Eine klinische Überwachung ist während der gesamten Behandlungsperiode notwendig. Bei Auftreten einer schweren Leukopenie (hauptsächlich Neutropenie) oder Thrombozytopenie, begleitet von klinischen Manifestationen wie Fieber oder entzündetem Rachen oder signifikanter Knochenmarkdepression, muss Tegretol unverzüglich abgesetzt werden.

Die Patienten sind über mögliche Anzeichen und Symptome potentieller hämatologischer Komplikationen aufzuklären, ebenso über Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und der Leber.

Die Patienten sind zu instruieren, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, falls Reaktionen wie Fieber, Halsentzündung, Exanthem, Ulzerationen in der Mundhöhle, kleine Hämatome, Petechien oder eine Purpura hämorrhagica sowie Übelkeit, Gelbfärbung der Haut und/oder Leberschwellung auftreten.

- Schwerwiegende Hautreaktionen

Unter Anwendung von Tegretol wurde über schwere und manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen wie Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN, auch Lyell-Syndrom genannt) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) sehr selten berichtet. Weitere schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich des generalisierten bullösen fixen Arzneimittlexanthems (GBFDE) und der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), wurden ebenfalls unter Tegretol berichtet.

In Ländern mit einer hauptsächlich kaukasischen Bevölkerung wird geschätzt, dass diese Reaktionen bei 1-6 von 10.000 Neuanwendern auftreten. In manchen asiatischen Ländern ist das geschätzte Risiko jedoch ungefähr 10-mal höher. Wenn Anzeichen schwerer Hautreaktionen (z. B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, muss Tegretol sofort abgesetzt und eine Therapiealternative erwogen werden. Patienten mit schweren Hautreaktionen müssen gegebenenfalls in ein Krankenhaus eingewiesen werden, da diese lebensbedrohlich sein können und evtl. tödlich verlaufen können. Die meisten Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxischer Epidermaler Nekrolyse treten in den ersten Monaten der Behandlung auf.

Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf die frühzeitigen Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

Wenn der Patient während der Einnahme von Tegretol SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Tegretol **zu keinem Zeitpunkt** wieder aufgenommen werden.

Pharmakogenomik

Es liegt eine zunehmende Evidenz dafür vor, dass bei prädispositionierten Patienten verschiedene HLA Allele bei immunvermittelten Nebenwirkungen eine Rolle spielen.

Zusammenhang mit HLA-A*3101 bei europäischer Herkunft und japanischer Bevölkerung

Das Humane-Leukozyten-Antigen HLA-A*3101 kann ein Risikofaktor für das Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen der Haut wie SJS, TEN, DRESS, ADEP und makulopapulösem Ausschlag sein. Retrospektive genomische Untersuchungen an Japanern und Europäern zeigten einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Carbamazepin und schweren Hautreaktionen (SJS, TEN, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder weniger schwerem, akutem, generalisiertem, pustulösem Exanthem (ADEP) und makulopapulösem Ausschlag) (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit des HLA-A*3101 Allels schwankt sehr stark zwischen den ethnischen Gruppen. Die Häufigkeit dieses Allels wird auf weniger als 5 % geschätzt bei der Mehrheit der Europäer (2 % – 5 %), Australier, Afrikaner und Nordamerikaner, mit einigen Ausnahmen zwischen 5-12 %. Eine Prävalenz von über 15 % wurde in einigen ethnischen Bevölkerungsgruppen in Südamerika (Argentinien und Brasilien), Nordamerika (US Navajo und Sioux sowie Mexiko Sonora Seri) und Südindien (Tamil Nadu) gefunden und zwischen 10-15 % in anderen nativen Ethnien in diesen Regionen, in der japanischen Bevölkerung ungefähr 10 %. Populationen mit genetisch bedingtem Risiko sind weiters Patienten aus der japanischen und der kaukasischen Bevölkerung, Patienten, die zu den Ureinwohnern Amerikas, der Hispanischen Bevölkerung gehören, Menschen aus dem Süden Indiens und Patienten arabischer Abstammung.

Die hier angegebene Häufigkeit des Allels repräsentiert den Prozentsatz der Chromosomen in der jeweiligen Population, die das entsprechende Allel tragen. Das bedeutet, dass der Prozentsatz der Patienten, die eine Kopie des Allels auf mindestens einem ihrer 2 Chromosomen tragen (das ist die sog. Genfrequenz) nahezu zweimal so hoch ist wie die Häufigkeit des Allels. Daher ist der Prozentsatz der Risikopatienten zweimal so hoch wie die Häufigkeit des Allels.

Es gibt keine ausreichenden Daten um ein HLA-A*3101-Screening vor Beginn einer Carbamazepin-Therapie zu empfehlen.

Die Anwendung von Tegretol sollte bei Patienten vermieden werden, die als HLA-A*3101 positiv getestet werden, außer der Vorteil überwiegt eindeutig die Risiken. Grundsätzlich wird das Screening nicht bei Patienten empfohlen, die derzeit bereits mit Tegretol behandelt werden, da das Risiko von SJS/TEN, DRESS, ADEP und eines makulopapulösen Ausschlags unabhängig vom HLA-A*3101 Status hauptsächlich auf die ersten paar Monate der Behandlung beschränkt ist.

Das Vorhandensein des Allels HLA-A*3101 kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane Reaktionen (meist wenig schwerwiegend) von 5,0 % bei der allgemeinen Bevölkerung auf 26,0 % bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während seine Abwesenheit das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % reduzieren kann.

Zusammenhang mit HLA-B*1502 bei Han-chinesischen, thailändischen und anderen asiatischen Populationen

Retrospektive Untersuchungen an Patienten Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung zeigten eine starke Korrelation zwischen Hautreaktionen vom Typ SJS/TEN bei Anwendung von Carbamazepin und dem Vorliegen des Human-Leukozyten-Antigen HLA-B*1502 Allels. In einigen asiatischen Ländern (z.B. Taiwan, Malaysia, Philippinen), in denen eine höhere Prävalenz des HLA-B*1502 Allels in der Bevölkerung vorliegt, wird über ein erhöhtes Auftreten von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. **Die Prävalenz für HLA-B 1502* ist bei Personen der Han-chinesischen oder thailändischen Bevölkerung ungefähr 10 %.** Die Prävalenz dieses Allels in der asiatischen Bevölkerung beträgt auf den Philippinen, in Hongkong und Malaysia mehr als 15 %, ca. 10 % in Taiwan, ca. 4 % in Nordchina, ca. 2-4 % in Südasien einschließlich Indien und weniger als 1 % in Japan und Korea. Bei Personen europäischer Herkunft, Afrikanern, amerikanischen Ureinwohnern und Amerikanern spanischer Abstammung ist die Prävalenz dieses Allels vernachlässigbar (< 1 %).

Die hier angegebene Häufigkeit des Allels repräsentiert den Prozentsatz der Chromosomen in der jeweiligen Population, die das entsprechende Allel tragen. Das bedeutet, dass der Prozentsatz der Patienten, die eine Kopie des Allels auf mindestens einem ihrer 2 Chromosomen tragen (das ist die sog. Genfrequenz) nahezu zweimal so hoch ist wie die Häufigkeit des Allels. Daher ist der Prozentsatz der Risikopatienten zweimal so hoch wie die Häufigkeit des Allels.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels sollte vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin **bei Personen der Han-chinesischen oder thailändischen Bevölkerung** nach Möglichkeit durchgeführt werden (bei Personen, die anderen Populationen mit genetisch bedingtem Risiko entstammen, in Erwägung gezogen werden) ¹ (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn bei einem dieser Patienten ein positives Ergebnis vorliegt, darf mit der Therapie von Carbamazepin nicht begonnen werden, außer es gibt keine andere Therapiemöglichkeit. Bei Patienten, bei denen das Ergebnis für HLA-B 1502* negativ ausfällt, ist das Risiko für das Auftreten von SJS gering, allerdings kann diese Reaktion trotzdem selten auftreten.

HLA-B*1502 kann auch ein Risikofaktor für das Auftreten von Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxischer Epidermaler Nekrolyse bei Patienten mit Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung sein, die mit anderen Antiepileptika behandelt werden, deren Einnahme mit dem Auftreten von SJS/TEN assoziiert ist. Die Anwendung von Arzneimitteln mit einem Risiko für Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxische Epidermale Nekrolyse bei Patienten mit einem positiven Test auf HLA-B*1502 sollte daher grundsätzlich hinterfragt werden, wenn gleichwertige Behandlungsalternativen verfügbar sind. Es wird ebenfalls kein generelles Screening für Patienten vorgeschlagen, die derzeit bereits mit Carbamazepin behandelt werden, da das Risiko im Wesentlichen auf die ersten Monate der Behandlung beschränkt ist, unabhängig vom HLA-B*1502 Status.

Es wurde gezeigt, dass durch die Identifizierung von Patienten, die das HLA-B*1502 Allel tragen, und die Vermeidung einer Carbamazepin Therapie bei diesen Patienten die Häufigkeit von Carbamazepin induziertem SJS/TEN senkt.

Grenzen des genetischen Screenings

Das genetische Screening kann eine angemessene klinische Wachsamkeit und Patientenbetreuung in keinem Fall ersetzen. Viele asiatische Patienten mit HLA-B*1502 werden unter Carbamazepin kein Stevens-Johnson-Syndrom oder TEN entwickeln und HLA-B*1502-negative Patienten jeglicher Ethnizität können trotzdem SJS/TEN entwickeln. Ähnlich wie viele Patienten, die HLA-A*3101 positiv sind und mit Tegretol behandelt werden kein SJS, TEN, DRESS, AGEP oder einen makulopapulösen Ausschlag entwickeln werden und Patienten jeglicher Ethnizität, die HLA-A*3101 negative sind, trotzdem diese schweren Hautreaktionen entwickeln können.

Der Einfluss anderer Faktoren auf das Entstehen und die Morbidität dieser schweren Hautreaktionen, wie z. B. Dosis des Antiepileptikums, Compliance, Begleitmedikation, Begleiterkrankungen und das Ausmaß der Überwachung auf das Auftreten von Hautreaktionen wurden bislang nicht untersucht.

¹ Wenn eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-B*1502 Allels vorgenommen wird, wird die sog. Hochauflösende HLA-B*1502-Genotypisierung empfohlen. Der Test ist positiv, wenn entweder ein oder zwei HLA-B*1502 Allele detektiert werden und

negativ, wenn kein HLA-B*1502-Allel detektiert wird. Ähnlich, wenn eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-A*3101 Allels vorgenommen wird, wird die sog. Hochauflösende HLA-A*3101-Genotypisierung empfohlen. Der Test ist positiv, wenn entweder ein oder zwei HLA-A*3101 Allele detektiert werden und negativ, wenn keine HLA-A*3101 Allele detektiert werden.

- Andere Hautreaktionen

Leichte Hautreaktionen, (z.B. isolierte makuläre oder makulopapuläre 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 festgestellt, dass das HLA-A*3101 Allel mit weniger schweren Hautreaktionen auf Carbamazepin assoziiert ist und dass es prädiktiv sein kann für das Auftreten dieser Reaktionen auf Carbamazepin, wie das Antikonvulsiva Hypersensitivitätssyndrom oder nicht-schwerwiegender Ausschlag (makulopapulöse Eruption). Jedoch ist das HLA-B*1502 Allel nicht prädiktiv für das Auftreten dieser oben genannten Hautreaktionen.

Aufgrund der Möglichkeit einer Photosensibilisierung sollen Patienten, die Carbamazepin erhalten, ausgiebige Sonnenbäder meiden.

- Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Tegretol wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Klasse I (Sofortreaktionen) einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Angioödem und Anaphylaxie berichtet. Wenn ein Patient diese Reaktionen während der Behandlung mit Tegretol entwickelt, muss das Arzneimittel abgesetzt und eine alternative Behandlung begonnen werden.

Tegretol kann weitere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, wie Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Ausschlägen, Gefäßentzündung, Lymphadenopathie, Pseudolymphoma, Gelenkschmerzen (Arthralgie), Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz, oder veränderte Leberfunktionswerte und Syndrom der verschwindenden Gallenwege (Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallenwege) in verschiedenen Kombinationen. Andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse, Herzmuskel und Kolon können ebenfalls betroffen sein (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurde festgestellt, dass das HLA-A*3101 Allel mit dem Auftreten des Hypersensitivitätssyndroms, einschließlich dem makulopapulösen Ausschlag, assoziiert ist.

Die Patienten sind über mögliche Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen aufzuklären. Die Patienten sind zu instruieren, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, falls Reaktionen wie Fieber, Halsentzündung, Exanthem, Hautblutungen sowie Übelkeit, Gelbfärbung der Haut und/oder Leberschwellung auftreten.

Tegretol soll bei Auftreten von Zeichen und Symptomen, die eine Überempfindlichkeitsreaktion vermuten lassen, sofort abgesetzt werden.

Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin müssen informiert werden, dass bei etwa 25-30 % solcher Patienten auch Überempfindlichkeitsreaktionen mit Oxcarbazepin auftreten können; ebenso kann eine Kreuzhypersensitivität zwischen Carbamazepin und aromatischen Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Primidon und Phenorbital) auftreten.

- Veränderungen der cerebralen Krampfanfälle

Wie bei anderen Antiepileptika können bei einigen Patienten, die Tegretol anwenden, ein Ansteigen der Anfallshäufigkeit oder neue Anfallstypen auftreten. Diese Phänomene können auch die Folge einer Überdosierung, einer Abnahme der Plasmakonzentrationen gleichzeitig gegebener Antiepileptika oder ein paradoxer Effekt sein.

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

- Psychiatrische Wirkungen

Hohe Dosen von Carbamazepin können eine Manifestation latenter Psychosen und möglicherweise Agitiertheit oder Verwirrtheit bei älteren Patienten bewirken.

- Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Suizidgedanken und -versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Tegretol nicht aus.

Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen überwacht werden und eine entsprechende Therapie soll in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat suchen.

- Anticholinerge Wirkungen

Patienten mit Glaukom bzw. Patienten mit Harnverhalten sollen über das mögliche Risiko informiert werden, das durch die anticholinerge Wirkung von Carbamazepin gegeben ist. Die Patienten sollen daher während der Therapie engmaschig beobachtet werden. Der intraokulare Druck der betroffenen Patienten soll regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

- Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Carbamazepin kann den Fötus schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen 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 darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen die Risiken.

Schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen umfassend über das potenzielle teratogene Risiko für den Fötus informiert werden, wenn sie während der Schwangerschaft Carbamazepin anwenden.

Vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter soll 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 sollen Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter sollen 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 sollen darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, und Carbamazepin anwenden.

- Endokrinologische Wirkungen

Bei Frauen, die unter Behandlung mit Tegretol hormonale Kontrazeptiva einnahmen, wurde über Durchbruchblutungen berichtet.

Tegretol kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabsetzen. Frauen in gebärfähigem Alter sind daher darüber zu informieren, während der Behandlung mit Tegretol und für 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme andere empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Einzelberichte über Störungen der Fertilität bei Männern und/oder abnormale Spermatogenese liegen vor; eine kausale Beziehung ist nicht erstellt worden.

Die Anwendung von Carbamazepin kann ein ‚Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion‘ (SIADH-Syndrom) verursachen.

- Leberfunktionstests

Leberfunktionstests müssen vor Beginn der Behandlung und anschließend periodisch durchgeführt werden, besonders bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vergangenheit und bei älteren Patienten. Die Behandlung mit Tegretol soll bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Funktionsstörung der Leber bzw. einer akuten Hepatitis unverzüglich eingestellt werden.

- Nierenfunktionstests

Die Erstellung von Ausgangswerten sowie periodische Überwachung der kompletten Harnanalyse sowie Blutharnstoff (BUN)-Bestimmungen werden empfohlen.

- Hyponatriämie

Es ist bekannt, dass Hyponatriämie im Zusammenhang mit Carbamazepin auftritt. Bei Patienten mit einer vorbestehenden Nierenerkrankung, verbunden mit einem niedrigen Natriumspiegel oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Natriumspiegel senken (z.B. Diuretika, Arzneimittel, die mit einer inadäquaten ADH-Sekretion assoziiert sind), sollte die Serumnatriumkonzentration vor Beginn der Carbamazepin Behandlung bestimmt werden. Sie sollte dann noch einmal nach etwa zwei Wochen bestimmt werden und während der ersten drei Monaten monatlich oder wenn es klinisch notwendig ist. Dieses Risiko kann besonders ältere Patienten betreffen. Wenn eine Hyponatriämie auftritt, ist, wenn es klinisch indiziert ist, eine Wasserrestriktion eine wichtige Gegenmaßnahme.

- Hypothyreose

Carbamazepin kann die Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone durch Enzyminduktion senken. Das erfordert bei Patienten mit einer Hypothyreose eine Dosiserhöhung der Substitutionstherapie. Es wird daher die Überwachung der Schilddrüsenfunktion empfohlen, um die Dosis der Schilddrüsenhormonpräparate anzupassen.

- Hinweise zur Durchführung von Laboruntersuchungen

kurzfristige Kontrollen (innerhalb 1 Woche) sind erforderlich bei

- Fieber, Infekt,
- Hautausschlag,
- allgemeinem Schwächegefühl,
- Halsentzündung, Mundulzera,
- rascher Ausbildung blauer Flecken,
- Anstieg der Transaminasen,
- Abfall der Leukozyten unter $3000/\text{mm}^3$ bzw. der Granulozyten unter $1500/\text{mm}^3$,
- Abfall der Thrombozyten unter $125000/\text{mm}^3$,
- Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % (entsprechend $20\,000/\text{mm}^3$),
- Anstieg des Serumeisens über $150\,\mu\text{g/dl}$.

das Absetzen von Carbamazepin ist erforderlich bei

- petechialen oder Purpura-Blutungen,
- Abfall der Erythrozyten unter $4\,\text{Mio}/\text{mm}^3$,
- Abfall des Hämatokrits unter 32 %,
- Abfall des Hämoglobins unter $11\,\text{g/dl}$,
- Abfall der Leukozyten unter $2000/\text{mm}^3$ bzw. der Granulozyten unter $1000/\text{mm}^3$ bzw. der Thrombozyten unter $80\,000/\text{mm}^3$
- bzw. bei symptomatischen Blutbildungsstörungen

- Therapieabbruch

Abruptes Absetzen von Tegretol kann zu Anfällen führen (siehe Abschnitt 4.2). Daher sollte Tegretol über einen Zeitraum von 6 Monaten abgesetzt werden.

Falls die Therapie mit Tegretol bei einem Patienten mit Epilepsie abrupt abgebrochen werden muss, soll der Wechsel zu einem anderen Antiepileptikum unter Abstimmung mit einem geeigneten Arzneimittel erfolgen.

Sturzrisiko

Während der Behandlung mit Tegretol können Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrtheit und Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) auftreten. Diese Nebenwirkungen können zu Stürzen und damit zu Brüchen oder anderen Verletzungen führen. Bei Patienten mit Erkrankungen bzw. Zuständen sowie bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die diese Nebenwirkungen verstärken können, sollte das Sturzrisiko bei einer Langzeittherapie mit Tegretol regelmäßig überprüft werden.

Sonstige Bestandteile

Tegretol Suspension enthält Methyl- und Propylparaben (Parahydroxybenzoate), welche allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält 125 mg Propylenglykol in jeweils 5 ml Tegretol-Suspension zum Einnehmen, entsprechend 25 mg pro 1 ml. Tegretol-Suspension zum Einnehmen darf bei Neugeborenen unter 4 Wochen bei Termingeborenen bzw. unter 44 Wochen post-menstruellem Alter bei Frühgeborenen nicht angewendet werden, es sei denn, keine andere Behandlungsoption steht zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.3).

Dosen von Propylenglykol ≥ 1 mg/kg/Tag erhöhen bei Neugeborenen das Risiko einer Hilfsstoffanreicherung aufgrund der Unreife der metabolischen und renalen Clearance-Mechanismen in dieser Altersgruppe. Dies kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie metabolischer Azidose, Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutem Nierenversagen und Leberfunktionsstörung führen. Eine medizinische Überwachung, einschließlich Messungen der Osmolarität und/oder des Anionen-Gaps, wird bei Neugeborenen unter 4 Wochen empfohlen. Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel, die Propylenglykol enthalten, oder von Substraten der Alkoholdehydrogenase wie Ethanol erhöht das Risiko einer Anreicherung und Toxizität von Propylenglykol. Die im Produkt enthaltenen Ethylen- und Diethylenglykole (siehe unten) sind ebenfalls Substrate der Alkoholdehydrogenase.

Tegretol Suspension enthält Sorbitol 827,5 mg pro 5 ml. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter sorbitol- (oder fructose-)haltiger Produkte sowie die Sorbit- (oder Fructose-)Zufuhr über die Nahrung sind zu berücksichtigen. Sorbitol und Propylenglykol enthalten als Restlösungsmittel Ethylenglykol und Diethylenglykol. Metabolite von Ethylenglykol können eine metabolische Azidose und Nierenschäden verursachen.

Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht abführende Wirkung haben. Sorbitol wird nur langsam in Glucose umgewandelt und ist deshalb für Diabetiker geeignet.

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

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Cytochrom P450

Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) ist das Hauptenzym bei der Bildung des aktiven Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Hemmern kann erhöhte Plasmakonzentrationen bewirken, die zu Nebenwirkungen führen können. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Induktoren kann die Metabolisierungsrate von Carbamazepin steigern und somit zu einem Absinken der Carbamazepin-Plasmakonzentration und in Folge zur Reduktion der therapeutischen Wirkung führen. Die Beendigung einer CYP3A4-Induktor-Gabe kann die Metabolisierungsrate von Carbamazepin verringern und zu einer Erhöhung der Carbamazepin-Plasmakonzentration führen.

Carbamazepin selbst ist ein starker Induktor von CYP3A4 und anderen Phase-I- und Phase-II-Enzymsystemen der Leber. Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin kann den Metabolismus beschleunigen und deshalb die Plasmakonzentrationen verschiedener Arzneimittel senken, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden.

Humane mikrosomale Epoxidhydrolase wurde als für die Bildung des 10,11-transdiol Derivates von Carbamazepin-10,11-epoxid verantwortliches Enzym identifiziert. Die gleichzeitige Verabreichung von Inhibitoren der humanen mikrosomalen Epoxidhydrolase kann in erhöhten Carbamazepin-10,11-epoxid-Plasmakonzentrationen resultieren.

- gleichzeitige Gabe kontraindiziert

- Carbamazepin darf nicht gemeinsam mit einem MAO-Hemmer bzw. nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3)
- Carbamazepin darf nicht gleichzeitig mit dem Antimykotikum Voriconazol angewendet werden, da es durch hepatische Enzyminduktion zu einem Wirkungsverlust von Voriconazol kommen kann (siehe Abschnitt 4.3)

- gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht

- Carbamazepin und trizyklische Antidepressiva sind strukturverwandt, deshalb soll Carbamazepin nicht bzw. nur unter besonderer Vorsicht zusammen mit diesen verabreicht werden.
- Carbamazepin kann, wie andere psychoaktive Substanzen, die Alkohol-Verträglichkeit vermindern bzw. kann Alkohol die zentralen Nebenwirkungen von Carbamazepin verstärken. Deshalb sollen Patienten während der Therapie keinen Alkohol trinken.
- Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin mit Neuroleptika oder Metoclopramid kann das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen begünstigen. Eine vorherige Behandlung mit Neuroleptika soll wenigstens 8 Wochen zurückliegen. Weiters besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines

Stevens-Johnson-Syndroms bzw. eines malignen neuroleptischen Syndroms bei gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika.

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.

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Clozapin kann es zu einer Zunahme schwerer hämatologischer Nebenwirkungen von Clozapin kommen.
- Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin und Arzneimitteln vom Serotonin-Wiederaufnahme-Typ (z. B. Fluoxetin) kann zu einem toxischen Serotonin-Syndrom führen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Carbamazepin kann die neurotoxischen Wirkungen beider Wirkstoffe verstärken. Folgende Anzeichen neurotoxischer Symptome wurden festgestellt: Unsicherer Gang, Ataxie, horizontaler Nystagmus, gesteigerte unwillkürliche Muskelreflexe, Muskelzucken. Die neurotoxischen Symptome sind reversibel nach Absetzen von Lithium.
Um eine Arzneimittel-Wechselwirkung zu vermeiden ist es notwendig, die Plasmakonzentration von Carbamazepin unter 8 µg/ml und Lithium in einer niedrigen therapeutischen Dosierung (0,3-0,8 mval/l) zu halten. Dies gilt für Situationen, wenn Carbamazepin in Kombination mit Lithium zur Prophylaxe von manisch-depressiven Psychosen verwendet wird, die nicht mit einer Lithium-Behandlung allein kontrolliert werden können. Die Beeinträchtigung der Fähigkeit, rasch zu reagieren, trifft besonders für die Kombinationsbehandlung mit Lithium zu (siehe Abschnitt 4.7).
- Carbamazepin scheint die Elimination von Schilddrüsenhormonen zu verstärken und deren Bedarf bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen. Deshalb sind bei Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten, zu Beginn und zu Ende einer Therapie mit Carbamazepin die Schilddrüsenparameter zu bestimmen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung der Schilddrüsenhormonpräparate erforderlich. Insbesondere die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin und anderen Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital) kann die Schilddrüsenfunktion verändern.
- Es gibt Hinweise, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Levetiracetam die Toxizität von Carbamazepin erhöht.
- Die Hepatotoxizität von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht werden.
- Die kombinierte Gabe von Carbamazepin und Diuretika wie Hydrochlorothiazid und Furosemid kann zu symptomatischer Hyponatriämie führen.
- Die Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien wie Pancuronium kann durch Carbamazepin beeinträchtigt werden. Dadurch ist eine schnelle Aufhebung der neuromuskulären Blockade möglich. Patienten müssen diesbezüglich überwacht und die Dosierung der Muskelrelaxanzien ggf. erhöht werden.
- Die Plasmakonzentration von Carbamazepin muss bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Aknebehandlung) und Carbamazepin kontrolliert werden, da Berichten zufolge die Bioverfügbarkeit von Carbamazepin und seinem aktiven Metaboliten unvorhersehbar verändert werden kann.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin und Procarbazin kann es zu einer Zunahme von Überempfindlichkeitsreaktionen kommen (z. B. Exanthem, Eosinophilie).
- Obwohl Carbamazepin die Plasmakonzentration von Trazodon erniedrigen kann, kann es zu einer Verstärkung der antidepressiven Wirkung von Trazodon kommen.
- Arzneimittel, die Östrogene und/oder Progesteron enthalten, inklusive oraler Kontrazeptiva und Hormonersatzmittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Bei Patientinnen, die die ‚Pille‘ nehmen, können plötzliche Durchbruchs- oder Schmierblutungen - zusätzlich zu einer möglichen Abnahme der Wirkung des Kontrazeptivums - auftreten. Deshalb sollte das orale Kontrazeptivum mehr als 50µg Estrogen enthalten bzw. sollten andere, nicht-hormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin mit Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Paracetamol herabsetzen.
- Es wird empfohlen, Carbamazepin nicht in Kombination mit Nefazodon zu verwenden, da es hierbei über eine deutliche Senkung der Nefazodon-Plasmakonzentration zu einem Verlust der Wirksamkeit kommen kann.
- Durch gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Antiarrhythmika, zyklische Antidepressiva oder Erythromycin erhöht sich das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen.
- Über eine Erhöhung der Carbamazepin-Bioverfügbarkeit und -Plasmaspiegel durch den Genuss von Grapefruit-Saft wurde berichtet.

- Interferenz mit einer serologischen Untersuchung: Carbamazepin kann aufgrund von Interferenzen in der HPLC Analyse zu falsch positiven Perphenazinkonzentrationen führen. Carbamazepin und der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid können im Fluorescence Polarization Immunoassay zu falsch positiven Konzentrationen von trizyklischen Antidepressiva führen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und oralen Antikoagulanzen wie Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban kann zu einer verringerten Plasmakonzentration der direkt-wirkenden oralen Antikoagulanzen führen, wodurch sich das Thromboserisiko erhöht. Falls eine gleichzeitige Anwendung notwendig sein sollte, wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Thrombose empfohlen.

- Sonstige Wechselwirkungen

- Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Carbamazepin erhöhen können

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Carbamazepin können zu verschiedenen Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.8 - z. B. Schwindel, Müdigkeit, unsicherer Gang, Doppeltsehen). Die Carbamazepin-Plasmakonzentration ist zu überprüfen und die Dosierung - falls notwendig - zu reduzieren, wenn diese Symptome auftreten bzw. wenn Carbamazepin gemeinsam mit folgenden Arzneimitteln angewendet wird:

Analgetika, Antiphlogistika

Dextropropoxyphen, Ibuprofen

Androgene

Danazol

Antibiotika

Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Troleandomycin, Josamycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin)

Antidepressiva

Desipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon (zugleich kann die Konzentration und Wirksamkeit von Nefazodon deutlich vermindert werden, siehe oben), Paroxetin, Trazodon, Viloxazin

Antiepileptika

Stiripentol, Vigabatrin

Antimykotika

Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol (siehe oben - gleichzeitige Gabe kontraindiziert). Bei Patienten, die mit Voriconazol oder Itraconazol behandelt werden, werden alternative Antikonvulsiva empfohlen.

Antihistaminika

Terfenadin

Antipsychotika

Olanzapin

Arzneimittel gegen Tuberkulose

Isoniazid

Antiviral wirksame Arzneimittel

Proteaseinhibitoren für die HIV-Behandlung (z.B. Ritonavir)

Carbonanhydrasehemmer

Acetazolamid

Kardiovaskulär wirksame Arzneimittel

Verapamil, Diltiazem

Gastrointestinal wirksame Arzneimittel

Omeprazol, möglicherweise auch Cimetidin (bei Dosen ab 800 mg bzw. vorübergehend zu Beginn einer Cimetidin-Therapie)

Muskelrelaxanzien / Spasmolytika

Oxybutynin, Dantrolen

Thrombozytenaggregationshemmer

Ticlopidin

Andere

Chinin, Grapefruitsaft, Nicotinamid (in hoher Dosierung)

- Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Carbamazepin-10,11-Epoxid erhöhen können

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Carbamazepin-10,11-Epoxid können zu unerwünschten Nebenwirkungen führen (z. B. Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit, Ataxie, unsicherer Gang, Diplopie). Die Dosierung von Tegretol soll sorgfältig überwacht und - falls notwendig – angepasst (reduziert) werden, wenn Tegretol zusammen mit folgenden Arzneimitteln verabreicht wird:

Antipsychotika (z. B. Loxapin, Quetiapin), Phenytoin, Primidon, Progabid, Valproinsäure, Valnoctamid, Valpromid, Brivaracetam

- Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Carbamazepin senken können

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit den nachfolgend genannten Arzneimitteln kann eine Dosisanpassung von Tegretol erforderlich werden:

Antiepileptika

Felbammat (gleichzeitig mit Senkung der Carbamazepinkonzentration im Plasma tritt eine Erhöhung der Konzentration des aktiven Metaboliten Carbamazepin-10,11-Epoxid ein - die klinische Bedeutung bleibt unklar), Methsuximid und Phensuximid, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Um eine Intoxikation mit Phenytoin zu vermeiden sowie subtherapeutische Carbamazepinkonzentrationen, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin auf 13 µg/ml einzustellen bevor man mit der Carbamazepin Behandlung beginnt) und Fosphenytoin, Primidon und - obwohl die Daten zum Teil widersprüchlich sind - Clonazepam

Arzneimittel gegen Tuberkulose

Rifampicin

Bronchodilatoren, Antiasthmatica

Theophyllin, Aminophyllin

Dermatologika

Isotretinoin

Gastrointestinal wirksame Arzneimittel

Lansorazol

Zytostatika

z. B. Cisplatin, Doxorubicin

Andere

pflanzliche Zubereitungen von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

- Effekte von Carbamazepin auf die Plasmakonzentration gleichzeitig eingenommener Arzneimittel

Carbamazepin kann die Wirkung einer Reihe von Arzneimitteln herabsetzen, unter Umständen sogar aufheben. Deshalb kann die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin mit folgenden Wirkstoffen eine Dosisanpassung erfordern, um das erforderliche klinische Ansprechen zu sichern, besonders, wenn die Carbamazepin-Therapie begonnen oder abgesetzt wird:

Analgetika, Antiphlogistika

Buprenorphin, Methadon, Paracetamol (Die Langzeitanwendung von Carbamazepin und Paracetamol (Acetaminophen) kann zu einer Hepatotoxizität führen), Phenazon (Antipyrin), Tramadol

Anthelmintika

Albendazol, Mebendazol, Praziquantel

Antibiotika

Doxycyclin, Rifabutin

Antidepressiva

Bupropion (Carbamazepin kann die Plasmakonzentration von Bupropion senken und den des Metaboliten Hydroxybupropion erhöhen und somit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion verringern), Citalopram, Mianserin, Mirtazapin, Nefazodon (Carbamazepin reduziert die Plasmakonzentration von Nefazodon, zugleich kann die Konzentration und Wirksamkeit von Carbamazepin erhöht sein, siehe oben), Paroxetin, Trazodon, Sertralin und trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin)

Antiemetika

Aprepitant

Antiepileptika

Clobazam (Berichten zufolge kann Clobazam zugleich die Plasmakonzentration von Carbamazepin bzw. dessen Metaboliten erhöhen), Clonazepam, Diazepam, Ethosuximid, Felbamat, Lamotrigin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Primidon, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid

Um eine Intoxikation mit Phenytoin zu vermeiden sowie subtherapeutische Carbamazepinkonzentrationen, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin auf 13 µg/ml einzustellen, bevor man mit der Carbamazepin Behandlung beginnt. Es wurden seltene Fälle von einem Anstieg der Plasmakonzentration von Mephenytoin berichtet, wodurch in Ausnahmefällen Verwirrheitszustände bis hin zum Koma auftreten können.

Antikoagulanzen

Orale Antikoagulanzen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicoumarol, Acenocoumarol, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban

Antimykotika

Itraconazol, Voriconazol (bei Patienten, die mit Voriconazol oder Itraconazol behandelt werden, werden alternative Antikonvulsiva empfohlen, siehe Abschnitt 4.3)

Antipsychotika

Clozapin, Haloperidol, Bromperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Aripiprazol, Paliperidon

Antiviral wirksame Arzneimittel

Protease-Hemmer für die HIV-Behandlung (z. B. Indinavir, Ritonavir, Saquinavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Nevirapin)

Anxiolytika

Alprazolam, Midazolam

Bronchodilatoren, Antiasthmatica

Theophyllin

Kontrazeptiva

hormonelle Kontrazeptiva (alternative Methoden zur Kontrazeption sollten in Betracht gezogen werden)

Kardiovaskulär wirksame Arzneimittel

Calciumkanal-Blocker (Dihydropyridine), z. B. Felodipin, Digoxin, Ivabradin

Kortikosteroide

z. B. Prednisolon, Dexamethason (Carbamazepin erhöht die Metabolisierungsrate der Kortikosteroide; Carbamazepin kann das Ergebnis des Dexamethason-Suppressionstests verfälschen)

Arzneimittel, die bei erektiler Dysfunktion angewendet werden
Tadalafil

Immunsuppressiva
Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus

Schilddrüsenpräparate
Levothyroxin (siehe oben - gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht)

Zytostatika
z. B. Imatinib, Irinotecan, Methotrexat, Paclitaxel, Teniposid, Cyclophosphamid, Lapatinib, Temsirolimus

Andere
Arzneimittel, welche Östrogene und/oder Progesterone enthalten
Statine (Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Cerivastatin)

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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, sollen 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 soll vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Schwangerschaft planen, sind hinsichtlich einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung während der Behandlung zu beraten. Tegretol kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabsetzen. Frauen im gebärfähigen Alter sind daher darüber zu informieren, während der Behandlung mit Tegretol und für 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme andere empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Carbamazepin darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden.

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

Risiken im Zusammenhang mit Carbamazepin

Wenn bei Frauen mit Carbamazepin-Behandlung eine Schwangerschaft eintritt oder wenn die Einnahme von Carbamazepin während der Schwangerschaft notwendig erscheint, soll der Bedarf der Anfallskontrolle bei der Mutter sorgfältig gegen das mögliche Risiko beim Fötus abgewogen werden. Dies ist besonders während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft wichtig. Hauptsächlich während der Tage 20-40 der Schwangerschaft soll die niedrigste wirksame Dosis, aufgeteilt auf mehrere Tagesdosen, angewendet werden, weil Daten darauf hindeuten, 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, sollen eine Monotherapie und die niedrigste wirksame Dosis von Carbamazepin angewendet werden. Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen wird empfohlen (die Konzentration soll im unteren therapeutischen Bereich liegen (d. h. 3-7 µg/ml), sofern die Anfallskontrolle aufrechterhalten wird.

Während der Schwangerschaft soll eine wirksame antiepileptische Therapie nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Krankheit eine Gefahr für Mutter und Fötus darstellen könnte.

Beim Menschen liegen Erfahrungen für das 1. Trimester bei über 500 Schwangerschaften vor. Wie auch bei anderen Antikonvulsiva wurden bei Carbamazepin Fehlbildungen unterschiedlicher Art beschrieben. Beim

Menschen passiert Carbamazepin 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 2-3 % beträgt. Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte (Spina bifida), kraniofaziale Defekte wie Lippen-/Gaumenspalte, kardiovaskuläre Fehlbildungen, Hypospadie, Mikrozephalie, Hypoplasien der Finger und andere Anomalien, die verschiedene Körpersysteme betreffen, wurden bei den Nachkommen von Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft Carbamazepin angewendet haben. Daten aus einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie aus den nordischen Ländern deuten auf ein erhöhtes Risiko hin, dass Kinder nach pränataler Exposition gegenüber Carbamazepin mit niedrigem Geburtsgewicht (SGA – small gestational age; definiert als Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile für Geschlecht und Schwangerschaftsalter) geboren werden. Das SGA-Risiko bei Kindern von Frauen mit Epilepsie, die Carbamazepin einnahmen, betrug 12,8 %, verglichen mit 10,9 % bei Kindern von Frauen mit Epilepsie, die keine Antiepileptika erhielten. Für diese Fehlbildungen und Wachstumsstörungen 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 soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Frau soll umfassend über die Risiken der Anwendung von Carbamazepin während der Schwangerschaft informiert werden und diese verstehen.

Ein kausaler Zusammenhang eines erhöhten Risikos für das Auftreten von Fehlbildungen und der Grunderkrankung und/oder genetischen Faktoren ist nicht auszuschließen. Aus verschiedenen epidemiologischen Studien ergibt sich ein Risiko für das Auftreten einer *Spina bifida* von ca. 1 %. Basierend auf Daten eines Nordamerikanischen Schwangerschaftsregisters ist die Häufigkeit von kongenitalen Missbildungen, definiert als körperliche Fehlbildungen, die chirurgisch, medizinisch oder kosmetisch bedeutend sind, die innerhalb von 12 Wochen nach der Geburt diagnostiziert werden, 3,0 % (95 % CI 2,1-4,2 %) bei Müttern, die während des ersten Trimester Carbamazepin eingenommen haben und 1,1 % (95 % CI 0,35-2,5 %) bei schwangeren Frauen, die keinerlei Antiepileptika erhalten haben (Relatives Risiko 2,7, 95 % CI 1,1-7,0 %). Patientinnen sollen über die Möglichkeit des erhöhten Auftretens von verschiedenen Missbildungen beraten und die Gelegenheit des pränatalen Screenings gegeben werden.

Es wurde berichtet, dass einige Antiepileptika wie Carbamazepin die Serumfolatspiegel senken. Folsäuremangel aufgrund der Enzyminduktion von Carbamazepin kann ein zusätzlicher Faktor für Fehlbildungen beim Fötus sein. Eine Folsäure-Supplementierung vor und während der Schwangerschaft wird empfohlen.

Auch die prophylaktische Verabreichung von Vitamin K₁ an die Mutter zur Vermeidung von Gerinnungsproblemen in den letzten Wochen der Schwangerschaft bzw. post partum an das Neugeborene wird empfohlen.

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollen 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, soll sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der die Behandlung mit Carbamazepin neu bewertet und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung zieht.

Es wurde von einigen wenigen Fällen von neonatalen Anfällen und/oder respiratorischer Depression in Verbindung mit der Anwendung von Carbamazepin oder anderen begleitenden antikonvulsiv-wirkenden Arzneimitteln bei Schwangeren berichtet. Ebenso wurden einige wenige Fälle von Erbrechen, Diarrhö und/oder verminderte Nahrungsaufnahme des Neugeborenen beschrieben. Diese Reaktionen können sich als neonatale Absetzerscheinungen darstellen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Carbamazepin soll 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 soll umfassend über die Risiken einer möglichen Schädigung des Fötus informiert werden, wenn

Carbamazepin während der Schwangerschaft angewendet wird, und verstehen, wie wichtig es ist, eine Schwangerschaft zu planen. Vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter soll 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 sollen Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollen mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (wie ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollen in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

Stillzeit

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in Konzentrationen, die ca. 25-60 % der Plasmakonzentration betragen, in die Muttermilch über.

Deshalb ist das Stillen während der Behandlung mit Carbamazepin nicht kontraindiziert. Dennoch soll, wie bei allen Arzneimitteln, der Nutzen des Stillens gegen die seltene Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen beim Säugling abgewogen werden.

Wenn beim Säugling schlechte Gewichtszunahme, Sedierung oder allergische Hautreaktionen festgestellt werden, soll abgestillt werden.

Es gab einige Meldungen von cholestatischer Hepatitis bei Neugeborenen, die pränatal und/oder während der Stillzeit Carbamazepin exponiert waren. Daher sind gestillte Säuglinge, deren Mütter Carbamazepin eingenommen haben, sorgfältig auf hepatobiliäre Nebenwirkungen hin zu beobachten.

Fertilität

Einzelberichte über Störungen der Fertilität bei Männern und/oder abnormale Spermatogenese liegen vor; eine kausale Beziehung ist nicht erstellt worden.

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

Das Reaktionsvermögen des Patienten kann durch seine Erkrankung aufgrund der Anfälle und der Nebenwirkungen von Tegretol wie Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie, Diplopie, Akkommodationsstörungen und unscharfes Sehen, beeinträchtigt sein, besonders im frühen Behandlungsstadium bzw. in Zusammenhang mit Dosisanpassungen. Dieser Umstand kann weiter beeinflusst werden durch höhere Dosierungen oder die Anwendung von Carbamazepin in Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder in Verbindung mit Alkoholeinnahme. Die Patienten sollen vor den möglichen Gefahren gewarnt werden, wenn sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Folgende unerwünschte Wirkungen können dosisabhängig und insbesondere zu Behandlungsbeginn bzw. bei Behandlung älterer Patienten auftreten und klingen meist innerhalb weniger Tage entweder spontan oder nach vorübergehender Dosisreduktion wieder ab: Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Benommenheit, Erschöpfung, Diplopie, Übelkeit und Erbrechen sowie allergische Hautreaktionen.

Daher soll die Behandlung mit niedriger Dosierung begonnen werden, die dann allmählich gesteigert wird.

Die dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen klingen üblicherweise innerhalb einiger Tage ab, entweder spontan oder nach einer vorübergehenden Dosisreduktion.

Das Auftreten unerwünschter ZNS-Wirkungen kann auch eine Manifestation relativer Überdosierung oder erheblich fluktuierender Plasmakonzentrationen sein. In solchen Fällen ist es ratsam, die Plasmakonzentrationen zu überwachen.

Es gibt zunehmend Beweise hinsichtlich des Zusammenhangs von genetischen Markern und dem Auftreten von kutanen Nebenwirkungen wie SJS, TEN, DRESS, AGEP und makulopapulösem Ausschlag. Bei japanischen und europäischen Patienten gibt es Berichte, dass diese Reaktionen mit der Anwendung von Carbamazepin und dem Vorhandensein des Alleles HLA-A*3101 in Zusammenhang stehen. Bei einem anderen Marker, HLA-B*1502 hat sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Auftreten von SJS und TEN bei Personen mit Han-chinesischer, thailändischer Abstammung oder Personen mit einer Abstammung aus einigen anderen asiatischen Ländern gezeigt (für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2. und 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle fasst die Nebenwirkungen zusammen, die im Rahmen klinischer Prüfungen auftraten.

Die Nebenwirkungen sind unter den jeweiligen Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit, die häufigste an erster Stelle, nach folgendem Schema geordnet:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100 < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Leukopenie (nach Literaturangaben tritt eine gutartige Leukopenie in etwa 10 % der Fälle vorübergehend, in 2 % persistierend, auf)

Häufig: Thrombozytopenie, Eosinophilie

Selten: Leukozytose, Lymphadenopathie

Sehr selten: zum Teil lebensbedrohliche Blutbildveränderungen wie Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie, Aplasie der roten Blutkörperchen, Anämie, Megaloblastäre Anämie, Retikulozytose, Hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Ausschlägen, Gefäßentzündung, Lymphknotenschwellung, Pseudolymphoma, Gelenkschmerzen (Arthralgie), Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz, veränderte Leberfunktionswerte und Syndrom der verschwindenden Gallenwege (Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallenwege) in verschiedenen Kombinationen. Andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse, Herzmuskel und Kolon können ebenfalls betroffen sein.

Sehr selten: Akute allergische/anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Hypogammaglobulinämie

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Ödeme, Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Hyponatriämie und verringerte Blutosmolalität wegen eines antidiuretischen hormon-(ADH)-ähnlichen Effekts, der in Einzelfällen zu einer Wasserintoxikation führt, begleitet von Lethargie, Erbrechen, Kopfschmerz, geistiger Verwirrung, neurologischen Störungen

Sehr selten: Galaktorrhöe, Gynäkomastie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Folsäuremangel, verminderter Appetit

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

Nicht bekannt: Hyperammonämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen (visuelle oder akustische), Depression, Aggression, Agitiertheit, Unruhe, Rastlosigkeit, Verwirrtheit

Sehr selten: Aktivierung latenter Psychosen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Ataxie (ataktische und zerebrale Störungen), Schwindel, Schläfrigkeit

Häufig: Diplopie, Kopfschmerz

Gelegentlich: unwillkürliche Bewegungen wie Flattertremor, Dystonie, Tics, Nystagmus

Selten: Bewegungsstörungen wie orofaziale Dyskinesien (unwillkürliche Bewegungen im Mund-Gesicht-Bereich wie Grimassieren), Störungen der Augenbewegungen, Sprechstörungen, (z. B. Dysarthrie, verwaschene Sprache), Choreoathetose (verschraubte Bewegungen), periphere Neuropathie, Parästhesien, Parese

Sehr selten: Malignes neuroleptisches Syndrom, aseptische Meningitis mit Myoklonus und peripherer Eosinophilie, Dysgeusie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehende Sehstörungen wie Akkommodationsstörungen

Sehr selten: Linsentrübung, Konjunktivitis, Retinopathie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Hörstörungen, z.B. Tinnitus, Hyperakusis, Hypoakusis und Veränderung der Tonwahrnehmung

Herzerkrankungen

Selten: Überleitungsstörungen

Sehr selten: Arrhythmien, AV-Block - in Einzelfällen mit Synkope, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit, insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten Herzfunktionsstörungen

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypertonie, Hypotonie

Sehr selten: Kreislaufkollaps, Thromboembolie (z. B. Lungenembolie), Thrombophlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen der Lungen mit Fieber, Atemnot, Pneumonitis oder Pneumonie (Alveolitis)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Mundtrockenheit

Gelegentlich: Diarrhö, Obstipation

Selten: Bauchschmerzen

Sehr selten: Stomatitis, Gingivitis, Glossitis

Diese Erscheinungen klingen nach 8-14 Tagen von selbst oder nach vorübergehender Dosisreduzierung wieder ab.

Carbamazepin kann in sehr seltenen Fällen eine Pankreatitis induzieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis (cholestatische, hepatozelluläre, gemischte Arten), Syndrom der verschwindenden Gallenwege, Gelbsucht

Sehr selten: Leberversagen, granulomatöse Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Urtikaria (mitunter in schwerer Form), allergische Dermatitis

Gelegentlich: exfoliative Dermatitis

Selten: systemischer Lupus erythematodes, Pruritus

Sehr selten: Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs), Stevens-Johnson-Syndrom (in einigen asiatischen Ländern als selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4), Toxische Epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Photosensibilisierungsreaktion, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Änderungen in der Pigmentierung, Purpura, Akne, vermehrtes Schwitzen, akute generalisierte exanthematische Pustulose, Alopezie, Hirsutismus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelschwäche

Sehr selten: Carbamazepin kann die Serum-Calciumkonzentration durch beschleunigten Metabolismus des 25-Hydroxy-Cholecalciferols senken. Dies kann zu Osteomalazie/Osteoporose führen.

Gelenkschmerzen, Myalgie, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen, das möglicherweise auf dem antidiuretischen Effekt von Carbamazepin beruht Störungen der Nierenfunktion wie Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie, Oligurie und erhöhte BUN-Werte/Azotämie und zusätzlich weitere Miktionsstörungen wie Dysurie, Pollakisurie und Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Sexuelle Funktionsstörungen wie erektile Dysfunktion, verminderte Libido, abnormale Spermatogenese (mit verminderter Spermienzahl und/oder -motilität)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fatigue

Untersuchungen

Sehr häufig: Erhöhtes Gamma-GT (aufgrund hepatischer Enzyminduktion) - normalerweise ohne klinische Relevanz

Häufig: Erhöhung der alkalischen Phosphatase

Gelegentlich: Erhöhung der Transaminasen

Sehr selten: Erhöhter Augeninnendruck, erhöhte Konzentration von Cholesterin (einschließlich HDL-Cholesterin) und Triglyceriden, abnormale Schilddrüsenfunktionstests: verringertes L-Thyroxin (FT4, T4, T3) und erhöhtes TSH, normalerweise ohne klinische Manifestation, erhöhtes Blutprolaktin

Zusätzliche Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und Literaturfälle (Häufigkeit nicht bekannt)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung erfasst bzw. sind Literaturfälle.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Reaktivierung der Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 6 (HHV6)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Knochenmarkversagen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Sturz (assoziiert mit den Nebenwirkungen Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrtheit und Sedierung (siehe Abschnitt 4.5))

Erkrankungen des Nervensystems

Sedierung, Gedächtnisstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Kolitis

Erkrankungen des Immunsystems

Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), lichenoid Keratose, Onychomadese, fixes Arzneimittelexanthem, generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Frakturen

Untersuchungen

Verminderte Knochendichte

Bei Patienten, die mit Carbamazepin über lange Zeit behandelt wurden, gibt es Berichte über verminderte Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen. Der Mechanismus, durch den Carbamazepin den Knochenmetabolismus beeinflusst, wurde noch nicht identifiziert.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

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.

Das Auftreten einer Carbamazepin-Überdosierung wurde nur bei sehr hohen Dosen (4-20 g) berichtet. Die Plasmakonzentrationen lagen in diesen berichteten Fällen immer über 20 µg/ml. Eine Plasmakonzentration von 38 µg/ml verlief für den Patienten nicht letal. In der Literatur wurde über letale Fälle einer Carbamazepin-Überdosierung berichtet.

Symptome

Die angegebenen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung umfassen üblicherweise das Zentralnervensystem, das Herz/Kreislaufsystem und das Atmungssystem. Die angeführten Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.8 gelistet.

Zentralnervensystem:

ZNS-Depression, Verwirrtheit, vermindertes Bewusstsein, Benommenheit, Unruhe, Halluzinationen, Koma; verschwommen Sehen, verwaschene Sprache, Dysarthrie, Nystagmus, Ataxie, Dyskinesie, initial Hyperreflexie, später Hyporeflexie; Konvulsionen, psychomotorische Störungen, Myoklonie, Hypothermie und Mydriasis.

Herz/Kreislaufsystem:

Tachykardie, Blutdruckschwankungen (Hypotonie und manchmal Hypertonie), kardiale Arrhythmien, Überleitungsstörungen mit Verbreiterung des QRS-Komplexes; Synkope.

Atmungssystem:

Atemdepression, Lungenödem.

Gastrointestinale Symptome:

Erbrechen, verzögerte gastrische Entleerung, eingeschränkte Darmmotilität.

Skelettmuskelsystem:

In Verbindung mit einer Carbamazepin-Toxizität wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet.

Nierenfunktion:

Harnretention, Oligurie oder Anurie; Flüssigkeitsretention, Wasserintoxikation wegen des ADH-ähnlichen Effekts von Carbamazepin.

Laborbefunde:

Hyponatriämie, möglicherweise metabolische Azidose, möglicherweise Hyperglykämie, erhöhte Werte der Muskel-Kreatinin-Phosphokinase.

Behandlung der Symptome

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Carbamazepin-Überdosierung.

Die Behandlung der Symptome infolge einer Überdosierung variiert entsprechend dem Zustand des Patienten. Dies schließt die Überweisung in ein Krankenhaus und die Messung der Plasmakonzentration zur Bestätigung einer Carbamazepin-Vergiftung und zur Bestimmung des Ausmaßes der Überdosierung ein.

Eventuell kann eine Magenspülung möglichst rasch nach Ingestion mit Verabreichung von Aktivkohle durchgeführt werden. Eine verzögerte Magenentleerung kann zu einer verzögerten Resorption führen und damit zu einem Rückfall während der Erholungsphase führen.

Unterstützende ärztliche Behandlung in einer Intensiv-Abteilung mit kardialer Überwachung und sorgfältiger Korrektur des Elektrolythaushaltes ist - falls erforderlich - angezeigt.

Eine Aktivkohle-Hämo-perfusion erwies sich als empfehlenswert.

Eine Hämodialyse ist bei einer Carbamazepin-Überdosierung eine wirksame Behandlungsmethode.

Ein Rückfall und eine Verschlechterung der Symptomatik am 2. und 3. Tag nach Überdosierung soll infolge einer verzögerten Resorption in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate, Carbamazepin
ATC Code: N03AF01

Carbamazepin ist ein Dibenzoazepin-Derivat mit antiepileptischen, neurotrophen und psychotropen Eigenschaften.

Wirkmechanismus

Es wird vermutet, dass es den c-AMP vermittelten Calciumeinstrom, verbunden mit einer Transmitter-Freisetzung, blockiert, und es ist bekannt, dass es ein Adenosin-Rezeptor-Antagonist ist: Jede dieser Wirkungen könnte für seine antiepileptische Wirkung verantwortlich sein. Tierversuche zeigten, dass es einen Hemmeffekt auf hippocampale Entladungen hat und es auch die retikulothalamischen und thalamokortikalen Bahnen hemmt, die mit den tonisch-klonischen Anfällen in Zusammenhang stehen.

Antiepileptika haben Membran-stabilisierende Eigenschaften, die sich als nützlich zur Linderung neurogener Schmerzen erwiesen, besonders wenn diese eine lanzinierende Komponente wie bei einer Trigeminus-Neuralgie aufweisen.

Während die Reduktion der Glutamat-Freisetzung und die Stabilisierung der neuronalen Membranen für die antiepileptischen Wirkungen verantwortlich scheinen, könnte die hemmende Wirkung auf den Dopamin- und Noradrenalin-Umsatz die antimanischen Eigenschaften von Carbamazepin bewirken.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Carbamazepin wird aus der Suspension relativ rasch resorbiert. Die mittleren Plasmaspitzenkonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden erreicht.

Es besteht kein klinisch relevanter Unterschied in der resorbierten Wirkstoffmenge bei den verschiedenen Darreichungsformen. Nach einer einmaligen oralen Dosis von 400 mg Carbamazepin (Tabletten) liegt die mittlere maximale Plasmakonzentration von unverändertem Carbamazepin im Plasma bei ca. 4,5 µg/ml.

Steady-state-Plasmakonzentrationen von Carbamazepin werden innerhalb von 1-2 Wochen erreicht, individuell abhängig von einer möglichen Autoinduktion durch Carbamazepin sowie einer Heteroinduktion durch andere enzyminduzierende Wirkstoffe, ferner besteht eine Abhängigkeit vom Status vor der Therapie, von der Dosierung sowie von der Therapiedauer.

Die Bioverfügbarkeit von Carbamazepin der verschiedenen oralen Darreichungsformen liegt zwischen 85-100 % und bleibt durch Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

In Literaturberichten wird hinsichtlich therapeutischer und toxischer Plasmakonzentrationen darauf hingewiesen, dass eine Anfallsfreiheit mit Plasmakonzentrationen von 4-12 µg/ml erzielt wird. Plasmakonzentrationen über 20 µg/ml führten zur Verschlechterung des Krankheitsbildes. Bei Plasmakonzentrationen von 5-18 µg/ml wird eine Schmerzlinderung bei Trigeminus-Neuralgie erreicht. Nebenwirkungen beginnen bei Plasmakonzentrationen über 8-9 µg/ml aufzutreten.

Verteilung

Die Plasmapbindung von Carbamazepin beträgt 70-80 %. Die Konzentration der unveränderten Substanz in Liquor und Speichel repräsentiert den ungebundenen Anteil im Plasma und beträgt 20-30 % der gesamten Plasmakonzentration.

In der Muttermilch beträgt die Konzentration 25-60 % der gesamten Plasmakonzentration. Carbamazepin tritt durch die Plazentaschranke. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 0,8-1,9 l/kg.

Biotransformation

Carbamazepin wird ausschließlich in der Leber und hauptsächlich durch oxidative Schritte (Epoxid-Stoffwechsel) metabolisiert, nur der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid ist pharmakologisch wirksam. Dieser Metabolit kann bis zu 30 % des ursprünglich eingesetzten aktiven Wirkstoffes betragen und wird nahezu vollständig zum inaktiven 10,11-transdiol-Derivat und dessen Glukoroniden umgewandelt. Nach einer einmaligen oralen Dosis Carbamazepin erscheinen ca. 30 % im Urin als Endprodukt des Epoxid-Abbauweges. 9-Hydroxymehtyl-10-carbamoyl-acridan ist ein weiterer bekannter Metabolit, weitere Stoffwechselwege führen zu mehreren monohydroxylierten Substanzen sowie durch UGT2B7 zu Carbamazepin-N-Glukuronid. Bei Kindern kann die relativ hohe Metabolisierungsrate der Substanz höhere Dosen (in mg/kg KG) von Carbamazepin erfordern, um therapeutische Konzentrationen aufrecht zu erhalten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit des unveränderten Wirkstoffes im Plasma beträgt im Durchschnitt ungefähr 36 h nach Verabreichung einer Einzeldosis. Nach wiederholter Verabreichung beträgt sie durchschnittlich nur 16-24 h in Abhängigkeit von der Dauer der Anwendung bzw. bedingt durch Autoinduktion des hepatischen Mono-Oxygenase-Enzymsystems. Bei Patienten, die gleichzeitig andere Enzym-induzierende Arzneimittel wie Phenytoin oder Phenobarbital erhalten, wurden durchschnittliche Halbwertszeiten von 9-10 h beobachtet. Nach Verabreichung einer einmaligen Dosis von 400 mg Carbamazepin wird ein Großteil (ca. 70 %) über den Harn (ungefähr 1-2 % der verabreichten Dosis wird im Harn in unveränderter Form, der größte Teil wird fast vollständig in Form der verschiedenen Metaboliten ausgeschieden), ein kleinerer Teil (ca. 30 %) über die Faeces ausgeschieden.

Spezielle Patientenpopulation

Pädiatrische Patienten

Aufgrund einer erhöhten Elimination von Carbamazepin können Kinder höhere Dosen (in mg/kg) benötigen.

Geriatrische Patienten (65 Jahre und älter)

Es gibt keine Hinweise auf eine veränderte Pharmakokinetik von Carbamazepin bei älteren Patienten.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Es gibt keine verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik von Carbamazepin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion.

Klinische Prüfungen

Es wurden in neuerer Zeit keine klinischen Prüfungen mit Tegretol durchgeführt.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei Einzelgabe und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Kanzerogenität

Eine Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten zeigte ein erhöhtes Auftreten von Hepatomen bei weiblichen Tieren sowie von benignen Hodentumoren bei männlichen Tieren. Es gibt jedoch keinen Hinweis, dass diese Beobachtung von Wichtigkeit für die therapeutische Anwendung von Carbamazepin beim Menschen ist.

Genotoxizität

Es gab in verschiedenen vitro- und in vivo-Mutagenitätsuntersuchungen mit Carbamazepin keinen Hinweis auf eine Genotoxizität.

Reproduktionstoxizität

Bei Tieren (Mäuse, Ratten, Kaninchen) führte die orale Verabreichung von Carbamazepin während der Organogenese zu einer erhöhten embryonalen Mortalität bei maternal toxischen Tagesdosen (über 200 mg/kg Körpergewicht täglich, das ist die 10- bis 20-fache übliche Humandosis). Bei Ratten wurden bei Tagesdosen

von 300 mg/kg Körpergewicht Aborte beobachtet. Nahe dem Geburtstermin zeigten die Rattenfeten Wachstumsverzögerungen bei wiederum maternal toxischen Dosen. Es gab bei den drei untersuchten Tierarten keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, jedoch führte Carbamazepin (40-240 mg/kg Körpergewicht täglich, oral) in einer Studie bei Mäusen zu Veränderungen (hauptsächlich eine Dilatation der cerebralen Ventrikel bei 4,7 % der exponierten Feten im Vergleich zu 1,3 % in der Kontrollgruppe).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulose und Carmellose Natrium, Caramelaroma 52929 A, Methyl-4-hydroxybenzoat, Hydroxyethylcellulose, Propylenglykol dist, Makrogol-400-stearat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Saccharin-Natrium krist., Sorbinsäure, Sorbitol-Lösung, gereinigtes Wasser

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch: 3 Monate

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche zu 250 ml, Glas Typ III mit kindersicherer Verschlusskappe aus PE

PS-Messlöffel mit Entnahmemarkierungen (5 ml; 2,5 ml; 1,25 ml)

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-18374

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.12.1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

08/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHTIG

Rezept- und apothekenpflichtig