

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neurotop 200 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 mg Carbamazepin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 88 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße, flache Tablette mit Facettenrand und Bruchkerbe
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurotop wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

Erwachsene, Kinder und Jugendliche

- Epilepsie:
 - Komplexe oder einfache partielle Anfälle (mit oder ohne Bewusstseinsverlust) mit oder ohne sekundäre Generalisierung
 - Generalisierte tonisch-klonische Anfälle
 - Gemischte Formen von Anfällen
- Neurotop kann zur Monotherapie und zur Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Erwachsene

- Zur Behandlung der akuten Manie und zur Phasen-Prophylaxe der manisch-depressiven Psychosen bei Patienten, die auf eine Therapie mit Lithium nicht ansprechen oder bei denen diese kontraindiziert ist
- Trigeminusneuralgie
- Diabetische Neuropathie
- Zur Vermeidung zerebraler Krampfanfälle bei Alkoholentzugssyndrom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind während oder nach dem Essen mit Flüssigkeit - jedoch nicht mit Grapefruitsaft - einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

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. Es stehen auch Neurotop 400 mg-Tabletten zur Verfügung.

Vor Therapiebeginn sind Patienten mit Han-chinesischer und thailändischer Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein von HLA-B*1502 zu testen, 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

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 basiert auf der Anfallskontrolle unter Berücksichtigung der Entwicklung etwaiger Unverträglichkeitsreaktionen.

Die Plasmakonzentrationen sind ein Indikator, ob der Patient sich innerhalb oder außerhalb des therapeutischen Bereichs befindet, um eine unzureichende Anfallskontrolle oder die Entwicklung einer Unverträglichkeit zu erklären. Dies kann speziell von Nutzen sein, wenn eine Kombinationstherapie angewendet bzw. eine Umstellung auf andere Darreichungsformen beabsichtigt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Therapeutische Plasmakonzentrationen von Carbamazepin liegen normalerweise im Bereich von 4-12 µg/ml (17-50 µmol/l), entsprechend einer Dosierung von 10-30 mg/kg Körpergewicht täglich bzw. 400-1.200 mg täglich.

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

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

Erwachsene

Initial 100-200 mg, 1-mal oder 2-mal täglich; langsames Steigern der Dosis, bis ein optimales Ansprechen erreicht ist. Die allgemein übliche Erhaltungsdosis ist 800-1.200 mg (400 mg 2- bis 3-mal täglich). Eine maximale Tagesdosis von 1.600-2.000 mg kann bei Erwachsenen erforderlich sein.

Jugendliche ab 15 Jahren

Initial 100-200 mg, 1-mal oder 2-mal täglich; langsames Steigern der Dosis, bis ein optimales Ansprechen erreicht ist. Die allgemein übliche Erhaltungsdosis ist 800-1.200 mg (400 mg 2- bis 3-mal täglich). Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 1.200 mg.

Kinder und Jugendliche (bis zum 15. Lebensjahr)

Initialdosis

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

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

Die unten angeführten Dosierungsbereiche sind jedoch nicht zu überschreiten.

Erhaltungsdosis

10-20 mg/kg Körpergewicht täglich in geteilten Dosen, d.h.:

- bis zu einem Jahr (bis ca. 10 kg Körpergewicht) 100-200 mg täglich
- 1-5 Jahre (ca. 10-20 kg Körpergewicht) 200-400 mg täglich

- 6-10 Jahre (ca. 20-35 kg Körpergewicht) 400-600 mg täglich
- 11-15 Jahre (ca. 35-55 kg Körpergewicht) 600-1.000 mg täglich

Maximal empfohlene Dosis

- bis zu 6 Jahren 35 mg/kg täglich
- 6-15 Jahre 1.000 mg täglich

Um das Schlucken zu erleichtern, stehen Retardtabletten zur Verfügung. Diese können ohne Verlust des Retardeffektes geteilt und bei Bedarf auch in diversen Getränken (1 Glas Wasser, schwarzer Tee, Orangensaft oder Milch, jedoch nicht in Grapefruitsaft) aufgelöst werden.

Manie und Phasen-Prophylaxe im Rahmen bipolarer Störungen

Die Initialdosis von 100-400 mg täglich in geteilten Dosen wird allmählich bis zur Kontrolle der Symptome gesteigert (Dosierungsbereich 400-1.600 mg täglich). Im Allgemeinen werden 400-600 mg täglich, aufgeteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen, eingenommen.

Bei Behandlung der akuten Manie soll die Dosis ziemlich rasch gesteigert werden, während für die Prophylaxe kleine Dosiserhöhungen empfehlenswert sind, um eine optimale Verträglichkeit zu gewährleisten.

Trigeminusneuralgie und diabetische Neuropathie

Die übliche Initialdosis beträgt 100-400 mg täglich. Die niedrigere Initialdosis kann für ältere oder empfindliche Patienten ausreichen. Die Dosis wird bis zur Schmerzfreiheit des Patienten gesteigert, im Allgemeinen bis zu einer Dosis von 600-800 mg täglich, verteilt auf 3-4 Dosen, mit einer Maximaldosis von 1.200 mg täglich. Danach ist die kleinste effektive Dosis durch schrittweise Reduktion zu ermitteln.

Wenn der Patient schmerzfrei ist, kann die Dosis wieder schrittweise reduziert werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik von Antiepileptika, soll Neurotop bei älteren Patienten vorsichtig dosiert werden. Es wird eine Initialdosis von 100 mg 2-mal täglich empfohlen.

Vermeidung zerebraler Krampfanfälle bei Alkoholentzugssyndrom

Im Allgemeinen werden 600-800 mg verteilt auf zumindest 2 Einzeldosen verabreicht. In schweren Fällen kann die Dosierung während der ersten Tage erhöht werden. Anschließend ist die Dosis langsam schrittweise zu reduzieren und zu beenden.

Zu Beginn der Therapie von schweren Entzugserscheinungen ist Carbamazepin in Kombination mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Sedativa/Hypnotika (z.B. Clomethiazol, Chlordiazepoxid) zu verabreichen. Nach Abklingen des akuten Stadiums kann die Behandlung mit Carbamazepin als Monotherapie weitergeführt werden.

Besondere Patientengruppen

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

Bei Patienten mit *schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder eingeschränkter Leber-Nierenfunktion* kann eine niedrigere Dosierung erforderlich sein.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 10 ml/min und Dialysepatienten sind 75% der üblichen Dosis zu verabreichen.

Ältere oder stark untergewichtige Patienten

Es empfiehlt sich, die Anfangsdosis mit 100 mg 2-mal täglich festzulegen.

Patienten Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung

Vor Einleitung der Behandlung sollen Patienten Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein von HLA-B*1502 getestet werden, da dieses Allel ein starker Prädiktor für das Risiko eines schweren Carbamazepin-assoziierten Stevens-Johnson-Syndroms ist (siehe Information über Gentests und kutane Reaktionen im Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carbamazepin in nicht-epileptischen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht hinreichend nachgewiesen. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Neurotop bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in diesen Indikationen nicht empfohlen.

Beendigung der Therapie/Therapieabbruch

Das Absetzen einer Carbamazepin-Therapie muss in schrittweiser Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erfolgen. Das abrupte Absetzen von Neurotop kann zu Anfällen führen. Falls die Therapie mit Neurotop bei einem Patienten mit Epilepsie abrupt abgebrochen werden muss, hat der Wechsel zu einem anderen Antiepileptikum unter Abschirmung mit einem geeigneten Arzneimittel (z.B. Diazepam i.v., rektal oder Phenytoin i.v.) zu erfolgen.

Umstellung auf Retardtabletten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder strukturverwandte Arzneimittel (z.B. trizyklische Antidepressiva) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Atrioventrikulärer Block
- Knochenmarkdepression
- Hepatische Porphyrie in der Anamnese (z.B. akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- 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 und myoklonische Anfälle auslösen oder verschlimmern. Es darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, die an diesen Anfallsformen leiden (siehe Abschnitt 4.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

- bei Patienten mit Herz-, Leber- und Nierenfunktionsstörung
- bei hämatologischen Reaktionen 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
- bei Glaukompatienten
- während der Schwangerschaft und der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

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 sowie nach der Geburt (siehe Abschnitt 4.6)
- bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen
- bei Verdacht auf Resorptionsstörungen
- bei Verdacht auf Toxizität, insbesondere falls mehrere Arzneimittel zugleich verwendet 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 Doppeltsehen, Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit leiden, und kann die Möglichkeit bieten, das Dosierungsschema zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einem Wechsel von oralen Darreichungsformen auf Suppositorien können epileptische Anfälle vermehrt auftreten. Eine Bestimmung der Serumkonzentration ist 3-4 Tage nach Umstellung auf Suppositorien oder bei vermehrtem Auftreten von epileptischen Anfällen vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter sind umfassend über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren, wenn sie während der Schwangerschaft Carbamazepin einnehmen. Vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter ist ein Schwangerschaftstest in Erwägung zu ziehen.

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 sind Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden zu beraten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter sind darüber aufzuklären, 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 sind darauf hinzuweisen, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, und Carbamazepin einnehmen.

Kontrolle von Blutbildveränderungen

Agranulozytose und aplastische Anämie wurden mit der Anwendung von Carbamazepin in Zusammenhang gebracht. Aufgrund des sehr seltenen Auftretens dieser Krankheitsbilder sind aussagekräftige Schätzungen hinsichtlich des Risikos für Neurotop sehr schwierig.

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

Eine Überprüfung des Blutbildes vor Behandlungsbeginn ist erforderlich. Anschließend sind Folgekontrollen - zunächst im ersten Monat wöchentlich, später monatlich, ab dem 6. Behandlungsmonat 2- bis 4-mal pro Jahr - angezeigt.

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 Neurotop unverzüglich abgesetzt werden.

Schwerwiegende Hautreaktionen und Überempfindlichkeit (siehe auch Abschnitt 4.8)

Während der Behandlung mit Carbamazepin wurde über schwere und manchmal tödlich verlaufende kutane Reaktionen einschließlich Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) berichtet.

Die Patienten sind über die Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.

Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag, häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, ist die Behandlung mit Carbamazepin abzubrechen. Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnose und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

Es wird geschätzt, dass diese Reaktionen bei 1 bis 6 pro 10.000 neuen Anwendern in Ländern mit hauptsächlich kaukasischer Bevölkerung auftreten. In einigen asiatischen Ländern wird das Risiko jedoch auf das Zehnfache geschätzt.

Es gibt zunehmend Hinweise auf die Rolle verschiedener HLA-Allele bei der Veranlagung von Patienten zu immunvermittelten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Bei Patienten Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung zeigte sich bei der Anwendung von Carbamazepin ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Allel HLA-B*1502 und dem Risiko für die Entstehung von schweren Hautreaktionen, die als Stevens-Johnson-Syndrom bekannt sind. Die Prävalenz von HLA-B*1502 beträgt bei Personen der Han-chinesischen oder thailändischen Bevölkerung ungefähr 10%.

Vor Beginn der Therapie sind Patienten dieser Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorliegen dieses Allels zu testen (siehe Abschnitt 4.2). Sollte bei einem Patienten ein positives Ergebnis vorliegen, darf mit der Carbamazepin-Therapie nicht begonnen werden, es sei denn, es gibt keine andere Therapiewahl. Bei Patienten, bei denen das Ergebnis negativ ausfällt, ist das Risiko für das Auftreten von SJS gering, allerdings tritt diese Reaktion sehr selten trotzdem auf.

Einige Daten weisen auf ein erhöhtes Risiko für schwere Carbamazepin-assoziierte TEN/SJS in anderen asiatischen Populationen hin. Aufgrund der Prävalenz dieses Allels in anderen asiatischen Populationen (z.B. mehr als 15% auf den Philippinen und in Malaysia) kann bei

Risikopopulationen ein Gentest für das Vorhandensein von HLA-B*1502 in Betracht gezogen werden.

Die Prävalenz des Allels HLA-B*1502 ist z.B. bei Personen europäischer Abstammung, bisher getesteten Personen afrikanischer und hispanischer Herkunft sowie bei Japanern und Koreanern vernachlässigbar (< 1%).

HLA-A*3101-Allel – Personen europäischer Abstammung und japanische Population

Bei Personen europäischer Abstammung und bei Japanern gibt es Daten, die darauf hindeuten, dass HLA-A*3101 mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane Nebenwirkungen einschließlich SJS, TEN, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder weniger schwerem, akutem, generalisiertem, pustulösem Exanthem (AGEP) und makulo-papulösem Ausschlag in Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 4.8).

Die Verbreitung des Allels HLA-A*3101 variiert je nach ethnischer Herkunft beträchtlich. In der europäischen Bevölkerung liegt die Prävalenz des Allels HLA-A*3101 bei 2-5% und in der japanischen Bevölkerung ungefähr bei 10%.

Darüber hinaus wird angenommen, dass „native Americans“, indische, arabische, chinesische (Han-Nationalität) und koreanische Patienten das HLA-A * 3101-Allel mit einer ähnlichen Prävalenz tragen, die in afroamerikanischen, thailändischen und taiwanesischen Populationen weniger häufig ist.

Das Vorhandensein des Allels HLA-A*3101 kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane Reaktionen (meist weniger 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.

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

Wenn bekannt ist, dass Patienten europäischer oder japanischer Abstammung HLA-A*3101-positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin in Betracht gezogen werden, sofern erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Carbamazepin kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, einschließlich Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie verzögerte Reaktionen, die mehrere Organsysteme betreffen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind über die mögliche Anzeichen potenzieller 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 haemorrhagica sowie Übelkeit, Gelbfärbung der Haut und/oder Leberschwellung auftreten.

Carbamazepin ist beim Auftreten von Symptomen, die eine Überempfindlichkeitsreaktion vermuten lassen, sofort abzusetzen.

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 anderen Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Primidon, Phenobarbital) auftreten.

Aufgrund der Möglichkeit einer Photosensibilisierung haben Patienten, die Carbamazepin erhalten, ausgiebige Sonnenbäder zu vermeiden.

Andere Hautreaktionen

Leichte Hautreaktionen, z.B. isolierte makuläre oder makulopapuläre Exantheme, können ebenfalls auftreten und sind meist vorübergehend und nicht gefährlich. Sie verschwinden normalerweise innerhalb weniger Tage oder Wochen, entweder während des weiteren Behandlungsverlaufs oder nach Verringerung der Dosis.

Da es jedoch schwierig sein kann, die frühen Anzeichen schwerwiegenderer Hautreaktionen von milden vorübergehenden Reaktionen zu unterscheiden, ist der Patient engmaschig zu überwachen, wobei zu berücksichtigen ist, dass das Arzneimittel sofort abzusetzen ist, falls sich die Reaktion bei weiterer Anwendung verschlechtert.

Veränderungen der zerebralen Krampfanfälle

Wie bei anderen Antiepileptika können bei einigen Patienten, die Neurotop 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. Im Falle einer Verschlimmerung der Anfälle ist Neurotop abzusetzen.

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 placebo-kontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen (siehe auch Abschnitt 5.1). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Carbamazepin nicht aus.

Patienten sind daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen zu überwachen und eine entsprechende Therapie ist in Betracht zu ziehen. Patienten (und deren Betreuer) sind anzuweisen bei Auftreten von Anzeichen von Selbstmordgedanken oder Selbstmordverhalten unverzüglich medizinischen Rat aufzusuchen.

Psychiatrische Wirkungen

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

Glaukom/anticholinerge Wirkungen

Patienten mit Glaukom sind über das mögliche Risiko zu informieren, das durch die anticholinerge Wirkung von Carbamazepin gegeben ist. Der intraokulare Druck dieser Patienten ist regelmäßig zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.8).

Endokrine Wirkungen

Bei Frauen, die unter Behandlung mit Carbamazepin hormonale Kontrazeptiva einnehmen, wurde über Durchbruchblutungen berichtet. Die Wirksamkeit kontrazeptiver Substanzen kann unter Carbamazepin vermindert sein. Alternative Maßnahmen sind zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Leberfunktionstests

Leberfunktionstests müssen vor Beginn der Behandlung und anschließend periodisch durchgeführt werden, besonders bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese und bei älteren Patienten. Die Behandlung mit Neurotop soll bei Auftreten von Anzeichen 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

Carbamazepin kann zu Hyponatriämie führen. Bei Patienten mit einer bereits bestehenden Nierenerkrankung, verbunden mit einem niedrigen Natriumspiegel oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Natriumspiegel senken (z.B. Diuretika oder Arzneimittel die mit einer inadäquaten ADH-Sekretion assoziiert sind), sind die

Natriumspiegel im Blut vor Beginn der Carbamazepintherapie zu bestimmen. Nach etwa zwei Wochen sind die Natriumspiegel erneut zu bestimmen, und ebenfalls während der ersten drei Monaten monatlich bzw. 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.

Untersuchungen und Maßnahmen bei Auftreten bestimmter Symptome

Kurzfristige Kontrollen (innerhalb 1 Woche) sind erforderlich bei

- Fieber, Infekt
- Hautausschlag
- allgemeinem Schwächegefühl
- Halsentzündung, Mundulzera
- häufigem Auftreten blauer Flecken
- Anstieg der Transaminasen
- Abfall der Leukozyten unter $3.000/\text{mm}^3$ bzw. der Granulozyten unter $1.500/\text{mm}^3$
- Abfall der Thrombozyten unter $125.000/\text{mm}^3$
- Abfall der Retikulozyten unter 0,3% (entsprechend $20.000/\text{mm}^3$)
- Anstieg des Serumeisens über $160 \mu\text{g}/\text{dl}$.

Das Absetzen von Carbamazepin ist dringend zu erwägen bei

- petechialen oder Purpura-Blutungen
- Abfall der Erythrozyten unter $4 \text{ Mio}/\text{mm}^3$
- Abfall des Hämatokrits unter 32%
- Abfall des Hämoglobins unter $11 \text{ g}/\text{dl}$
- Abfall der Leukozyten unter $2.000/\text{mm}^3$ bzw. der Granulozyten unter $1.000/\text{mm}^3$ bzw. der Thrombozyten unter $80.000/\text{mm}^3$
- symptomatischen Blutbildungsstörungen.

Therapieabbruch

Abruptes Absetzen von Neurotop kann zu Anfällen führen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Sturzrisiko

Während der Behandlung mit Carbamazepin 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, ist das Sturzrisiko bei einer Langzeittherapie mit Carbamazepin regelmäßig zu überprüfen.

Natrium

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

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cytochrom P450

Cytochrom P4503A4 (CYP3A4) 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; zu konkreten Wechselwirkungen siehe Angaben unter *Effekte von Carbamazepin auf die Plasmakonzentration gleichzeitig eingenommener Arzneimittel*.
- 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 Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (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 nach Absetzen von Lithium reversibel.

- 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, in welchen 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 (z.B. Levothyroxin), 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 Plasmakonzentration von Carbamazepin gesenkt bzw. 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, einschließlich oraler Kontrazeptiva und Hormonersatzmittel (siehe Abschnitt 4.4): Bei Patientinnen, die die ‚Pille‘ einnehmen, können plötzliche Durchbruch- oder Schmierblutungen - zusätzlich zu einer möglichen Abnahme der Wirkung des Kontrazeptivums - auftreten. Deshalb hat das orale Kontrazeptivum mehr als 50 µg Östrogen zu enthalten bzw. sind andere, nicht-hormonale Verhütungsmethoden anzuwenden.
- 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, zyklischen Antidepressiva oder Erythromycin erhöht sich das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen.
- Grapefruitsaft erhöht die Bioverfügbarkeit von Carbamazepin signifikant und muss daher vermieden werden.
- Interferenz mit serologischen Untersuchungen: Carbamazepin und der Metabolit Carbamazepin-10,11-Epoxid können im Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay zu falsch positiven Ergebnissen von trizyklischen Antidepressiva führen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und oralen Antikoagulanzen wie Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban kann zu einer verringerten Plasmakonzentration der direktwirkenden oralen Antikoagulanzen führen, wodurch sich das Thromboserisiko erhöht. Falls eine gleichzeitige Anwendung notwendig sein sollte,

wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich Anzeichen einer Thrombose empfohlen.

Sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Carbamazepin erhöhen können

Analgetika, Antiphlogistika

Dextropropoxyphen

Androgene

Danazol

Antibiotika

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

Antidepressiva

Desipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon (siehe auch unter *Gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht*), Paroxetin, Trazodon, Viloxazin

Antiepileptika

Stiripentol, Vigabatrin

Antimykotika

Antimykotika vom Azol-Typ (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol (siehe Abschnitt 4.3 - gleichzeitige Gabe kontraindiziert))

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, Chinidin, 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, unsicherer Gang, Doppeltsehen). Die Dosierung von Neurotop ist sorgfältig zu überwachen und - falls notwendig – zu reduzieren, wenn Neurotop zusammen mit folgenden Arzneimitteln verabreicht wird:

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

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Carbamazepin senken können

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

Antiepileptika

Felbamat, Mesuximid und Phensuximid, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Fosphenytoin, Primidon und - möglicherweise, da die Daten zum Teil widersprüchlich sind - Clonazepam

Arzneimittel gegen Tuberkulose

Rifampicin

Bronchodilatoren, Antiasthmatica

Theophyllin, Aminophyllin

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 zu Beginn oder während des Absetzens einer Carbamazepin-Therapie:

Analgetika, Antiphlogistika

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

Anthelmintika

Albendazol, Mebendazol, Praziquantel

Antibiotika

Doxycyclin

Antidepressiva

Bupropion (Carbamazepin kann die Plasmakonzentration von Bupropion senken und jene des Metaboliten Hydroxybupropion erhöhen und somit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion verringern), Citalopram, Mianserin, Mirtazapin, Nefazodon (siehe auch unter

Gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht), 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, Topiramid, Valproinsäure, Zonisamid

Es wurde berichtet, dass Carbamazepin die Plasmakonzentration von Phenytoin sowohl erhöhen als auch senken kann.

Antikoagulanzen

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

Antimykotika

Itraconazol, Voriconazol (kontraindiziert, 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

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

Zytostatika

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

Andere

- Kontrazeptiva sowie Arzneimittel, welche Östrogene und/oder Progesterone enthalten (siehe auch Angaben unter *Gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht*)

- Statine
- Schilddrüsenpräparate

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

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

Ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika ist zu vermeiden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

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

Risiken im Zusammenhang mit Carbamazepin

Beim Menschen passiert 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, Hypoplasien der Finger und andere Anomalien, die verschiedene Körpersysteme betreffen, wurden bei den Nachkommen von Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft Carbamazepin eingenommen haben. Für diese Fehlbildungen wird eine spezielle pränatale Überwachung empfohlen. Bei Kindern von Frauen mit Epilepsie, die Carbamazepin allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft anwendeten, wurde über neurologische Entwicklungsstörungen berichtet. Studien zum Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft Carbamazepin ausgesetzt waren, sind widersprüchlich, und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.

Carbamazepin ist während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Frau ist umfassend über die Risiken der Einnahme von Carbamazepin während der Schwangerschaft zu informieren und soll diese auch verstehen.

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

Es wurde berichtet, dass einige Antiepileptika wie Carbamazepin die Serumfolat Spiegel senken. Dieser Mangel kann zu einer erhöhten Inzidenz von Geburtsfehlern bei den Nachkommen behandelter Frauen mit Epilepsie beitragen. Eine Folsäure-Supplementierung vor und während der Schwangerschaft wird empfohlen. Zur Vorbeugung von Blutungsstörungen bei den Nachkommen wird außerdem empfohlen, der Mutter in den letzten

Wochen der Schwangerschaft sowie dem Neugeborenen Phytomenadion (Vitamin K1) zu geben.

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sind alle Anstrengungen zu unternehmen, 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, ist sie an einen Spezialisten zu überweisen, der die Behandlung mit Carbamazepin neu bewertet und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung zieht.

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. Carbamazepin in der Muttermilch kann wegen seiner zentral dämpfenden Effekte zu Saugschwierigkeiten beim Neugeborenen führen. Wenn beim Säugling schlechte Gewichtszunahme, Sedierung oder allergische Hautreaktionen festgestellt werden, soll abgestillt werden.

Um bei Neugeborenen einen langsamen Entzug von Carbamazepin zu erreichen, ist langsam abzustillen.

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.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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 sind Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden zu beraten. Es ist mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (wie ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barrieremethode anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind in jedem Fall die individuellen Umstände zu bewerten und die Patientin in die Diskussion einzubeziehen.

Fertilität

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

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 Carbamazepin wie Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie, Diplopie, Akkommodationsstörungen und unscharfes Sehen, beeinträchtigt sein, besonders im frühen Behandlungsstadium bzw. im Zusammenhang mit Dosisanpassungen, höheren Dosierungen

oder in Verbindung mit Alkoholkonsum. Die Patienten sind vor den möglichen Gefahren zu warnen, wenn sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. 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.

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.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Reaktivierung der Infektion mit dem humanen Herpesvirus 6
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Sehr häufig	Leukopenie ¹⁾
	Häufig	Thrombozytopenie, Eosinophilie
	Selten	Leukozytose, Lymphadenopathie, Folsäuremangel
	Sehr selten	Blutbildveränderungen ²⁾ , wie Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie und andere Anämieformen (hämolytische, megaloblastische), aregenerative Anämie, Retikulozytose
	Nicht bekannt	Knochenmarkdepression
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen ³⁾
	Sehr selten	Akute allergische/anaphylaktische Reaktion, Angioödem
	Nicht bekannt	DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Häufig	Ödeme, Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Hyponatriämie ⁴⁾
	Sehr selten	Galaktorrhoe, Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Verringerung der Folsäure- und Vitamin B ₁₂ -Konzentration im Plasma, Erhöhung des Homozysteinplasmaspiegels.
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Sehr selten	Akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda
	Nicht bekannt	Hyperammonämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Selten	Halluzinationen (visuelle oder akustische), Depression, Aggression, Anorexie, Unruhe, Rastlosigkeit, Agitiertheit, Verwirrtheit
	Sehr selten	Aktivierung latenter Psychosen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr häufig	Schwindel, Ataxie, Schläfrigkeit
	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Unwillkürliche Bewegungen wie Flattertremor, Dystonie, Muskelzucken, Tics, Nystagmus

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Selten	Bewegungsstörungen wie orofaziale Dyskinesien, Störungen der Augenbewegungen, Sprechstörungen (z.B. Dysarthrie, verwaschene Sprache), Choreoathetose, Neuropathie, periphere Parästhesien, Parese
	Sehr selten	Dysgeusie, malignes neuroleptisches Syndrom, aseptische Meningitis mit Myoklonus und peripherer Eosinophilie
	Nicht bekannt	Sedierung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Exazerbation von multipler Sklerose
<i>Augenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Vorübergehende Sehstörungen wie Akkommodationsstörungen, Doppelsehen, verschwommenes Sehen
	Sehr selten	Linsentrübung, Konjunktivitis, Retinopathie, erhöhter Augeninnendruck
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Sehr selten	Hörstörungen, z.B. Tinnitus, Hyperakusis, Hypoakusis und Veränderung der Tonwahrnehmung
<i>Herzerkrankungen</i>	Selten	Überleitungsstörungen
	Sehr selten	Bradykardie, Arrhythmien, AV-Block ⁵⁾ , Herzversagen, Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit
<i>Gefäßkrankungen</i>	Selten	Hypertonie, Hypotonie
	Sehr selten	Kreislaufkollaps, Thromboembolie (z.B. Lungenembolie), Thrombophlebitis
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen der Lungen ⁶⁾
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Diarrhö, Obstipation
	Selten	Bauchschmerzen
	Sehr selten	Stomatitis, Gingivitis, Glossitis, Pankreatitis
	Nicht bekannt	Kolitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Erhöhtes Gamma-GT ⁷⁾
	Häufig	Erhöhung der alkalischen Phosphatase
	Gelegentlich	Erhöhung der Transaminasen
	Selten	Hepatitis ⁸⁾ , Gelbsucht, Syndrom der verschwindenden Gallenwege
	Sehr selten	Granulomatöse Hepatitis, Leberversagen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Sehr häufig	Allergische Dermatitis, Urtikaria ⁹⁾
	Gelegentlich	Exfoliative Dermatitis, Erythrodermie
	Selten	Systemischer Lupus erythematoses, Pruritus
	Sehr selten	Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) ¹⁰⁾ , Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN, Lyell-Syndrom), Photosensibilisierungsreaktion, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Änderungen in der Pigmentierung, Purpura, Akne, Hyperhidrosis, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Alopezie, Hirsutismus
	Nicht bekannt	Lichenoide Keratose, Onychomadesis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Selten	Muskelschwäche
	Sehr selten	Knochenstoffwechselstörungen, verringerte Plasma-Calciumkonzentration und verringerter 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Spiegel ¹¹⁾ , Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen oder -krämpfe
	Nicht bekannt	Frakturen
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Sehr selten	Interstitielle Nephritis, Nierenversagen (Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie, Oligurie, erhöhte BUN-Werte/

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		Azotämie), Miktionsstörungen (Dysurie, Pollakisurie, Harnretention)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr selten	Sexuelle Funktionsstörungen wie Impotenz, verminderte Libido, Beeinträchtigung der Fertilität des Mannes, abnormale Spermatogenese (mit verminderter Spermienzahl und/oder -motilität).
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Ermüdung
<i>Untersuchungen</i>	Sehr häufig	Erhöhter Gamma-GT ⁷⁾
	Häufig	Alkalische Phosphatase erhöht
	Gelegentlich	Transaminasen erhöht
	Sehr selten	Hypogammaglobulinämie, erhöhtes Serumprolaktin, abnorme Schilddrüsenfunktionstests, verringerte Plasma-Calcium und 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Spiegel, erhöhte Cholesterin- und Triglyceridspiegel
	Nicht bekannt	Verminderte Knochendichte, verringerter Folsäure- und verringerter Vitamin B ₁₂ -Spiegel, erhöhtes Homocystein
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Nicht bekannt	Sturz ¹²⁾

- 1) Nach Literaturangaben tritt eine gutartige Leukopenie in etwa 10% der Fälle vorübergehend, in 2% persistierend auf.
- 2) Zum Teil lebensbedrohlich
- 3) Die Überempfindlichkeitsreaktionen sind verzögerte und betreffen mehrere Organsysteme, mit Fieber, Ausschlägen, Gefäßentzündung, Lymphknotenschwellung, 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.
- 4) Die Hyponatriämie geht mit verringerter Blutosmolalität einher, wegen eines antidiuretischen Hormon(ADH)-ähnlichen Effekts, der in Einzelfällen zu einer Wasserintoxikation führt, begleitet von Lethargie, Erbrechen, Kopfschmerz, geistiger Verwirrung, neurologischen Störungen.
- 5) In Einzelfällen mit Synkope sowie Hypotonie oder Hypertonie
- 6) Einhergehend mit Fieber, Atemnot, Pneumonitis oder Pneumonie (Alveolitis)
- 7) Aufgrund hepatischer Enzyminduktion - normalerweise ohne klinische Relevanz
- 8) Cholestatische, hepatozelluläre oder gemischte Arten
- 9) Mitunter in schwerer Form
- 10) In einigen asiatischen Ländern als selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
- 11) Dies kann zu Osteomalazie/ Osteoporose führen.
- 12) Assoziiert mit den Nebenwirkungen Ataxie, Schwindel, Somnolenz, Hypotonie, Verwirrtheit und Sedierung (siehe Abschnitt 4.4)

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
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer eventuell vorliegenden Mehrfachintoxikation durch 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 von Carbamazepin-Überdosierung berichtet.

Symptome

Die angegebenen Symptome einer Überdosierung umfassen üblicherweise das Zentralnervensystem, das Herz/Kreislaufsystem und das Atmungssystem

Zentralnervensystem:

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

Herz/Kreislaufsystem:

Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Arrhythmien, Überleitungsstörungen mit Verbreiterung des QRS-Komplexes; Synkope

Atmungssystem:

Atemdepression, Lungenödem

Gastrointestinales System:

Erbrechen, verzögerte gastrische Entleerung, eingeschränkte Darmmotilität

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

Therapie

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 und damit zu einem Rückfall während der Erholungsphase führen.

Unterstützende ärztliche Behandlung in einer Intensiv-Abteilung mit kardialer Überwachung und sorgfältiger Korrektur des Elektrolythaushaltes kann angezeigt sein.

Besondere Empfehlungen

- *Hypotonie:* Verabreichung von Dopamin oder Dobutamin i.v.
- *Störungen des Herzrhythmus:* individuelle Behandlung

- *Konvulsionen*: Verabreichung von Benzodiazepinen (z.B. Diazepam) oder anderen Antikonvulsiva, z.B. Phenobarbital (nur unter Vorsicht wegen der Gefahr einer zusätzlichen Verstärkung der Atemdepression) oder Paraldehyd
- *Hyponatriämie (Wasserintoxikation)*: Flüssigkeitseinschränkung und langsame, vorsichtige NaCl 0,9%-Infusion i.v. Diese Maßnahmen können zur Vorbeugung einer Hirnschädigung nützlich sein.
- Eine Aktivkohle-Hämoperfusion erwies sich als empfehlenswert.
- Verstärkte Diurese, Hämodialyse und Peritonealdialyse wurden aufgrund der hohen Proteinbindung von Carbamazepin als nicht wirksam beurteilt.
- Mit einem etwaigen Rückfall bzw. einer Verschlechterung der Symptomatik am 2. und 3. Tag nach Überdosierung muss infolge einer verzögerten Resorption gerechnet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Carbamazepin hat hauptsächlich antikonvulsive Wirkungen; daneben auch gewisse anticholinerge, sedierende, neurotrope, psychotrope und antidepressive Eigenschaften sowie einen antidiuretischen Effekt mit zentralem Angriffspunkt.

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 hippokampale Entladungen hat und es auch die retikulothalamischen und thalamokortikalen Bahnen hemmt, die mit den tonisch-klonischen Anfällen in Zusammenhang stehen. Die gute Wirksamkeit von Carbamazepin bei verschiedenen Epilepsieformen kommt auch durch eine günstige Beeinflussung der begleitenden psychischen Veränderungen zum Ausdruck (aufhellender Effekt).

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. Im Akutstadium der Trigeminusneuralgie ist Carbamazepin Mittel der Wahl.

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

Darüber hinaus erwies sich Carbamazepin in der Behandlung von Symptomen des Alkoholentzugs als wirksam.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Meta-Analyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien mit 11 Antiepileptika (insgesamt 199 Studien, in denen 27.863 Patienten in der Verumgruppe und 16.029 Patienten in der Placebogruppe eingeschlossen waren) in der Behandlung von Epilepsie, psychiatrischen Erkrankungen (inklusive bipolare Störungen, Schizophrenie und Angststörung) oder anderen Erkrankungen (inklusive neuropathische Schmerzen) hat gezeigt, dass Antiepileptika mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse (Suizidgedanken und -versuche) im Vergleich zu Placebo verbunden sind. Die Ereignisse waren gleichmäßig über alle untersuchten Präparate verteilt und traten zwischen der zweiten und 24. Behandlungswoche auf. Das Risiko für Suizidgedanken und -versuche bei Patienten mit einer Antiepileptika-Therapie wird auf 0,43% geschätzt, nahezu doppelt so hoch wie in der Placebogruppe (0,24%), was einer Zunahme um 2 pro 1.000 Patienten in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe entspricht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten aktiven Wirkstoffs werden - je nach Darreichungsform - nach ca. 12 Stunden (4-24 h) erreicht. Es besteht kein klinisch relevanter Unterschied in der resorbierten Wirkstoffmenge bei den verschiedenen Darreichungsformen. 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 und 100% und bleibt durch Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

Grapefruitsaft erhöht die Bioverfügbarkeit von Carbamazepin signifikant durch Hemmung der CYP-450-III A4-Enzyme in der Darmwand und in der Leber (siehe Abschnitt 4.5).

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 Plasmabindung 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 scheinbare 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 Glukuroniden umgewandelt. Nach einer einmaligen oralen Dosis Carbamazepin erscheinen ca. 30% im Urin als Endprodukt des Epoxid-Abbauweges.

9-Hydroxymethyl-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 Körpergewicht) von Carbamazepin erfordern, um therapeutische Konzentrationen aufrecht zu erhalten.

Elimination

Carbamazepin hat bei einmaliger Verabreichung eine relativ lange Plasmahalbwertszeit (25-65 Stunden); es wird aufgrund der Eigeninduktion seines Stoffwechsels nach mehrmaliger Anwendung erheblich schneller eliminiert (12-17 Stunden).

Bei Patienten, die gleichzeitig andere Enzym-induzierende Arzneimittel wie Phenytoin oder Phenobarbital erhalten, wurden durchschnittliche Halbwertszeiten von 9-10 Stunden 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 fast vollständig in Form der verschiedenen Metaboliten ausgeschieden), ein kleinerer Teil (ca. 30%) über die Faeces ausgeschieden.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder

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

Ältere Patienten

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

In vitro- und in vivo-Mutagenitätsuntersuchungen mit Carbamazepin ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potenzial.

Kanzerogenität

Bei Ratten, an die über 2 Jahre hindurch täglich bis zu 250 mg/kg Körpergewicht verfüttert wurden, zeigte sich - wie auch bei anderen Leberenzyminduzierenden Stoffen - eine erhöhte Inzidenz an Hepatomen und gutartigen Hodenadenomen. Es gibt jedoch keinen Hinweis, dass diese Beobachtung von Wichtigkeit für die therapeutische Anwendung von Carbamazepin beim Menschen ist.

Teratogenität

Carbamazepin zeigte im Tierversuch ein vergleichsweise geringes teratogenes Potenzial; verminderte Geburts- und Organgewichte sowie unvollständige Ossifikation und vereinzelt Gaumenspalten kamen bei Nagern nach Verfütterung der 10- bis 25-fachen humantherapeutischen Tagesdosis bezogen auf kg Körpergewicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Gelatine
Na-Carboxymethylstärke
Talcum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminiumblisterpackungen mit 50 bzw. 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-17282

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Jänner 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.