

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*carbadura 200 mg*, Tabletten  
*carbadura 300 mg retard*, Retardtabletten  
*carbadura 400 mg retard*, Retardtabletten  
*carbadura 600 mg retard*, Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Carbamazepin

### *carbadura 200 mg:*

1 Tablette enthält 200 mg Carbamazepin.

### *carbadura 300 mg retard:*

1 Retardtablette enthält 300 mg Carbamazepin.

### *carbadura 400 mg retard:*

1 Retardtablette enthält 400 mg Carbamazepin.

### *carbadura 600 mg retard:*

1 Retardtablette enthält 600 mg Carbamazepin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

### *carbadura 200 mg:*

Tabletten

*carbadura 200 mg* sind weiße bis fast weiße, runde, biplane Tabletten mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „L“ und „200“ ober- und unterhalb der Bruchrille. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *carbadura 300 mg retard:*

Retardtabletten

*carbadura 300 mg retard* sind weiße, runde, gewölbte Retardtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *carbadura 400 mg retard:*

Retardtabletten

*carbadura 400 mg retard* sind weiße, gewölbte Oblongtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *carbadura 600 mg retard:*

Retardtabletten

*carbadura 600 mg retard* sind weiße, gewölbte Oblongtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- Epilepsien:
  - Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle);

- Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle);
- Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal);
- gemischte Epilepsieformen.

- Trigeminus-Neuralgie.
- Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie.
- Schmerzhaft diabetische Neuropathie.
- Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, wie z.B. Trigeminus-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzanfälle.
- Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom.

Warnhinweis: Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung bei Alkoholentzugssyndrom darf *carbadura* nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

- Zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, wenn die Therapie mit Lithium versagt hat bzw. wenn Patienten unter Lithium schnelle Phasenwechsel erlebten, und wenn mit Lithium nicht behandelt werden darf.

### Hinweis:

Bei Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf *carbadura retard* ist auf ausreichende Serumspiegel von Carbamazepin zu achten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Entscheidung zur Behandlung mit Carbamazepin sollten Patienten hainchinesischer oder thailändischer Abstammung auf die Genvariante HLA-B\*1502 hin untersucht werden, wenn dies irgendwie möglich ist. Dieses Allel ist ein starker Prädiktor für das Risiko des Auftretens des Stevens-Johnson-Syndroms bei einer Behandlung mit Carbamazepin (siehe Hinweise zu Gentests und Hautreaktionen in Abschnitt 4.4).

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

Die Tagesdosis wird in der Regel in mehreren Einzelgaben (*carbadura 200 mg*), bzw. in 1 - 2 Einzelgaben (Retardtabletten) verabreicht.

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

Die Festlegung der therapeutischen Dosis sollte, insbesondere bei Kombinationstherapie, über die Bestimmung der Plasmaspiegel und in Abhängigkeit von der Wirksamkeit erfolgen. Der therapeutische Carbamazepin-Spiegel liegt erfahrungsgemäß zwischen 4 und 12 µg/ml.

Im Einzelfall kann die erforderliche Dosis erheblich von der angegebenen Anfangs- und Erhaltungsdosis abweichen (z.B. wegen Beschleunigung des Metabolismus durch Enzyminduktion oder wegen Arzneimittel-Interaktionen bei eventuell kombinierter Medikation).

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

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

Folgendes allgemeines Dosierschema wird zur Behandlung von epileptischen Anfallsleiden empfohlen:

Siehe Tabelle auf Seite 2

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

### - Epilepsien

#### *carbadura 200 mg:*

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 1 - 2 Tabletten *carbadura 200 mg* (entsprechend 200 - 400 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 4 - 6 Tabletten *carbadura 200 mg* (entsprechend 800 - 1200 mg Carbamazepin) gesteigert.

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

#### *carbadura 300 mg retard:*

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 1 Retardtablette *carbadura 300 mg retard* (entsprechend 300 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 2 - 4 Retardtabletten *carbadura 300 mg retard* (entsprechend 600 - 1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert.

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

#### *carbadura 400 mg retard:*

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 1/2 - 1 Retardtablette *carbadura 400 mg retard* (entsprechend 200 - 400 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 2 - 3 Retardtabletten *carbadura 400 mg retard* (entsprechend 800 - 1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert.

**carbadura®** **Mylan dura**

Folgendes allgemeine Dosierschema wird zur Behandlung von epileptischen Anfallsleiden empfohlen:

	<b>Anfangsdosis täglich</b>	<b>Erhaltungsdosis täglich</b>
<b>Erwachsene</b>	<b>carbadura 200 mg:</b> 2-mal 100 mg (2-mal ½ Tbl.)  <b>carbadura 300 mg retard</b> <b>carbadura 400 mg retard</b> <b>carbadura 600 mg retard:</b> abends 200 - 300 mg	<b>carbadura 200 mg:</b> 3-mal 200 - 400 mg (3-mal 1 - 2 Tbl.)  <b>carbadura 300 mg retard</b> <b>carbadura 400 mg retard</b> <b>carbadura 600 mg retard:</b> morgens 200 - 600 mg abends 300 - 600 mg
<b>Kinder*</b> 1 - 5 Jahre	<b>carbadura 200 mg:</b> 1 - 2-mal 100 mg (1 - 2-mal ½ Tbl.)	<b>carbadura 200 mg:</b> 1 - 2-mal 200 mg (1 - 2-mal 1 Tbl.)
6 - 10 Jahre	<b>carbadura 200 mg:</b> 2-mal 100 mg (2-mal ½ Tbl.)  <b>carbadura 300 mg retard:</b> abends 150 mg  <b>carbadura 400 mg retard:</b> abends 200 mg	<b>carbadura 200 mg:</b> 3-mal 200 mg (3-mal 1 Tbl.)  <b>carbadura 300 mg retard:</b> morgens 150 mg abends 150 - 300 mg  <b>carbadura 400 mg retard:</b> morgens 200 mg abends 200 - 400 mg
11 - 15 Jahre	<b>carbadura 200 mg:</b> 2 - 3-mal 100 mg (2 - 3-mal ½ Tbl.)  <b>carbadura 300 mg retard:</b> abends 150 mg  <b>carbadura 400 mg retard:</b> abends 200 mg	<b>carbadura 200 mg:</b> 3-mal 200 - 400 mg (3-mal 1 - 2 Tbl.)  <b>carbadura 300 mg retard:</b> morgens 150 - 300 mg abends 300 - 600 mg  <b>carbadura 400 mg retard:</b> morgens 200 - 400 mg abends 400 - 600 mg
> 15 Jahre	entsprechend der Erwachsenenendosis	

**\* Hinweise:****carbadura 200 mg:**

Bei Kindern unter 4 Jahren wird aufgrund klinischer Erfahrungen empfohlen, bevorzugt mit einer Tagesdosis von 20 - 60 mg zu beginnen. Bis zum Erreichen der therapeutisch notwendigen Dosis kann diese Tagesdosis um 20 - 60 mg Carbamazepin jeden zweiten Tag gesteigert werden.

Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten werden.

Bei Kindern über 4 Jahren kann aufgrund klinischer Erfahrungen die Anfangsdosis 100 mg Carbamazepin pro Tag betragen. Diese Tagesdosis kann jeden zweiten Tag oder wöchentlich um bis zu 100 mg Carbamazepin pro Tag bis zur erforderlichen Dosis gesteigert werden.

Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten werden.

Empfohlene Maximaldosis:

bis zu 6 Jahren: 35 mg/kg/Tag

6-15 Jahre: 1000 mg/Tag

>15 Jahre: 1200 mg/Tag

**carbadura 300 mg retard, carbadura 400 mg retard:**

Für Kinder unter 6 Jahren stehen zur Initial- und Erhaltungsdosierung nicht-retardierte Darreichungsformen zur Verfügung (z.B. **carbadura 200 mg**, Tabletten).

Die Verabreichung von Retardtabletten kann wegen unzureichender Erkenntnis nicht empfohlen werden.

**carbadura 600 mg retard:**

Für die Anwendung bei Kindern ist diese Dosierungsstärke nicht geeignet.

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

**carbadura 600 mg retard:**

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 1/2 Retardtablette **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 300 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 1 - 2 Retardtabletten **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 600 - 1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert.

Für die Anwendung bei Kindern ist diese Dosierungsstärke nicht geeignet.

Empfohlenes Dosierschema siehe Tabelle.

**- Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie****carbadura 200 mg:**

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 1 - 2 Tabletten **carbadura 200 mg** (entsprechend 200 - 400 mg Carbamazepin), in 1 - 2 Gaben, bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf 2 - 4-mal 1 Tablette **carbadura 200 mg** (entsprechend 400 - 800 mg Carbamazepin) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 2-mal 1 Tablette **carbadura 200 mg** (entsprechend 400 mg Carbamazepin) täglich fortzusetzen. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 1200 mg/Tag. Wenn eine Schmerzlinderung erreicht wurde, sollte versucht werden, die Therapie schrittweise abzusetzen, bis eine weitere Schmerzattacke auftritt.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 2-mal täglich 1/2 Tablette **carbadura 200 mg** (entsprechend 200 mg Carbamazepin) ausreichend.

**carbadura 300 mg retard:**

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 1/2 - 1 Retardtablette **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 150 - 300 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 1 - 3 Retardtabletten **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 300 - 900 mg Carbamazepin), verteilt auf 2 Gaben, erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 1 - 1 1/2 Retardtabletten **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 300 - 450 mg Carbamazepin/Tag, verteilt auf 2 Gaben) fortzusetzen. Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 1/2 Retardtablette **carbadura 300 mg retard** morgens oder abends (entsprechend 150 mg Carbamazepin/Tag) ausreichend.

**carbadura 400 mg retard:**

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 1/2 - 1 Retardtablette **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 200 - 400 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 1 - 2-mal 1 Retardtablette **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 400 - 800 mg Carbamazepin) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 1-mal 1 oder 2-mal 1/2 Retardtablette **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 400 mg Carbamazepin/Tag) fortzusetzen. Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 1-mal 1/2 Retardtablette **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 200 mg/ Tag Carbamazepin) morgens oder abends ausreichend.

**carbadura 600 mg retard:**

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 150 - 300 mg Carbamazepin (wofür niedriger dosierbare Darreichungsformen zur Verfügung stehen) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 1/2 - 1 1/2 Retardtabletten **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 300 - 900 mg Carbamazepin), verteilt auf 1 - 2 Gaben erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von täglich 1-mal 1/2 Retardtablette **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 300 mg Carbamazepin) fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist auf eine Darreichungsform mit niedrigerer Dosisstärke auszuweichen, da als Anfangsdosis 150 mg Carbamazepin morgens oder abends ausreichend sind.

**- Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie****carbadura 200 mg:**

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

**carbadura 300 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1 Retardtablette **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 2 Retardtabletten **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

**carbadura 400 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens 1/2 Retardtablette, abends 1 Retardtablette **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 600 mg Carbamazepin),

in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 1 1/2 Retardtabletten **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

**carbadura 600 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1/2 Retardtablette **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 1 Retardtablette **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

**- Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose****carbadura 200 mg:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2 - 4-mal 1 Tablette **carbadura 200 mg** (entsprechend 400 - 800 mg Carbamazepin).

**carbadura 300 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 1 - 2-mal 1 - 1 1/2 Retardtabletten **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 300 - 900 mg Carbamazepin).

**carbadura 400 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1/2 - 1 Retardtablette **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 400 - 800 mg Carbamazepin).

**carbadura 600 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 1/2 - 1 1/2 Retardtabletten **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 300 - 900 mg Carbamazepin) in 1 - 2 Einzelgaben.

**- Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrom-Behandlung****carbadura 200 mg:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 3-mal 1 Tablette **carbadura 200 mg** (entsprechend 600 mg Carbamazepin). In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 3-mal täglich 2 Tabletten **carbadura 200 mg** (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

**carbadura 300 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1 Retardtablette **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 600 mg Carbamazepin). In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 2 Retardtabletten **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

**carbadura 400 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens 1/2 Retardtablette **carbadura 400 mg retard**, abends 1 Retardtablette **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 600 mg Carbamazepin). In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 1 1/2

Retardtabletten **carbadura 400 mg retard** (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

**carbadura 600 mg retard:**

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1/2 Retardtablette **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 600 mg Carbamazepin). In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 1 Retardtablette **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

Die Kombination von **carbadura** mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfohlen. Entsprechend den klinischen Erfordernissen kann **carbadura** jedoch mit anderen in der Alkoholentzugsbehandlung eingesetzten Substanzen bei Bedarf kombiniert werden. Es sind regelmäßige Kontrollen des Carbamazepin-Spiegels vorzunehmen. Wegen der zentralnervösen und vegetativen Nebenwirkungen (siehe zu Entzugerscheinungen unter Abschnitt 4.8) wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

**- Prophylaxe manisch-depressiver Phasen****carbadura 200 mg:**

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt 1 - 2-mal täglich 1 Tablette **carbadura 200 mg** (entsprechend 200 - 400 mg Carbamazepin). Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 4 Tabletten **carbadura 200 mg** (entsprechend 800 mg Carbamazepin) täglich, in 3 - 4 Gaben, erhöht werden.

**carbadura 300 mg retard:**

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt 1 Retardtablette **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 300 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 2-mal 1 - 1 1/2 Retardtabletten **carbadura 300 mg retard** (entsprechend 600 - 900 mg Carbamazepin) täglich erhöht werden.

**carbadura 400 mg retard:**

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

**carbadura 600 mg retard:**

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt 1/2 Retardtablette **carbadura 600 mg retard** (entsprechend 300 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 1 1/2 Retardtabletten

**carbadura 600 mg retard** (entsprechend 900 mg Carbamazepin) täglich erhöht werden.

#### Hinweis:

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

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten/Retardtabletten sind teilbar und werden während oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

In manchen Fällen hat sich die Verteilung der Tagesdosis auf 4 - 5 Einzelgaben als besonders wirkungsvoll erwiesen. In diesen Fällen sind nicht-retardierte Darreichungsformen von Carbamazepin retardierten Darreichungsformen vorzuziehen.

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

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von **carbadura** sollte im Einzelfall ein in der Epilepsie-Behandlung erfahrener Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

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

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

Beim Wiederauftreten von Schmerzattacken ist mit der ursprünglichen Erhaltungsdosis weiterzubehandeln.

Für die Behandlungsdauer der Schmerz-zustände bei diabetischer Neuropathie und der nichtepileptischen Anfälle bei

Multipler Sklerose gilt das Gleiche.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkohol-entzugssyndrom-Behandlung sollte die Therapie mit **carbadura** unter ausschleichender Dosierung nach 7 - 10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

#### Kinder:

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

**carbadura** darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder strukturell verwandte Medikamente (z.B. trizyklische Antidepressiva) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Vorliegen einer Knochenmarkschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte;
- atrioventrikulärem Block;
- hepatischer Porphyrie, auch in der Vorgeschichte (z.B. akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda);
- gleichzeitiger Behandlung mit einem Monoaminoxidase-Hemmer;
- gleichzeitiger Behandlung mit Voriconazol, da es zum Therapieversagen dieses Medikamentes kommen kann.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

#### Hämatologische Ereignisse

Ein Auftreten von Agranulozytose und aplastischer Anämie wurde mit Carbamazepin in Verbindung gebracht; eine Abschätzung des Risikos ist jedoch aufgrund der sehr geringen Häufigkeit

schwierig. In der unbehandelten Bevölkerung beträgt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens 4,7 Fälle/Mio/Jahr für Agranulozytose und 2,0 Fälle/Mio/Jahr für aplastische Anämie.

Eine vorübergehende oder dauerhafte Verminderung der Blutplättchenzahl oder der Zahl weißer Blutkörperchen tritt unter Carbamazepin gelegentlich bis häufig auf. In der Mehrzahl der Fälle ist dies vorübergehend und prognostiziert nicht den Beginn einer Agranulozytose oder aplastischen Anämie. Trotzdem sollte das Blutbild (einschließlich Thrombozyten und Retikulozyten sowie Serumeisen) zunächst vor der Behandlung mit **carbadura**, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen kontrolliert werden. Nach 6-monatiger Behandlung reichen teilweise 2- bis 4-malige Kontrollen im Jahr aus.

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

Kurzfristige Kontrollen (innerhalb 1 Woche) erforderlich bei:

- Fieber, Infekt;
- Hautausschlag;
- allgemeinem Schwächegefühl;
- Halsentzündung, Mundulzera;
- rascher Ausbildung blauer Flecken;
- Anstieg der Transaminasen;
- Abfall der Leukozyten unter 3000/mm<sup>3</sup> bzw. der Granulozyten unter 1500/mm<sup>3</sup>;
- Abfall der Thrombozyten unter 125 000/mm<sup>3</sup>;
- Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % = 20 000/mm<sup>3</sup>;
- Anstieg des Serumeisen über 150 Mikrogramm%.

Absetzen von Carbamazepin erforderlich bei:

- petechialen oder Purpura-Blutungen;
- Abfall der Erythrozyten unter 4 Mio/mm<sup>3</sup>;
- Abfall des Hämatokrits unter 32 %;
- Abfall des Hämoglobin unter 11 g%;
- Abfall der Leukozyten unter 2000/mm<sup>3</sup> bzw. der Granulozyten unter 1000/mm<sup>3</sup> bzw. der Thrombozyten unter 80 000/mm<sup>3</sup>;
- symptomatischen Blutbildungsstörungen.

#### Schwere Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von **carbadura** berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit **carbadura** beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d.h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von **carbadura** darf der Patient/die Patientin nie wieder mit **carbadura** behandelt werden.

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

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

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

Es liegen Daten vor, die darauf hinweisen, dass das Allel HLA-A\*3101 bei Personen mit europäischer Abstammung sowie bei

Japanern mit einem erhöhten Risiko von Carbamazepin-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Haut assoziiert ist, z. B. SJS, TEN, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwerer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittel-exanthem (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit des HLA-A\*3101-Allels zeigt starke Variationen zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Das Allel HLA-A\*3101 hat eine Prävalenz von 2 % bis 5 % in der europäischen Bevölkerung und von etwa 10 % bei der japanischen Bevölkerung.

Das Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 kann das Risiko Carbamazepin-induzierter Hautreaktionen (in den meisten Fällen von geringem Schweregrad) von 5,0 % bei der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % senken kann.

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Untersuchung auf das Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin vor.

Ist bei Patienten europäischer oder japanischer Herkunft bekannt, dass sie das Allel HLA-A\*3101 tragen, kann die Anwendung von Carbamazepin in Erwägung gezogen werden, wenn der voraussichtliche Nutzen größer ist als das Risiko.

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

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

Einige Daten weisen bei anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen auf ein erhöhtes Risiko von schweren Carbamazepin-assoziierten TEN-/SJS-Fällen hin. Aufgrund der Prävalenz dieses Allels bei anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen (z. B. über 15 % auf den Philippinen und in Malaysia) kann erwogen werden, Patienten aus genetisch besonders gefährdeten Bevölkerungsgruppen auf das Vorhandensein des Allels HLA-B\*1502 zu testen.

Die Prävalenz des Allels HLA-B\*1502 ist zu vernachlässigen bei Personen europäischer Abstammung, in getesteten afrikanischen und lateinamerikanischen Bevölkerungsgruppen sowie bei Japanern und Koreanern (< 1 %).

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

#### Limitierung der genetischen Tests

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

#### Andere Hautreaktionen

Leichte Hautreaktionen, z. B. isolierte makuläre oder 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 beobachtet, dass das HLA-A\*3101-Allel mit weniger schweren durch Carbamazepin verursachten Hautreaktionen assoziiert ist und möglicherweise das Risiko für Carbamazepin-Nebenwirkungen wie Antikonvulsiva-Hypersensitivität-Syndrom oder nicht schwerwiegenden Ausschlag (makulopapulösen Hautausschlag) vorhersagbar macht. Das (HLA)-B\*1502 Allel ist nicht präaktiv für das Auftreten der oben aufgeführten Hautreaktionen.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Carbamazepin kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, einschließlich Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), eine verzögerte, mehrere Organe betreffende Überempfindlichkeitsreaktion mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz, veränderten Leberfunktionswerten und Vanishing Bile Duct Syndrom (Zerstörung und Verlust der intrahepatischen Gallengänge), die in verschiedenen Kombinationen auftreten können. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (z. B. Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse, Herzmuskel, Dickdarm) (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

25 bis 30 % der Patienten, die auf Carbamazepin Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, zeigen eine Kreuzreaktion mit Oxcarbazepin. Eine Kreuzreaktion kann auch mit Phenytoin auftreten. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, sollte Carbamazepin sofort abgesetzt werden.

#### Krampfanfälle

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

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

#### Leberfunktion

Vor und während der Behandlung mit **carbadura** müssen die Leberwerte kontrolliert werden; es wird eine Bestimmung vor Behandlungsbeginn, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen

Abständen empfohlen. Das gilt insbesondere für Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese oder für ältere Patienten. Nach 6-monatiger Behandlung reichen teilweise 2- bis 4-malige Kontrollen im Jahr aus.

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

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

#### Nierenfunktion

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

#### Hyponatriämie

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

#### Hypothyreose

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

#### Anticholinerge Effekte

Carbamazepin hat eine schwache anticholinerge Aktivität. Patienten mit Glaukom (grüner Star) und Harnretention

sollten daher während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

#### Psychiatrische Reaktionen

Die Möglichkeit einer Aktivierung latenter Psychosen und, v. a. bei älteren Patienten, des Auftretens von Verwirrungs- oder Erregungszuständen sollte stets bedacht werden.

#### Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von **carbadura** nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### Hormonale Kontrazeptiva

Bei mit **carbadura** behandelten Patientinnen, die gleichzeitig hormonale Kontrazeptiva (die „Pille“) verwendeten, wurde über Durchbruchblutungen berichtet. Die Zuverlässigkeit der hormonalen Kontrazeption kann durch **carbadura** negativ beeinflusst werden. Deshalb sollte das orale Kontrazeptivum mehr als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten oder es sollten Frauen im gebärfähigen Alter andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden empfohlen werden.

#### Plasmaspiegel-Monitoring

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

### Alkoholentzugssyndrom

Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom darf **carbadura** nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

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

### Gabe zusammen mit Lithium

Wenn **carbadura** zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen bei unzureichender Wirksamkeit von Lithium alleine in Ausnahmefällen zusammen mit Lithium gegeben werden soll, ist zur Vermeidung von unerwünschten Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) darauf zu achten, dass eine bestimmte Plasmakonzentration von Carbamazepin nicht überschritten wird (8 Mikrogramm/ml), der Lithiumspiegel in einem niedrigen therapeutischen Bereich gehalten wird (0,3 bis 0,8 mval/L) und eine Behandlung mit Neuroleptika länger als 8 Wochen zurückliegt und auch nicht gleichzeitig erfolgt.

### Photosensibilisierung

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

### Dosisreduktion und Entzugseffekte

Ein abruptes Absetzen von Carbamazepin kann zu Anfällen führen. Daher sollte Carbamazepin schrittweise über einen Zeitraum von 6 Monaten abgesetzt werden. Wird eine Umstellung der Therapie bei Patienten mit Epilepsie, die mit **carbadura** behandelt werden, erforderlich, darf die Umstellung nicht plötzlich erfolgen, sondern es muss ausschließlich auf die Behandlung mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden. Falls bei Epilepsiepatienten eine abrupte Umstellung von Carbamazepin auf ein anderes Antiepileptikum erforderlich ist, sollte diese unter Abdeckung mit geeigneten Medikamenten erfolgen.

### Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Inhibitoren des CYP3A4-Enzyms oder der Epoxid-Hydrolase und Carbamazepin kann Nebenwirkungen zur Folge haben (Anstieg der Plasmakonzentration von Carbamazepin oder Carbamazepin-10,11-epoxid). Die Dosis von **carbadura** sollte entsprechend angepasst und/oder die Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren und Carbamazepin könnte möglicherweise zu einer Verrin-

gerung der Carbamazepin-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirkung führen. Umgekehrt könnte es nach Absetzen eines CYP3A4-Induktors zu einem Anstieg der Carbamazepin-Plasmakonzentration kommen. Die Dosierung von **carbadura** ist gegebenenfalls anzupassen.

Carbamazepin ist ein starker Induktor für CYP3A4 und andere Phase-I- und Phase-II-Enzymsysteme in der Leber, so dass die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die hauptsächlich über CYP3A4 abgebaut werden, durch Aktivierung ihrer Metabolisierung verringert werden können (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten gewarnt werden, dass die gleichzeitige Anwendung von **carbadura** mit hormonalen Kontrazeptiva diese Form der Verhütung unwirksam machen kann (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit). Deshalb werden während der Behandlung mit **carbadura** andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden empfohlen.

### Laborkontrollen

Aufgrund der oben genannten möglichen Nebenwirkungen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen sind, insbesondere bei Langzeittherapie, regelmäßige Blutbild, Nieren- und Leberfunktion und der Carbamazepin-Spiegel sowie bei Kombinationstherapie die Plasmakonzentrationen der anderen Antiepileptika zu kontrollieren, gegebenenfalls sind die Tagesdosen zu reduzieren.

### Sonstige Hinweise

Bei Kindern unter 6 Jahren darf die Anwendung von **carbadura 200 mg** nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

**carbadura 300 mg retard** und **carbadura 400 mg retard** sind wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes und fehlender Erfahrung mit Retardtabletten für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet.

**carbadura 600 mg retard** ist wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes und fehlender Erfahrung mit Retardtabletten für Kinder ungeeignet.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Anwendung von Carbamazepin in Kombination mit Monoamin-Oxidasehemmern (MAO-Hemmern) wird nicht empfohlen. Daher muss eine Behandlung

mit MAO-Hemmern mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit **carbadura** beendet worden sein.

### Beeinflussung der Plasmakonzentration anderer Arzneimittel durch Carbamazepin:

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

Dies gilt beispielsweise für:

- *Analgetika, entzündungshemmende Substanzen:* Buprenorphin, Fentanyl, Methadon, Paracetamol (Langzeitanwendung von Carbamazepin und Paracetamol (Acetaminophen) kann zu einer Hepatotoxizität führen), Phenazon, Tramadol
- *Anthelmintika:* Praziquantel, Albendazol
- *Antikoagulantien:* Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol, Acenocumarol
- *Antidepressiva:* Bupropion, Citalopram, Mianserin, Nefazodon, Sertralin, Trazodon (anscheinend jedoch Verstärkung des antidepressiven Effekts von Trazodon)
- *Trizyklische Antidepressiva:* Imipramin, Amitriptylin, Nortryptilin, Clomipramin
- *Antimimetika:* Aprepitant
- *Andere Antikonvulsiva:* Clonazepam, Ethosuximid, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Primidon, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid. Um eine Phenytoin-Intoxikation und subtherapeutische Konzentrationen von Carbamazepin zu vermeiden, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin auf 13 Mikrogramm/ml einzustellen, bevor die zusätzliche Behandlung mit Carbamazepin aufgenommen wird.
- *Antimykotika:* Caspofungin, Antimykotika vom Azoltyp: z.B. Itraconazol, Voriconazol  
Für Patienten, die mit Voriconazol oder Itraconazol behandelt werden, sind alternative Antikonvulsiva zu empfehlen.
- *Antivirale Substanzen:* Proteaseinhibitoren zur Behandlung von HIV, z.B. Indinavir, Ritonavir, Saquinavir
- *Anxiolytika:* Alprazolam, Midazolam, Clobazam
- *Bronchodilatoren, Antiasthmatica:* Theophyllin
- *Immunsuppressiva:* Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus

- *Herz-Kreislauf-Medikamente:* Kalzium-Antagonisten (vom Dihydropyridin-Typ, z. B. Felodipin, Digoxin, Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Ivabradin)
- *Hormonale Kontrazeptiva*
- *Kortikosteroide:* z. B. Prednisolon, Dexamethason
- *Typische Neuroleptika:* Haloperidol, Bromperidol
- *Atypische Neuroleptika:* Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Aripiprazol, Paliperidon
- *Schilddrüsenhormone:* Levothyroxin
- *Tetrazykline:* z.B. Doxycyclin
- *Zytostatika:* Imatinib, Cyclophosphamid, Lapatinib, Temsirolimus
- *Sonstige:* Chinidin, Östrogene, Methylphenidat, Progesteronderivate, Propranolol, Flunarizin, Rifabutin
- *Arzneimittel zur Therapie der erektilen Dysfunktion:* Tadalafil.

Bei Einnahme der „Pille“ können, zusätzlich zur Wirkungsabschwächung der hormonalen Kontrazeptiva, plötzliche Zwischenblutungen auftreten. Deshalb sollte das orale Kontrazeptivum mehr als 50 µg Ethinylestradiol enthalten oder es sollten andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden empfohlen werden.

Die Plasmakonzentration von Phenytoin kann durch Carbamazepin sowohl erhöht als auch vermindert werden, wodurch in Ausnahmefällen Verwirrheitszustände bis hin zum Koma auftreten können.

Carbamazepin kann den Plasmaspiegel von Bupropion senken und den des Metaboliten Hydroxybupropion erhöhen und somit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion verringern.

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

Carbamazepin kann möglicherweise die Metabolisierung von Zolpidem beschleunigen.

#### Verminderte Plasmakonzentration von Carbamazepin:

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

Plasmakonzentration. Eine Verringerung der Carbamazepin-Plasmakonzentration ist z. B. möglich durch die folgenden Substanzen (nach Substanzklassen geordnet):

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

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

Durch Gabe von Felbamat kann der Plasmaspiegel von Carbamazepin vermindert und der von Carbamazepin-10,11-epoxid erhöht werden, gleichzeitig kann der Felbamat-Spiegel gesenkt werden.

Aufgrund der wechselseitigen Beeinflussung, insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Antiepileptika, empfiehlt es sich, die Plasmaspiegel zu kontrollieren und die Dosierung von **carbadura** gegebenenfalls anzupassen.

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

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

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

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

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

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

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

Erhöhte Plasmaspiegel von Carbamazepin 10,11-epoxid können zu den in Abschnitt 4.8 genannten Symptomen (z.B. Schwindel, Müdigkeit, Gangunsicherheit, Doppeltsehen) führen. Daher sollte die Plasmakonzentration bei Auftreten solcher Symptome überprüft und die Dosis nötigenfalls angepasst werden, wenn folgende Substanzen gleichzeitig gegeben werden:

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



#### Weitere Wechselwirkungen, die besonderer Aufmerksamkeit bedürfen:

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

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Lithium oder Metoclopramid einerseits und von Neuroleptika (Haloperidol, Thioridazin) andererseits kann das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen begünstigen. Bei Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, ist darauf zu achten, dass Carbamazepin den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel reduzieren und dadurch eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verursachen kann. Eine Dosisanpassung des jeweiligen Neuroleptikums kann erforderlich sein.

Es wird darauf hingewiesen, dass insbesondere die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Carbamazepin die neurotoxische Wirkung beider Wirkstoffe, auch bei Vorliegen therapeutischer Lithium-Spiegel, verstärken kann. Daher ist eine sorgfältige Überwachung der Blutspiegel von beiden notwendig. Eine vorherige Behandlung mit Neuroleptika soll länger als 8 Wochen zurückliegen und auch nicht gleichzeitig erfolgen. Auf folgende Anzeichen neurotoxischer Symptome ist zu achten: unsicherer Gang, Ataxie, horizontaler Nystagmus, gesteigerte Muskeleigenreflexe, Muskelzucken (Muskelfaszikulationen).

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

Die Wirksamkeit nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien, wie z.B. Pancuronium, kann durch Carbamazepin beeinträchtigt werden. Dadurch ist eine raschere Aufhebung der neuromuskulären Blockade möglich. Patienten, die mit Muskelrelaxanzien behandelt werden, sollten diesbezüglich überwacht und die Dosierung dieser Arzneimittel gegebenenfalls erhöht werden.

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

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die zusätzliche Einnahme von Carbamazepin bei vorbestehender Neuroleptikatherapie das Risiko für das Auftreten eines Malignen Neuroleptischen Syndroms oder eines Stevens-Johnson-Syndroms erhöht.

Bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Aknebehandlung) und **carbadura** sollten die Carbamazepin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von **carbadura** mit Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Paracetamol vermindern.

Carbamazepin scheint die Elimination von Schilddrüsenhormonen zu verstärken und den Bedarf an diesen bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen. Deshalb sind bei solchen Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten, zu Beginn und am Ende einer Therapie mit **carbadura** die Schilddrüsenparameter zu bestimmen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung der Schilddrüsenhormonpräparate vorzunehmen. Insbesondere die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin und anderen Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital) kann die Schilddrüsenfunktion verändern.

Die gleichzeitige Gabe von Antidepressiva vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (z.B. Fluoxetin) kann zu einem toxischen Serotonin-Syndrom führen.

Es wird empfohlen **carbadura** nicht in Kombination mit Nefazodon (depressionslösendes Mittel) anzuwenden, da **carbadura** zu einer deutlichen Reduktion der Nefazodon-Plasmaspiegel bis hin zum Wirkungsverlust führen kann. Darüber hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und **carbadura** der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-epoxid erniedrigt. Durch gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Antiarrhythmika, zyklischen Antidepressiva oder Erythromycin erhöht sich das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen.

#### Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es ist bekannt, dass der Nachwuchs von an Epilepsie erkrankten Müttern häufiger Entwicklungsstörungen einschließlich Missbildungen aufweist. Es fehlen jedoch schlüssige Belege aus kontrol-

lierten Studien mit Carbamazepin als Monotherapie. Es wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Carbamazepin über Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen wie Spina bifida sowie über andere angeborene Anomalien wie kraniofaziale Dysmorphien, kardiovaskuläre Fehlbildungen, Fingernagelhypoplasien und Anomalien anderer Organsysteme berichtet. Basierend auf den Daten eines nordamerikanischen Schwangerschaftsregisters betrug die Rate von großen angeborenen Fehlbildungen, definiert als strukturelle Anomalie mit operativer, medizinischer oder kosmetischer Bedeutung, die innerhalb von 12 Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurde 3,0 % (95%-KI 2,1 bis 4,2 %) bei Müttern, die im ersten Trimester einer Carbamazepin-Monotherapie ausgesetzt waren, und 1,1 % (95%-KI 0,35 bis 2,5 %) bei schwangeren Frauen, die keine Antiepileptika einnahmen (relatives Risiko 2,7, 95%-KI 1,1 bis 7,0).

In Anbetracht dessen sollten folgende Punkte bedacht werden:

- Schwangere Frauen mit Epilepsie sollten mit besonderer Vorsicht medikamentös behandelt werden.
- Wenn unter einer Carbamazepin-Behandlung eine Schwangerschaft eintritt oder geplant wird oder wenn während einer Schwangerschaft eine Behandlung mit Carbamazepin begonnen werden soll, muss der erwartete Nutzen des Medikaments sehr sorgfältig gegen die möglichen Risiken dieser Therapie für das ungeborene Kind abgewogen werden, besonders in den ersten drei Monaten.
- Carbamazepin sollte bei gebärfähigen Frauen und besonders während der Schwangerschaft wann immer möglich als Monotherapie angewendet werden, da die Inzidenz von Fehlbildungen bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika höher ist als bei einer Monotherapie. Das Risiko von Fehlbildungen nach Carbamazepin-Exposition als Polytherapie variiert abhängig von den einzelnen angewendeten Medikamenten und kann bei einer Polytherapie, die Valproat beinhaltet, höher sein.
- Während der für Fehlbildungen besonders anfälligen ersten drei Monate der Schwangerschaft und besonders zwischen dem 20. und 40. Tag nach der Befruchtung soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden, da Fehlbildungen wahrscheinlich durch hohe Plasmakonzentrationen hervorgerufen werden. Eine Kontrolle der Plasmaspiegel wird empfohlen. Sie sollten im unteren Bereich des the-

rapeutischen Bereiches (3 - 7 Mikrogramm/ml) liegen. Bei einer Dosis von < 400 mg Carbamazepin pro Tag sind die Fehlbildungsraten niedriger als bei höheren Dosen.

- Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und auf die Möglichkeit des pränatalen Screenings hingewiesen werden.
- In keinem Fall sollte die Behandlung ohne ärztlichen Rat abgebrochen werden, da es bei epileptischen Anfällen zur Schädigung des Kindes kommen kann.

Es ist bekannt, dass es in der Schwangerschaft zum Auftreten eines Folsäuremangels kommen kann. Es wurde berichtet, dass Antiepileptika den Folsäuremangel verstärken können. Der Folsäuremangel kann möglicherweise zur erhöhten Inzidenz von angeborenen Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter mit Antiepileptika behandelt wurden, beitragen. Deshalb kann die Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft sinnvoll sein.

Zur Vermeidung von Blutgerinnungsstörungen wird auch die prophylaktische Gabe von Vitamin K1 in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. post partum an das Neugeborene empfohlen.

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

#### Stillzeit

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnisse von 0,24 - 0,69). Der Nutzen des Stillens sollte jedoch gegen das geringe Risiko von Nebenwirkungen beim Säugling abgewogen werden.

**carbadura** darf in der Stillzeit eingenommen werden, vorausgesetzt, der gestillte Säugling wird bezüglich des Auftretens möglicher unerwünschter Wirkungen beobachtet (verringerte Gewichtszunahme, Sedierung, allergische Hautreaktionen). Beim Auftreten solcher Substanzwirkungen sollte abgestellt werden. Es liegen einige Berichte über cholestatische Hepatitis bei Neugeborenen vor, die pränatal oder während der Stillzeit Carbamazepin ausgesetzt waren. Daher sollten gestillte Kinder, deren Mütter mit Carbamazepin behandelt werden, sorgfältig auf hepatobiliäre Nebenwirkungen überwacht werden.

#### Fertilität

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

#### Gebärfähige Frauen und Verhütungsmaßnahmen

Aufgrund von Enzyminduktion beeinträchtigt **carbadura** die Wirkung von oralen Kontrazeptiva, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten. Deshalb sollte während der Behandlung mit **carbadura** eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

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

Ein Teil der Nebenwirkungen tritt dosisabhängig vor allem zu Beginn der Behandlung, bei zu hoher Anfangsdosierung oder bei älteren Patienten sehr

häufig oder häufig auf, so zentralnervöse Störungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Sedierung, Doppelsehen), gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen) und allergische Hautreaktionen.

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

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

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Sehr häufig:** Leukopenie.

Nach Literaturangaben tritt dabei am häufigsten eine gutartige Leukopenie, in etwa 10 % der Fälle vorübergehend, in 2 % persistierend, auf. Eine gutartige Leukopenie tritt vor allem innerhalb der ersten vier Therapiemonate auf.

**Häufig:** Thrombozytopenie, Eosinophilie.

**Selten:** Leukozytose, Lymphadenopathie.

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

**Nicht bekannt\*\*:** Knochenmarkinsuffizienz.

#### Erkrankungen des Immunsystems

**Gelegentlich:** Verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Pseudolymphom, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz oder mit veränderten Leberfunktionswerten und Vanishing

Bile Duct Syndrome (progrediente cholestatische Hepatopathie mit Zerstörung und Schwund der intrahepatischen Gallengänge).

Diese Erscheinungen können in verschiedenen Kombinationen auftreten und auch andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse und Herzmuskel und Dickdarm betreffen.

*Sehr selten:* Akute allergische Allgemeinreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Hypogammaglobulinämie.

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

#### Endokrine Erkrankungen

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

*Sehr selten:* Galaktorrhö und Gynäkomastie.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Selten:* Folsäuremangel, verminderter Appetit.

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

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Gelegentlich:* Bei älteren Patienten Verwirrheitszustände und Unruhe (Agitation).

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

*Sehr selten:* Aktivierung latenter Psychosen, Stimmungsveränderungen wie phobische Störungen, Denkerschwernis, Antriebsverarmung.

#### Erkrankungen des Nervensystems

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

*Häufig:* Kopfschmerzen, Doppelbilder.

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

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

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

*Nicht bekannt\*\*:* Gedächtnisstörung.

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

#### Augenerkrankungen

*Häufig:* Akkommodationsstörungen (z. B. verschwommenes Sehen).

*Sehr selten:* Linsentrübung, Konjunktivitis.

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

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

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

#### Herzerkrankungen

*Gelegentlich:* Erregungsleitungsstörungen, AV-Block in Einzelfällen mit Synkopen.

#### *Gelegentlich*

*bis selten:* Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Verschlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit.

#### Gefäßerkrankungen

*Selten:* Hypertonie oder Hypotonie.

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

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen.

*Häufig:* Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit.

*Gelegentlich:* Diarrhö, Obstipation.

*Selten:* Bauchschmerz.

*Sehr selten:* Schleimhautentzündungen im Mund-Rachen-Bereich (Stomatitis, Gingivitis, Glossitis), Pankreatitis.

*Nicht bekannt\*\*:* Kolitis.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Selten:* Verschiedene Formen von Hepatitis (cholestatisch, hepatozellulär, gemischt), Vanishing Bile Duct Syndrome, Ikterus, lebensbedrohliche akute Hepatitis, insbesondere innerhalb der ersten Therapiemomente, Leberversagen.

*Sehr selten:* Granulomatöse Lebererkrankung.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Sehr häufig:* Allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, wie z. B. Urtikaria (auch stark ausgeprägt).

*Gelegentlich:* Exfoliative Dermatitis, Erythrodermie.

*Selten:* Lupus erythematoses disseminatus, Pruritus.

*Sehr selten:* Stevens-Johnson-Syndrom\*, Lyell-Syndrom (Toxische epidermale Nekrolyse), Photosensi-

bilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Veränderung der Hautpigmentierung, Purpura, Akne, vermehrtes Schwitzen, Alopezie.

Hirsutismus und Vaskulitis wurden sehr selten berichtet, aber hier ist der kausale Zusammenhang unklar.

**Nicht bekannt\*\*:** Akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), lichenoides Keratose, Onychomades.

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

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

**Selten:** Muskelschwäche.

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

**Nicht bekannt\*\*:** Frakturen.

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

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

**Gelegentlich:** Nierenfunktionsstörungen (z. B. Albuminurie, Hämaturie, Oligurie, erhöhter Harnstoffstickstoff im Blut/Azotämie).

**Sehr selten:** Tubulointerstitielle Nephritis, Nierenver-

sagen, andere Harnbeschwerden (häufiges Wasserlassen, Dysurie, Pollakisurie, Harnretention).

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane

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

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

**Sehr häufig:** Erschöpfung.

#### Untersuchungen

**Sehr häufig:** Anstieg der  $\gamma$ -GT-Werte (bedingt durch hepatische Enzyminduktion), üblicherweise klinisch nicht relevant.

**Häufig:** Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut.

**Gelegentlich:** Anstieg der Transaminasen.

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

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

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

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

#### Zusätzliche Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen (Häufigkeit nicht bekannt)

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

abschätzbar.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **4.9 Überdosierung**

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer evtl. vorliegenden Mehrfachintoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Carbamazepin-Intoxikationen treten meist bei sehr hohen Dosen (4 - 20 g) auf, wobei die Plasmaspiegel immer über 20  $\mu$ g/ml liegen. Akzidentelle oder suizidale Einnahmen mit Plasmakonzentrationen von 38  $\mu$ g/ml wurden überlebt.

In der Literatur wurde über Intoxikationen (nach Einnahme von Carbamazepin in suizidaler Absicht oder akzidenteller Einnahme) mit zum Teil letalem Ausgang berichtet.

#### Symptome einer Überdosierung

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

#### Zentrales Nervensystem

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

#### Respiratorisches System

Atemdepression, Lungenödem, Zyanose, Atemstillstand.

#### Herz-Kreislauf-System

Meist hypotone Blutdruckwerte (evtl. auch Hypertonus), Überleitungsstörun-

gen, EKG-Veränderungen (Arrhythmien, Verlängerung des QRS-Komplexes), Tachykardie, Synkopen, AV-Block, Herzstillstand, Flush.

#### *Magen-Darm-Trakt*

Übelkeit, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung, reduzierte Darmmotilität.

#### *Muskel-Skelett-System*

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

#### *Renales System*

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

#### *Laborbefunde*

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

#### *Therapiemaßnahmen bei Überdosierung*

Ein spezifisches Antidot bei Intoxikation mit Carbamazepin gibt es bislang nicht. Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch: Stationäre Aufnahme, Bestimmung des Carbamazepinspiegel, um die Carbamazepin-Intoxikation zu bestätigen und das Ausmaß der Überdosierung festzustellen.

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

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Carbamazepin ist ein Dibenzoazepin-Derivat.

Pharmakologisch hat es Gemeinsamkeiten mit Phenytoin. Der Wirkungsmechanismus ist bislang nicht geklärt.

ATC Code: N03A F01

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

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### *Resorption, Plasmakonzentrationen*

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

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

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

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

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

Der Steady-State wird nach 2 bis 8 Tagen erreicht. Es besteht keine enge Korrelation zwischen der Dosis von Carbamazepin und der Plasmakonzentration im Steady-State. Im Steady-State sind die Fluktuationen im Plasmaspiegel von Carbamazepin und seines Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid beim Dosierungsintervall von 8 bzw. 12 Stunden nur gering.

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

bei Trigeminus-Neuralgie erreicht. Die Schwellenkonzentrationen für das Auftreten von Nebenwirkungen liegt bei ca. 8 bis 9 µg/ml.

#### *Plasmaproteinbindung, Verteilung*

Das Verteilungsvolumen beim Menschen wird mit Werten zwischen 0,8 - 1,9 l/kg angegeben. Die Plasmaproteinbindung von Carbamazepin liegt zwischen 70 und 80 %. Der Anteil an ungebundenem Carbamazepin ist bei einer Konzentration bis 50 µg/ml konstant. Der pharmakologisch aktive Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid wird zu 48 - 53 % (etwa 0,74 l/kg) an das Plasmaprotein gebunden. Mit pharmakokinetischen Interaktionen ist zu rechnen, siehe Abschnitt 4.5.

Die Carbamazepin-Konzentration im Liquor beträgt 33 % der jeweiligen Plasmakonzentration. Die Carbamazepin-Konzentration im Speichel entspricht der Konzentration freier Muttersubstanz und steht in guter Korrelation zum Plasmaspiegel (etwa 20 - 30 %). Sie lässt sich durch den Multiplikator 4 zur Plasmaspiegelschätzung im Rahmen der Therapie verwenden. Carbamazepin durchdringt die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über (Konzentration etwa 58 % derjenigen im Plasma). Beim gestillten Säugling kann dies zu Konzentrationen im Plasma führen, die denen der Muttermilch entsprechen.

#### *Metabolismus*

Carbamazepin wird in der Leber oxidiert, desaminiert, hydroxiliert und anschließend mit Glukuronsäure verestert. Bislang wurden 7 Metaboliten von Carbamazepin im Urin des Menschen identifiziert. Davon hat der pharmakologisch nicht aktive Metabolit Trans-10,11-Dihydroxy-10,11-Dihydrocarbamazepin den größten Mengenanteil. Der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid wird zu etwa 0,1 bis 2 % gefunden; er besitzt antikonvulsive Wirkungen. Die menschliche mikrosomale Epoxid-Hydrolase wurde als dasjenige Enzym identifiziert, das die Bildung des 10,11-trans-Diols aus Carbamazepin-10,11-epoxid bewirkt.

#### *Ausscheidung, Plasma-Clearance, Plasmahalbwertszeit*

Nach Einzelgaben wird Carbamazepin mit einer Halbwertszeit von ca. 36 Stunden (Bereich: 18 - 65 Stunden) aus dem Plasma eliminiert. Bei Dauertherapie sinkt die Halbwertszeit infolge Enzyminduktion um etwa 50 % (10 - 20 Stunden). Die Halbwertszeiten sind in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika kürzer (durchschnittlich 6 - 10 Stunden) als bei Monotherapie

(11 - 13 Stunden); bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen, bei Neugeborenen sind sie länger als bei Säuglingen.

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

#### Kanzerogenität

In einer Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten mit Carbamazepin wurden erhöhte Inzidenzen von hepatozellulären Tumoren bei weiblichen Tieren sowie benigne Testestumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, dass diese Beobachtungen für die therapeutische Anwendung beim Menschen von Bedeutung sind.

#### Genotoxizität

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

#### Reproduktionstoxizität

Kumulative Nachweise aus verschiedenen Tierstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen demonstrieren, dass Carbamazepin bei für den Menschen relevanten Dosen kein oder nur ein geringes teratogenes Potential hat. Die Tierstudien waren jedoch unzureichend, um ein teratogenes Potential für Carbamazepin auszuschließen. In Reproduktionsstudien an Ratten zeigte der gestillte Nachwuchs eine reduzierte Gewichtszunahme bei einer Dosis von 192 mg/kg/Tag beim Muttertier.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *carbadura 200 mg:*

Maisstärke; Gelatine; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

#### *carbadura 300 mg retard, carbadura 400 mg retard, carbadura 600 mg retard:*

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.); Mikrokristalline Cellulose; Talkum; Croscarmellose-Natrium; Macrogol 6000; hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### *carbadura 200 mg:*

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

#### *carbadura retard:*

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### *carbadura 200 mg:*

Keine besonderen Lagerhinweise.

#### *carbadura retard:*

Nicht über 30 °C lagern.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### *carbadura 200 mg:*

Die Tabletten sind in Alu-PVC-Blister abgepackt.

Originalpackungen mit 50, 100, 200 Tabletten

#### *carbadura 300 mg retard:*

Die Retardtabletten sind in Alu-PVC/PVDC-Blister abgepackt.

Originalpackungen mit 50, 90, 100, 180, 200 Retardtabletten

#### *carbadura 400 mg /- 600 mg retard:*

Die Retardtabletten sind in Alu-PVC/PVDC-Blister abgepackt.

Originalpackungen mit 50, 100, 200 Retardtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH  
Postfach 10 06 35  
64206 Darmstadt

Telefon: (0 61 51) 95 12-0  
Telefax: (0 61 51) 95 12-4 71

E-Mail: [info@mylan-dura.de](mailto:info@mylan-dura.de)  
[www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:  
0 61 31 / 1 92 40 (Giftnotrufzentrale Mainz)

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*carbadura 200 mg:*  
7535.00.00

*carbadura 300 mg retard:*  
13715.00.00

*carbadura 400 mg retard:*  
13715.01.00

*carbadura 600 mg retard:*  
31187.02.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

*carbadura 200 mg*  
18.02.1986 / 24.07.2002

*carbadura 300 mg /- 400 mg retard*  
07.08.1996 / 22.09.2003

*carbadura 600 mg retard*  
09.12.1996 / 22.09.2003

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2013

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig