Neurotop 200 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 200 mg Carbamazepin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat.....88 mg

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

Dosierung

– ***Epilepsie:***

Carbamazepin sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) angewendet werden.

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

Die Dosierung soll auf die Kontrolle der Anfälle unter Berücksichtigung der Entwicklung etwaiger Unverträglichkeitsreaktionen ausgerichtet sein.

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 3 bis 12 µg/ml (13 bis 50 µMol/l), entsprechend einer Dosierung von 10 bis 30 mg/kg Körpergewicht/Tag.

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

Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren

Initial 100 – 200 mg, einmal oder zweimal pro Tag; anschließend wird die Dosis langsam gesteigert, bis, im Allgemeinen mit 800 – 1200 mg, ein optimales Ansprechen erreicht ist.

Eine maximale Tagesdosis von 1600 – 2000 mg kann bei Erwachsenen erforderlich sein.

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/Tag, ansteigend um 20 bis 60 mg jeden 2.Tag, empfohlen.

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

Die unten angeführten Dosierungsbereiche sollten jedoch nicht überschritten werden.

Erhaltungsdosis

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

bis zu einem Jahr

(bis ca. 10 kg Körpergewicht) 100-200 mg täglich
1-5 Jahre
(ca. 10-20 kg Körpergewicht) 200-400 mg täglich
5-10 Jahre
(ca. 20-35 kg Körpergewicht) 400-600 mg täglich
10-15 Jahre
(ca. 35-55 kg Körpergewicht) 600-1000 mg täglich,
jeweils in geteilten Dosen

– ***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 - 1600 mg täglich). Im Allgemeinen werden 400 – 600 mg pro Tag, 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 empfohlen werden, um eine optimale Verträglichkeit zu gewährleisten.

– ***Trigeminusneuralgie und diabetische Neuropathie:***

Die übliche Initialdosis beträgt 100 - 400 mg/Tag. 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/Tag, verteilt auf 3 bis 4 Dosen, mit einer Maximaldosis von 1600 mg/Tag. Danach soll die kleinste effektive Dosis durch schrittweise Reduktion ermittelt werden.

– ***Vermeidung zerebraler Krampfanfälle bei Alkoholentzugssyndrom:***

Im Allgemeinen werden 600 – 800 mg verteilt auf mehrere Einzeldosen verabreicht. In schweren Fällen kann die Dosierung während der ersten Tage erhöht werden. Anschließend sollte die Dosis langsam schrittweise reduziert und beendet werden.
Zu Beginn der Therapie von schweren Entzugserscheinungen soll Carbamazepin in Kombination mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Sedativa/Hypnotika (z.B. Clomethiazol, Chlordiazepoxid) verabreicht werden. Nach Abklingen des akuten Stadiums kann die Behandlung mit Carbamazepin als Monotherapie weitergeführt werden.

– ***Besondere Patientengruppen***

Bei einigen Patienten kann die erforderliche Dosis erheblich von der angegebenen Anfangs- und Erhaltungsdosis infolge eines gesteigerten Metabolismus durch Autoinduktion hepatischer Enzyme oder Arzneimittelinteraktionen bei Kombinationstherapie abweichen.
Bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten kann eine niedrigere Dosierung erforderlich sein.

Dosierung bei schwerer Niereninsuffizienz:

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 10 ml/min und Dialysepatienten werden 75 % der üblichen Dosis verabreicht.

Ältere oder stark untergewichtige Patienten:

Es empfiehlt sich, die Anfangsdosis mit 2 x 100 mg 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, soll der Wechsel zu einem anderen Antiepileptikum unter Abschirmung mit einem geeigneten Arzneimittel (z.B. Diazepam i.v., rektal oder Phenytoin i.v.) erfolgen.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder strukturverwandte Arzneimittel (z.B. trizyklische Antidepressiva) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Knochenmarkdepression
- atrioventrikulärer Block
- bekannte hepatische Porphyrie (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.

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 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).

– ***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 Überempfindlichkeitsreaktionen (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. In Ländern mit einer hauptsächlich kaukasischen Bevölkerung wird geschätzt, dass diese Reaktionen bei 1-6 von 10.000 Neuanwendern auftreten. In manchen asiatischen Ländern ist das geschätzte Risiko jedoch ungefähr 10-mal höher.
Eine zunehmende Zahl an Hinweisen bestätigt die Rolle verschiedener HLA-Allele als prädisponierende Faktoren für die Entstehung immunologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.2).
Die Patienten sind über die Anzeichen und 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 Neurotop 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.
Wenn der Patient während der Einnahme von Neurotop SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Neurotop ***zu keinem Zeitpunkt*** wieder aufgenommen 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 sollten Patienten dieser Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorliegen dieses Allels getestet werden (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 %.
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.
Die Patienten sind über mögliche Anzeichen und Symptome potentieller hämatologischer Komplikationen aufzuklären, ebenso über Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und der Leber.
Die Patienten sind zu instruieren, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, falls Reaktionen wie Fieber, Halsentzündung, Exanthem, Ulzerationen in der Mundhöhle, kleine Hämatome, Petechien oder eine Purpura haemorrhagica sowie Übelkeit, Gelbfärbung der Haut und/oder Leberschwellung auftreten.
Neurotop soll bei Auftreten von Zeichen und Symptomen, die eine Überempfindlichkeitsreaktion vermuten lassen, sofort abgesetzt werden.
Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin müssen informiert werden, dass bei etwa 25-30 % solcher Patienten auch Überempfindlichkeitsreaktionen mit Oxcarbazepin auftreten können; ebenso kann eine Kreuzhypersensitivität zwischen Carbamazepin und Phenytoin auftreten.

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

– ***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.

– ***Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung***

Suizidgedanken und -versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen (siehe auch Abschnitt 5.1). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Neurotop nicht aus.

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

– ***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 sollen über das mögliche Risiko informiert werden, das durch die anticholinerge Wirkung von Carbamazepin gegeben ist. Der intraokulare Druck dieser Patienten soll regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

– ***Endokrinologische Wirkungen***

Bei Frauen, die unter Behandlung mit Carbamazepin hormonale Kontrazeptiva einnahmen, wurde über Durchbruchsblutungen berichtet. Die Wirksamkeit kontrazeptiver Substanzen kann unter Carbamazepin vermindert sein. Es sollten alternative Maßnahmen empfohlen werden (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 Vergangenheit und bei älteren Patienten. Die Behandlung mit Neurotop soll bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Funktionsstörung der Leber bzw. einer akuten Hepatitis unverzüglich eingestellt werden.

– ***Nierenfunktionstests***

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

– ***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 3000/mm^3 bzw. der Granulozyten unter 1500/mm^3
- Abfall der Thrombozyten unter 125.000/mm^3
- Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % (entsprechend 20.000/mm^3)
- Anstieg des Serumeisens über 160 µg/dl.

Das Absetzen von Carbamazepin ist dringend zu erwägen bei

- petechialen oder Purpura-Blutungen
- Abfall der Erythrozyten unter 4 Mio/mm^3
- Abfall des Hämatokrits unter 32 %
- Abfall des Hämoglobins unter 11 g/dl
- Abfall der Leukozyten unter 2000/mm^3 bzw. der Granulozyten unter 1000/mm^3 bzw. der Thrombozyten unter 80.000/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.

– ***Lactose-Hinweis***

Neurotop 200 mg - Tabletten enthalten 88 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder mit Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

– ***Cytochrom P450***

Cytochrom P4503A4 (CYP 3A4) ist das Hauptenzym bei der Bildung des aktiven Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Hemmern kann erhöhte Plasmakonzentrationen bewirken, die zu Nebenwirkungen führen können. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Induktoren kann die Metabolisierungsrate von Carbamazepin steigern und somit zu einem Absinken der Carbamazepin-Plasmakonzentration und in Folge zur Reduktion der therapeutischen Wirkung führen. Die Beendigung einer CYP3A4-Induktor-Gabe kann die Metabolisierungsrate von Carbamazepin verringern und zu einer Erhöhung der Carbamazepin-Plasmakonzentration führen.

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

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

– ***Gleichzeitige Gabe kontraindiziert***

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

– ***Gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht***

- Carbamazepin und trizyklische Antidepressiva sind strukturverwandt; 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 Durchbruchs- oder Schmierblutungen - zusätzlich zu einer möglichen Abnahme der Wirkung des Kontrazeptivums - auftreten. Deshalb sollte das orale Kontrazeptivum mehr als 50 µg Östrogen enthalten bzw. sollten andere, nicht-hormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin mit Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Paracetamol herabsetzen.
- Es wird empfohlen, Carbamazepin nicht in Kombination mit Nefazodon zu verwenden, da es hierbei über eine deutliche Senkung der Nefazodon-Plasmakonzentration zu einem Verlust der Wirksamkeit kommen kann.
- Durch gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Antiarrhythmika, zyklischen Antidepressiva oder Erythromycin erhöht sich das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen.

– ***Sonstige Wechselwirkungen***

– ***Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Carbamazepin erhöhen können***

Analgetika, Antiphlogistika
Dextropropoxyphen, Ibuprofen

Androgene
Danazol

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

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
Loratadin, 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)
Grapefruitsaft erhöht die Bioverfügbarkeit von Carbamazepin signifikant (siehe Abschnitt 5.2) und ist daher zu vermeiden.
- 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 soll sorgfältig überwacht und - falls notwendig - reduziert werden, wenn Neurotop zusammen mit folgenden Arzneimitteln verabreicht wird:
Antipsychotika (z.B. Loxapin, Quetiapin), Felbamat, Phenytoin, Primidon, 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
Bronchodilatatoren, Antiasthmatika
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, 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)
Antiepileptika
Clobazam (Berichten zufolge kann Clobazam zugleich die Plasmakonzentration von Carbamazepin bzw. dessen Metaboliten erhöhen), Clonazepam, Diazepam, Ethosuximid, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Primidon, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid
Es wurde berichtet, dass Carbamazepin die Plasmakonzentration von Phenytoin sowohl erhöhen als auch senken kann.
Antikoagulanzien
Orale Antikoagulanzien wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicoumarol und Acenocoumarol

Antimykotika
Itraconazol
Antipsychotika
Clozapin, Haloperidol, Bromperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon
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
Bronchodilatatoren, Antiasthmatika
Theophyllin
Kardiovaskulär wirksame Arzneimittel
Calciumkanal-Blocker (Dihydropyridine), z.B. Felodipin, Digoxin
Kortikosteroide
z.B. Prednisolon, Dexamethason (Carbamazepin erhöht die Metabolisierungsrate der Kortikosteroide; Carbamazepin kann das Ergebnis des Dexamethason-Suppressionstests verfälschen)
Immunsuppressiva
Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus
Zytostatika
z.B. Imatinib, Irinotecan, Methotrexat, Paclitaxel, Teniposid
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
Carbamazepin darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden.
Während einer Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, bedeutet jede Medikamenteneinnahme eine potentielle Gefahr. Der Verzicht auf eine notwendige antikonvulsive Therapie kann jedoch ein größeres Gesundheitsrisiko für Mutter und Fetus darstellen.
Frauen im gebärfähigen Alter und besonders während der Schwangerschaft sollen Carbamazepin, wenn immer möglich, nur als Monotherapie erhalten, da eine Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika das Risiko von Missbildungen erhöht.
Wenn bei Frauen mit Carbamazepin-Behandlung eine Schwangerschaft eintritt oder wenn die Einnahme von Carbamazepin während der Schwangerschaft notwendig erscheint, soll der Bedarf der Anfallskontrolle bei der Mutter sorgfältig gegen das mögliche Risiko beim Fetus abgewogen werden. Dies ist besonders während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft wichtig. Hauptsächlich während der Tage 20-40 der Schwangerschaft soll die niedrigste wirksame Dosis, aufgeteilt auf mehrere Tagesdosen, angewendet werden, da Missbildungen wahrscheinlich durch hohe Plasmakonzentrationen hervorgerufen werden. Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen wird empfohlen (die Konzentration sollte im unteren therapeutischen Bereich liegen, d.h. 3-7 µg/ml).
Während der Schwangerschaft darf eine wirksame antiepileptische Therapie nicht unterbrochen werden, da eine Verschlechterung der Krankheit eine Gefahr für Mutter und Fetus darstellen könnte.
Beim Menschen liegen Erfahrungen für das 1. Trimester bei über 500 Schwangerschaften vor. Wie auch bei anderen Antikonvulsiva wurden bei Carbamazepin Fehlbildungen unterschiedlicher Art (Spina bifida und andere kongenitale Missbildungen wie kraniofaziale Defekte, kardiovaskuläre Missbildungen) beschrieben. Es ist bisher ungeklärt, inwieweit Carbamazepin für diese Effekte verantwortlich ist. Ein kausaler Zusammenhang mit der Grunderkrankung und/oder genetischen Faktoren ist nicht auszuschließen. Aus verschiedenen epidemiologischen Studien ergibt sich ein Risiko für das Auftreten einer Spina bifida von ca. 1 %. Patientinnen sollen über die Möglichkeit des erhöhten Auftretens von verschiedenen Missbildungen beraten und die Gelegenheit des pränatalen Screenings gegeben werden.
Folsäuremangel aufgrund der Enzyminduktion von Carbamazepin kann ein zusätzlicher Faktor für Fehlbildungen beim Fetus sein. Deshalb kann die Einnahme von Folsäure vor und während der Schwangerschaft sinnvoll sein.
Auch die prophylaktische Verabreichung von Vitamin K_1 an die Mutter zur Vermeidung von Gerinnungsproblemen in den letzten Wochen der Schwangerschaft bzw. post partum an das Neugeborene wird empfohlen.

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

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, sollte langsam abgestillt werden.

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

Carbamazepin beeinflusst das Reaktionsvermögen, besonders im frühen Behandlungsstadium bzw. im Zusammenhang mit Dosisanpassungen, höheren Dosierungen oder in Verbindung mit Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

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.

Häufigkeit 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; Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Häufig: Thrombozytopenie, Eosinophilie.

Selten: Leukozytose, Lymphadenopathie, Folsäuremangel.

Sehr selten: Zum Teil lebensbedrohliche Blutbildveränderungen wie Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie und andere Anämieformen (hämatolytische, megaloblastische), aregenerative Anämie, Retikulozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen 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.

Sehr selten: Aseptische Hirnhautentzündung mit Myoklonien und periphere Eosinophilie, akute allergische/anaphylaktische Reaktion und angioneurotisches Ödem.

Endokrine Erkrankungen

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

Sehr selten: Erhöhte Blutprolaktinkonzentration mit und ohne klinische Manifestation wie z.B. Galaktorrhoe oder Gynäkomastie, abnormale Schilddrüsenfunktionstests: verringertes

L-Thyroxin (FT_4, T_4, T_3) und erhöhtes TSH, normalerweise ohne klinische Manifestation.

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

Erhöhte Konzentration von Cholesterin (einschließlich HDL-Cholesterin) und Triglyceriden.

Carbamazepin kann die Plasmakonzentration von Folsäure und Vitamin B_{12} herabsetzen und die Plasmakonzentration von Homozystein erhöhen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen (visuelle oder akustische), Depression, Aggression, Anorexie, Unruhe, Rastlosigkeit, bei älteren Patienten eventuell auch Agitiertheit, Verwirrtheit.

Sehr selten: Aktivierung latenter Psychosen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Ataxie, Schläfrigkeit.

Häufig: Kopfschmerz.

Gelegentlich: Unwillkürliche Bewegungen wie Flattertremor, Muskelzucken oder Tics, Nystagmus.

Selten: Bewegungsstörungen wie orofaziale Dyskinesien, Störungen der Augenbewegungen, Sprechstörungen (z.B. Dysarthrie, verwaschene Sprache), Choreoathetose, Neuropathie, periphere Parästhesien und Parese.

Sehr selten: Geschmacksstörungen, malignes neuroleptisches Syndrom.

Carbamazepin kann zur Exazerbation von multipler Sklerose führen.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vorübergehende Sehstörungen wie Akkommodationsstörungen, Doppeltsehen.

Sehr selten: Linsentrübung, Konjunktivitis, Retinopathie, erhöhter Augeninnendruck.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

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

Herzerkrankungen/Gefäßerkrankungen

Selten: Überleitungsstörungen, Hypertonie, Hypotonie.

Sehr selten: Bradykardie, Arrhythmien, AV-Block - in Einzelfällen mit Synkope sowie Hypotonie oder Hypertonie. Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit, insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten Herzfunktionsstörungen. Thrombophlebitis und Thromboembolie (z.B. Lungenembolie).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen.

Häufig: Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Diarrhö, Obstipation.

Selten: Bauchschmerzen.

Sehr selten: Stomatitis, Gingivitis, Glossitis.

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

Carbamazepin kann in sehr seltenen Fällen eine Pankreatitis induzieren.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Häufig: Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Gelegentlich: Erhöhung der Transaminasen.

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

Sehr selten: Granulomatöse Hepatitis, Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Gelegentlich: Exfoliative Dermatitis und Erythrodermie.

Selten: Systemischer Lupus erythematodes, Pruritus.

Sehr selten: Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS, in einigen asiatischen Ländern als selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4)), Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN, Lyell-Syndrom), Photosensibilitätsreaktion, Erythema

exsudativum multiforme et nodosum, Änderungen in der Pigmentierung, Purpura, Akne, vermehrtes Schwitzen, akute generalisierte exanthemische Pustulose, Alopezie, Hirsutismus.

Es gibt zunehmend Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen genetischen Markern und dem Auftreten kutaner Nebenwirkungen wie SJS, TEN, DRESS, AGEP und makulo-papulösem Ausschlag belegen. Bei japanischen und europäischen Patienten gibt es Berichte, dass diese Reaktionen mit der Anwendung von Carbamazepin und dem Vorhandensein des Allels HLA-A*3101 in Zusammenhang stehen. Für einen anderen Marker, HLA-B*1502, zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Auftreten von SJS und TEN bei Personen Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung bzw. Personen, die aus einigen anderen asiatischen Ländern abstammten (für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Muskelschwäche.

Sehr selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen oder -krämpfe.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Interstitielle Nephritis, Nierenversagen, das möglicherweise auf dem antidiuretischen Effekt von Carbamazepin beruht.

Störungen der Nierenfunktion wie Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie, Oligurie und erhöhte BUN-Werte/Azotämie und zusätzlich weitere Miktionsstörungen wie Dysurie, Pollakisurie und Harnretention.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Sexuelle Funktionsstörungen wie Impotenz, verminderte Libido, Beeinträchtigung der Fertilität des Mannes, abnormale Spermatogenese (mit verminderter Spermienzahl und/oder -motilität). Erhöhtes Blutprolaktin mit oder ohne klinische Manifestationen wie Galaktorrhoe, Gynäkomastie.

Untersuchungen

Sehr selten: Hypogammaglobulinämie.

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

Atmungssystem: Atemdepression, Lungenödem.

Gastrointestinale Symptome: 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.
Behandlung der Symptome
Es gibt kein spezifisches Antidot bei Carbamazepin-Überdosierung.
Die Behandlung der Symptome infolge einer Überdosierung variiert entsprechend dem Zustand des Patienten. Dies schließt die Überweisung in ein Krankenhaus und die Messung der Plasmakonzentration zur Bestätigung einer Carbamazepin-Vergiftung und zur Bestimmung des Ausmaßes der Überdosierung ein. Eventuell kann eine Magenspülung möglichst rasch nach Ingestion mit Verabreichung von Aktivkohle durchgeführt werden. Eine verzögerte Magenentleerung kann zu einer verzögerten Resorption 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: N03A F01.
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.
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 1000 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-IIIA4-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 bis 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 bis 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 Potential.

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 Potential; 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-Aluminiumblister mit 50 bzw. 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach.

8. Zulassungsnummer
1–17282

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
17. Jänner 1983 / 17. Juli 2013.

10. Stand der Information
März 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.