

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Carbamazepin Sandoz® 600 mg Retardtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Wirkstoff: Carbamazepin

1 Retardtablette enthält 600 mg Carbamazepin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Retardtabletten

Weiß, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von:

- Epilepsien:
  - Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle);
  - Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle);
  - Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal);
  - gemischte Epilepsieformen.
- Trigemini-Neuralgie.
- Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie.
- Schmerzhaft diabetische Neuropathie.
- Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, wie z. B. Trigemini-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzattacken.
- Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom.
- Zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, wenn die Therapie mit Lithium versagt hat bzw. wenn Patienten unter Lithium schnelle Phasenwechsel erleben, und wenn mit Lithium nicht behandelt werden darf.

Hinweis:

Bei Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Carbamazepin 600 mg ist auf ausreichende Serumspiegel von Carbamazepin zu achten.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit Carbamazepin Sandoz 600 mg 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 1–2 Einzelgaben verabreicht.

Der allgemeine Tagesdosisbereich liegt zwischen 400–1200 mg Carbamazepin.

Eine Gesamttagesdosis von 1600 mg Carbamazepin sollte in der Regel nicht überschritten werden, da in höherer Dosierung vermehrt Nebenwirkungen auftreten.

Die Festlegung der therapeutischen Dosis sollte, insbesondere bei Kombinationstherapie, über die Bestimmung der Plasmaspiegel und in Abhängigkeit von der Wirk-

samkeit erfolgen. Der therapeutische Carbamazepin-Spiegel liegt erfahrungsgemäß zwischen 4 und 12 µg/ml.

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

Carbamazepin Sandoz 600 mg sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) angewendet werden. Die Behandlung ist von einem in der Epilepsiebehandlung erfahrenen Facharzt zu überwachen.

Bei Umstellung auf die Behandlung mit Carbamazepin Sandoz 600 mg ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen.

Folgendes allgemeines Dosierschema wird zur Behandlung von **epileptischen Anfallsleiden** empfohlen:

|                   | Anfangsdosis täglich | Erhaltungsdosis täglich                          |
|-------------------|----------------------|--|
| <b>Erwachsene</b> | 200–300 mg abends    | morgens 200 (300)–600 mg abends (300) 400–600 mg |
| <b>Kinder*</b>    |                      |  |
| 6–10 Jahre        | 150–200 mg abends    | morgens 200 mg abends 200–400 mg                 |
| 11–15 Jahre       | 150–200 mg abends    | morgens 200–400 mg abends 400–600 mg             |

\* Hinweise:

Für Kinder unter 6 Jahren stehen zur Initial- und Erhaltungsdosierung nicht-retardierte Darreichungsformen zur Verfügung (Suspension, Saft oder Tabletten).

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

**Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:**

Epilepsien:

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von ½ Retardtablette Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 300 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 1–2 Retardtabletten Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 600–1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert.

Für die Anwendung bei Kindern ist diese Dosierungsstärke nicht geeignet.

Empfohlenes Dosierschema: siehe oben

Trigemini-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus Neuralgie:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 150–300 mg Carbamazepin (wofür niedriger dosierbare Darreichungsformen zur Verfügung stehen) bis zum Eintritt der Schmerzfremheit auf durchschnittlich ½–1 ½ Retardtabletten Carbamazepin Sandoz 600 mg (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 1mal ½ Retardtablette Carbamazepin Sandoz 600 mg (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:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2mal ½ Retardtablette Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2mal täglich 1 Retardtablette Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt ½–1 ½ Retardtabletten Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin) in 1–2 Einzelgaben.

Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2mal ½ Retardtablette Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2mal täglich 1 Retardtablette Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

Die Kombination von Carbamazepin Sandoz 600 mg mit sedativ-hypnotischen Mitteln wird nicht empfohlen. Entsprechend den klinischen Erfordernissen kann Carbamazepin Sandoz 600 mg 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 „Nebenwirkungen“) wird eine sorgfältige klinische Beobachtung empfohlen.

Prophylaxe manisch-depressiver Phasen:

Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt ½ Retardtablette Carbamazepin Sandoz 600 mg (entsprechend 300 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 1 ½ Retardtabletten Carbamazepin Sandoz 600 mg (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 Retardtabletten sind teilbar. Die Retardtabletten 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 antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Carbamazepin Sandoz 600 mg sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) 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. Wenn Kinder der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen, kann stattdessen eine altersgemäße Dosisanpassung vorgenommen werden, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

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

Für die Behandlungsdauer der Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie und der nichtepileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose gilt das Gleiche.

Zur Anfallsverhütung bei der Alkoholentzugssyndrombehandlung sollte die Therapie mit Carbamazepin Sandoz 600 mg unter ausschleichender Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Carbamazepin Sandoz 600 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Vorliegen einer Knochenmarksschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte
- atrioventrikulärem Block
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder trizyklische Antidepressiva oder gegen andere Bestandteile des Arzneimittels (s. Abschnitt 6.1 „Liste der sonstigen Bestandteile“)
- akuter intermittierender Porphyrie
- gleichzeitiger Behandlung mit einem Monoaminoxidase-Hemmer
- gleichzeitiger Behandlung mit Voriconazol, da es zum Therapieversagen dieses Medikamentes kommen kann.

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

Da Carbamazepin Absencen hervorrufen bzw. bereits bestehende verstärken kann,

sollte Carbamazepin Sandoz 600 mg bei Patienten, die unter diesen Anfallsformen leiden, nicht angewendet werden.

Carbamazepin Sandoz 600 mg darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- früheren oder bestehenden hämatologischen Erkrankungen, hämatologischen Reaktionen auf andere Arzneimittel in der Vorgeschichte
- gestörtem Natrium-Stoffwechsel
- schweren Herz-, Leber- und Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“)
- bei Patienten mit myotoner Dystrophie, da bei dieser Patientengruppe häufig kardiale Überleitungsstörungen auftreten.

#### Warnhinweise und sonstige Hinweise

Carbamazepin Sandoz 600 mg ist wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes und fehlender Erfahrung mit Retardtabletten für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet.

Beim Auftreten von Fieber, Halsschmerzen, allergischen Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Lymphknotenschwellungen und/oder grippeähnlichen Krankheitsbeschwerden unter der Behandlung mit Carbamazepin Sandoz 600 mg sollte der Patient sofort den Arzt aufsuchen und das Blutbild bestimmt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen ist Carbamazepin Sandoz 600 mg sofort abzusetzen.

Der Patient ist anzuweisen, beim Auftreten von Symptomen einer Leberentzündung wie Schläppheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut, Vergrößerung der Leber umgehend den Arzt aufzusuchen.

Bei Auftreten bestimmter Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenien und Thrombozytopenien) kann das Absetzen von Carbamazepin Sandoz 600 mg erforderlich sein; dies ist immer der Fall, wenn gleichzeitig Beschwerden wie allergische Symptome, Fieber, Halsschmerzen oder Hautblutungen auftreten.

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

Es empfiehlt sich, Blutbild und Leberwerte zunächst vor der Behandlung mit Carbamazepin Sandoz 600 mg, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Nach 6monatiger Behandlung reichen teilweise 2–4malige Kontrollen im Jahr aus.

Bei Patienten mit Glaukom (grüner Star) soll der Augeninnendruck regelmäßig gemessen werden.

Wird eine Umstellung der Therapie bei Patienten mit Epilepsie, die mit Carbamazepin Sandoz 600 mg behandelt werden, erforderlich, darf die Umstellung nicht plötzlich erfol-

gen, sondern es muss ausschleichend auf die Behandlung mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden.

Warnhinweis: Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom darf Carbamazepin Sandoz 600 mg nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

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

Wenn Carbamazepin Sandoz 600 mg 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) darauf zu achten, dass eine bestimmte Plasmakonzentration von Carbamazepin nicht überschritten wird (8 µg/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.

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

1. Kurzfristige Kontrollen (innerhalb 1 Woche) erforderlich bei

- Fieber, Infekt,
- Hautausschlag,
- allgemeinem Schwächegefühl,
- Halsentzündung, Mundulzera,
- rascher Ausbildung blauer Flecken,
- Anstieg der Transaminasen,
- Abfall der Leukozyten unter 3000/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 Serumeisens über 150 µg %.

2. 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 Hämoglobins 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>
- bzw. bei symptomatischen Blutbildungsstörungen.

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

Mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin Sandoz 600 mg muss eine Behandlung mit MAO-Hemmern beendet worden sein.

Beeinflussung der Plasmakonzentration anderer Arzneimittel durch Carbamazepin:

Carbamazepin induziert das Cytochrom-P-450-System (überwiegend das Isoenzym CYP3A4), so dass die Plasmakonzentration von Substanzen, die über das Cytochrom-P-450-System abgebaut werden, verringert werden können und deren Dosis ggf. den klinischen Erfordernissen anzupassen ist.

Dies gilt beispielsweise für:

andere Antikonvulsiva (Clonazepam, Ethosuximid, Felbamat, Primidon, Lamotrigin, Tiagabin, Topiramate, Valproinsäure), Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam), typische Neuroleptika (Haloperidol, Bromperidol) und atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin), trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin), Tetracycline (z. B. Doxycyclin), Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Voriconazol, Itraconazol, so dass es zum Therapieversagen der Antimykotika kommen kann), Praziquantel, Caspofungin, Indinavir, Fentanyln, Midazolam, Phenazon, Methyphenidat, Methadon, Theophyllin, Chinidin, Digoxin, Propranolol, Felodipin, Flunarizin, Kortikosteroide (z. B. Prednisolon, Dexamethason), Ciclosporin, Tacrolimus, blutgerinnungshemmende Mittel (wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicoumarol), hormonale Kontrazeptiva.

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. Die Carbamazepin-Plasmakonzentration kann daher durch Induktoren des Cytochrom-P-450-Systems vermindert werden, z. B. durch:

Andere Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure), Theophyllin, Rifampicin, Doxorubicin, Cisplatin, Johanniskraut (Hypericum perforatum). Andererseits können die Plasmaspiegel des pharmakologisch wirksamen Metaboliten Carbamazepin-10,11-Epoxid durch Valproinsäure, sowie Primidon erhöht werden.

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

Aufgrund der wechselseitigen Beeinflussung, insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Antiepileptika, empfiehlt es sich, die Plasmaspiegel zu kontrollieren und die Dosierung von Carbamazepin Sandoz 600 mg ggf. anzupassen.

Erhöhte Plasmakonzentration von Carbamazepin:

Carbamazepin wird durch das Cytochrom-P-450-System (überwiegend durch das Isoenzym CYP3A4) metabolisiert. Die Carbamazepin-Plasmakonzentration kann daher durch Inhibitoren des Cytochrom-P-450-Systems erhöht werden, z. B. durch:

Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Troleandomycin, Josamycin, Clarithromycin), Isoniazid, Calcium-Antagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem), Acetazolamid, Dextropropoxyphen/Propoxyphen, Viloxazin, Danazol, Ritonavir, Antimykotika vom Azol-Typ (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol), Nicotinamid (in hoher Dosierung bei Erwachsenen), Fluoxetin, Nefazodon, Terfenadin, Loratadin, Cimetidin möglicherweise auch Desipramin und Fluvoxamin.

Erhöhte Plasmaspiegel von Carbamazepin (und/oder Carbamazepin 10,11-Epoxid) können zu den unter Nebenwirkungen genannten Symptomen (z. B. Schwindel, Müdigkeit, Gangunsicherheit, Doppelsehen) führen. Daher sollte die Carbamazepin-Plasmakonzentration bei Auftreten solcher Symptome überprüft und die Dosis nötigenfalls verringert werden.

Andere Wechselwirkungen:

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin Sandoz 600 mg und Neuroleptika oder Metoclopramid kann das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen begünstigen. Bei Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, ist darauf zu achten, dass Carbamazepin Sandoz 600 mg den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel reduzieren und dadurch eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verursachen kann. Eine Dosisanpassung des jeweiligen Neuroleptikums kann erforderlich sein.

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

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.

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbamazepin Sandoz 600 mg erhöht werden.

Die kombinierte Gabe von Carbamazepin Sandoz 600 mg und einigen harntreibenden Mitteln (Hydrochlorothiazid, Furosemid) kann zu einer symptomatischen Hyponatriämie führen.

Die Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien, wie z. B. Pancuronium, kann durch Carbamazepin Sandoz 600 mg beeinträchtigt werden. Dadurch ist eine raschere Aufhebung der neuromuskulären Blockade möglich. Patienten, die mit Muskelrelaxanzien behandelt werden, sollten diesbezüglich überwacht und die Dosierung dieser Arzneimittel ggf. erhöht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Aknebehandlung) und Carbamazepin Sandoz 600 mg sollten die Carbamazepin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin Sandoz 600 mg mit Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Paracetamol vermindern.

Carbamazepin scheint die Elimination von Schilddrüsenhormonen zu verstärken und den Bedarf an diesen bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen. Deshalb sind bei solchen Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten, zu Beginn und am Ende einer Therapie mit Carbamazepin Sandoz 600 mg 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-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Fluoxetin) kann zu einem toxischen Serotonin-Syndrom führen.

Es wird empfohlen Carbamazepin Sandoz 600 mg nicht in Kombination mit Nefazodon (depressionslösendes Mittel) anzuwenden, da Carbamazepin Sandoz 600 mg zu einer deutlichen Reduktion des Nefazodonplasmaspiegels bis hin zum Wirkungsverlust führen kann. Darüber hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und Carbamazepin Sandoz 600 mg der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-Epoxid erniedrigt.

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

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

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

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

Wenn unter einer Carbamazepin-Behandlung eine Schwangerschaft eintritt oder wenn die Behandlung mit Carbamazepin in der Schwangerschaft erforderlich ist, muss die Notwendigkeit einer Anfallskontrolle sorgfältig gegen das mögliche Risiko dieser Therapie für das ungeborene Kind abgewogen werden. Während der für Fehlbildungen besonders anfälligen ersten 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 therapeutischen Bereiches (3–7 µg/ml) liegen. In keinem Fall sollte die Behandlung ohne ärztlichen Rat abgebrochen werden, da es bei epileptischen Anfällen zur Schädigung des Kindes kommen kann.

Erfahrungen mit der Anwendung von Carbamazepin im ersten Trimester liegen für über 500 Schwangerschaften vor. Wie auch bei anderen Antikonvulsiva sind nach Carbamazepinexposition in utero verschiedene Fehlbildungen beschrieben worden. Es treten vermehrt Kombinationen von Anomalien (leichte kraniofaziale Dysmorphien, Fingernagelhypoplasien, Entwicklungsverzögerungen) auf. Aus epidemiologischen Studien ergibt sich ein auf 1% erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spina bifida, das damit etwa 10fach höher ist als die Normalrate. Es ist bisher ungeklärt, in welchem Maß die Behandlung mit Carbamazepin für die Fehlbildungen verantwortlich ist, da auch ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder genetischen Faktoren nicht ganz ausgeschlossen werden können. Die Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko von Fehlbildungen informiert und auf die Möglichkeit des pränatalen Screenings hingewiesen werden.

Folsäuremangel, hervorgerufen durch die enzyminduzierende Wirkung von Carbamazepin, kann ein zusätzlicher Faktor für die Entstehung von Fehlbildungen sein. Deshalb kann die Gabe von Folsäure vor und während der Schwangerschaft sinnvoll sein. Zur Vermeidung von Blutgerinnungsstörungen wird auch die prophylaktische Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. post partum an das Neugeborene empfohlen.

In Zusammenhang mit der Einnahme von Carbamazepin Sandoz 600 mg und anderen

Antiepileptika wurde über einige wenige Fälle von Krämpfen und/oder Atemdepression bei Neugeborenen berichtet, ebenso über einige Fälle von Erbrechen, Diarrhoe und/oder verminderter Nahrungsaufnahme. Dies könnten Anzeichen eines Entzugssyndroms beim Neugeborenen sein.

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in geringen Mengen in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnisse von 0,24–0,69). Deshalb darf Carbamazepin Sandoz 600 mg in der Stillzeit eingenommen werden. Der gestillte Säugling sollte jedoch auf mögliche Substanzwirkungen hin beobachtet werden (verringerte Gewichtszunahme, Sedierung). Beim Auftreten solcher Substanzwirkungen sollte abgestellt werden.

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

Durch das Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, zu Beginn der Behandlung oder in höheren Dosen und/oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifender Arzneimittel kann Carbamazepin Sandoz 600 mg 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

|               |  |
|---------------|--|
| Sehr häufig   | (≥ 1/10)   |
| Häufig        | (≥ 1/100 bis < 1/10)   |
| Gelegentlich  | (≥ 1/1000 bis < 1/100)   |
| Selten        | (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)  |
| 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 Großteil der Nebenwirkungen kann dosisabhängig, insbesondere bei Behandlungsbeginn auftreten, und verschwindet meist nach 8–14 Tagen von selbst oder nach vorübergehender Dosisreduktion. Daher sollte Carbamazepin Sandoz 600 mg möglichst einschleichend dosiert werden.

##### Zentralnervensystem/Psychie:

Sehr häufig können Somnolenz, Sedierung, Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie (ataktische und zerebellare Störungen), gelegentlich auch Kopfschmerzen, bei älteren Patienten Verwirrtheit und Unruhe (Agitation), auftreten.

Im psychischen Bereich wurden sehr selten Stimmungsveränderungen wie depressive oder manische Verstimmungen, phobische Störungen, aggressives Verhalten, Denk-

erschweris, Antriebsverarmung sowie Halluzinationen (akustisch und visuell), Tinnitus und Hyper- und Hypoakusis sowie Änderung der Wahrnehmung von Tonhöhen beobachtet. Unter der Behandlung mit Carbamazepin Sandoz 600 mg können latente Psychosen aktiviert werden.

Gelegentlich treten unwillkürliche Bewegungen, wie z. B. Asterixis oder Ticks, Störungen der Okulomotorik einhergehend mit Nystagmus und/oder Doppelbildern sowie Akkommodationsstörungen auf. Darüber hinaus können bei älteren und hirngeschädigten Patienten dyskinetische Störungen wie orofaziale Dyskinesien, Choreoathetose (unwillkürliche Bewegungen im Mund-Gesichtsbebereich wie Grimassieren, verschraubte Bewegungen) auftreten. Sehr selten wurden Sprechstörungen, Missempfindungen, Muskelschwäche, Polyneuropathie, periphere Neuritis sowie Lähmungserscheinungen der Beine (Paresen) und Geschmacksstörungen berichtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass Carbamazepin zu einer Verschlechterung der Symptome einer Multiplen Sklerose führen kann. Es wurden Fälle von aseptischer Meningitis unter Carbamazepintherapie berichtet.

Wie bei Einnahme anderer Medikamente gegen Anfallsleiden auch kann es unter Carbamazepin zu einer Anfallshäufung kommen; insbesondere Absenzen (spezielle von beiden Hirnhälften ausgehende Anfallsform) können verstärkt oder neu auftreten.

##### Augen:

Sehr selten treten Konjunktividen auf. Über Linsentrübung wurde berichtet. Bei zwei Patienten wurde in Zusammenhang mit einer Carbamazepin-Langzeittherapie über Retinotoxizität berichtet, die nach Absetzen des Carbamazepins rückläufig war.

##### Bewegungsapparat:

Sehr selten wurde über Arthralgien und Myalgien sowie Muskelkrämpfe berichtet. Nach Absetzen von Carbamazepin verschwanden diese Erscheinungen.

##### Haut, Schleimhäute, Gefäßsystem:

Häufig bis sehr häufig wird über allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, wie z. B. Urtikaria oder Pruritus, sowie vereinzelt über exfoliative Dermatitis, Erythrodermie, Lyell-Syndrom, Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom, Purpura, Lupus erythematosus disseminatus berichtet. Alopezie, vermehrtes Schwitzen, Veränderung der Hautpigmentierung, Akne, Hirsutismus, Vaskulitis traten vereinzelt bis gelegentlich auf.

##### Blut- und Lymphsystem:

Häufig bis sehr häufig treten Blutbildveränderungen in Form von Leukozytose, Eosinophilie oder Leukopenie, Thrombozytopenie auf. Nach Literaturangaben tritt davon am häufigsten eine gutartige Leukopenie, in etwa 10% der Fälle vorübergehend, in 2% persistierend, auf. Eine gutartige Leukopenie tritt vor allem innerhalb der ersten vier Therapiemonate auf.

Sehr selten wurde über zum Teil lebensbedrohende Blutzellschäden wie Agranulo-

zytose, aplastische Anämie, neben anderen Anämieformen (hämolytisch, megaloblastisch), Retikulozytose und über Lymphadenopathie, Milzvergrößerung berichtet.

#### Gastrointestinal-Trakt:

Häufig treten Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Nausea und Vomitus, selten Diarrhoe oder Obstipation auf. Einzelfälle von Bauchschmerzen sowie Schleimhautentzündungen im Mund-Rachenbereich (Stomatitis, Gingivitis, Glossitis) sind berichtet worden.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass Carbamazepin möglicherweise eine Pancreatitis verursachen kann.

#### Leber und Galle:

Häufig finden sich Veränderungen von Leberfunktionswerten, selten Ikterus, vereinzelt verschiedene Formen von Hepatitis (cholestatisch, hepatozellulär, granulomatös, gemischt).

Selten tritt insbesondere innerhalb der ersten Therapiemonate eine lebensbedrohliche akute Hepatitis mit Leberversagen auf allergischer Basis auf (s. a. „Überempfindlichkeitsreaktionen“).

#### Stoffwechsel (Wasser- und Mineralhaushalt), Hormon status:

Häufig tritt eine Hyponatriämie auf, die gelegentlich zu Flüssigkeitsretention, Ödem, Gewichtszunahme und verminderter Plasmaosmolalität und selten zu Wasserintoxikation mit Erbrechen, Kopfschmerz, Verwirrung, Lethargie und anderen neurologischen Anomalien führt.

Sehr selten wird über Gynäkomastie oder Galaktorrhoe berichtet.

Carbamazepin kann den Serum-Calciumspiegel durch beschleunigten Metabolismus des 25-OH-Cholecalciferols senken. Dies führte vereinzelt zu einer Osteomalazie.

Insbesondere bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antikonvulsiva können Schilddrüsenfunktionsparameter verändert sein.

Erhöhte Cholesterinspiegel, einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyceride, können sehr selten auftreten, ebenso eine Erhöhung des freien Cortisols im Serum.

Carbamazepin kann den Folsäurespiegel im Serum senken, darüber hinaus gibt es Hinweise auf verminderte Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel und erhöhte Homocystein-Spiegel im Serum unter Carbamazepin.

In 2 Fällen wurde eine akute intermittierende Porphyrie ausgelöst.

#### Atmungsorgane:

Einzelfälle von Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge mit Fieber, Dyspnoe und Pneumonitis oder Pneumonie (Alveolitiden) und Lungenfibrose wurden in der Literatur beschrieben.

#### Urogenitaltrakt:

Gelegentlich treten Nierenfunktionsstörungen, die zum Teil auf den antidiuretischen Effekt von Carbamazepin zurückzuführen sind, wie z. B. Proteinurie, Hämaturie, Oligurie, sowie andere Symptome einer Nierenerkrankung, sehr selten bis hin zu interstitieller Nephritis oder Nierenversagen, und an-

dere Harnbeschwerden (Dysurie, Pollakisurie, Harnretention) auf.

Weiterhin traten Einzelfälle sexueller Funktionsstörungen, wie z. B. Impotenz, verminderte Libido, verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermio-genese auf.

#### Herz- und Kreislaufsystem:

Gelegentlich bis selten können Bradykardie und Herzrhythmusstörungen sowie Verschlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit auftreten, insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten Herzfunktionsstörungen. Gelegentlich tritt ein AV-Block, in Einzelfällen mit Synkopen sowie Hyper- oder Hypotonie auf. Besonders in hoher Dosierung kann Blutdruckabfall auftreten. Darüber hinaus wurde über Thrombophlebitis und Thromboembolie berichtet.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich sind verzögerte, mehrere Organsysteme betreffende, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz oder veränderte Leberfunktionswerte aufgetreten. Diese Erscheinungen können in verschiedenen Kombinationen auftreten und auch andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse und Herzmuskel und Dickdarm betreffen. Sehr selten wurden akute allergische Allgemeinreaktionen und aseptische Hirnhautentzündung mit Myoklonus und Eosinophilie, anaphylaktische Reaktionen und Angioödem beobachtet.

### 4.9 Überdosierung

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

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

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

#### a) Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Carbamazepin Sandoz 600 mg können die unter Nebenwirkungen genannten Symptome verstärkt in Erscheinung treten:

Schwindel, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Nausea, Vomitus, Unruhe, Verwirrtheit, unwillkürliche Bewegungen, Mydriasis, Nyctagmus, Flushing, Harnretention, Zyanose, Opisthotonus, Reflexanomalien (abgeschwächte oder gesteigerte Reflexe).

Zusätzlich können noch folgende Symptome auftreten:

Tremor, Erregung, tonisch-klonische Konvulsionen, sowie respiratorische und kardiovaskuläre Störungen mit meist hypotonen Blutdruckwerten (evtl. auch Hypertonus), Tachykardie und AV-Block, Bewusstseinsstö-

rungen bis hin zum Atem- und Herzstillstand.

EEG-Dysrhythmien und EKG-Veränderungen (Arrhythmien, Überleitungsstörungen) können vorkommen. In Einzelfällen wurden veränderte Laborparameter gemessen: Leukozytose, Leukopenie, Neutropenie, Glykosurie, Azetonurie.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung  
Ein spezifisches Antidot bei Intoxikation mit Carbamazepin gibt es bislang nicht.

Die Behandlung erfolgt daher symptomatisch: möglichst schnelle Entfernung der Noxe (Auslösung von Erbrechen, Magenspülungen) sowie Verminderung der Resorption (Verabreichen von z. B. Aktivkohle oder eines Laxans).

Die Vitalfunktionen müssen unter klinischen Bedingungen gesichert werden: die Plasmakonzentration und Herzfunktion ist zu überprüfen, ggf. sind Korrekturen der Elektrolytverschiebungen notwendig.

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

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

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum

ATC-Code: N03AF01

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

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

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption, Plasmakonzentrationen:

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

Die Resorptionshalbwertszeit liegt durchschnittlich bei 8,5 h und zeigt große intra- und interindividuelle Unterschiede 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 h), bei Kindern etwa 4–6 h erreicht. Die Plasmaspiegel hängen nicht linear von der Dosis ab

und zeigen im höheren Dosisbereich einen flachen Kurvenverlauf.

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

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

Der steady-state wird nach 2 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 Trigeminusneuralgie 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“.

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, hydroxyliert und anschließend mit Glucuronsäure verestert.

Bislang wurden 7 Metabolite von Carbamazepin im Urin des Menschen identifiziert. Davon hat der pharmakologisch nicht aktive Metabolit trans-10,11-Dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepin den größten Mengen-

anteil. Der Metabolit Carbamazepin-10,11-Epoxid wird zu etwa 0,1 bis 2 % gefunden; er besitzt antikonvulsive Wirkungen.

#### Ausscheidung, Plasma-Clearance, Plasmaproteinbindung, Halbwertszeit:

Nach Einzelgaben wird Carbamazepin mit einer Halbwertszeit von ca. 36 Stunden (Bereich: 18–65 h) aus dem Plasma eliminiert. Bei Dauertherapie sinkt die Halbwertszeit infolge Enzyminduktion um etwa 50 % (10–20 h). Die Halbwertszeiten sind in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika kürzer (durchschnittlich 6–10 h) als bei Monotherapie (11–13 h); bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen, bei Neugeborenen sind sie länger als bei Säuglingen.

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), [Poly(ethylacrylat, methylacrylat, trimethylammonio-ethylmethacrylat-chlorid) (1 : 2 : 0.1)], hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP-Aluminium Blister

Originalpackungen mit 50 **[N 1]**, 100 **[N 2]** und 200 **[N 3]** Retardtabletten.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. Inhaber der Zulassung

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
83607 Holzkirchen  
E-Mail: info@sandoz.de

### 8. Zulassungsnummer

43769.02.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16.11.1998 / 13.07.2004

### 10. Stand der Information

Januar 2008

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin