

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (Fachinformation)**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tegretol<sup>®</sup> retard 200 mg - Filmtabletten

Tegretol<sup>®</sup> retard 400 mg - Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Filmtablette enthält 200 mg bzw. 400 mg Carbamazepin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Macrogolglycerolhydroxystearat; 1 Filmtablette enthält 0,2 mg bzw. 0,4 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tegretol retard 200 mg - Filmtabletten: Beige-orange, ovale, leicht bikonvexe Filmtablette mit Bruchrille auf beiden Seiten, auf einer Seite Prägung „H/C“, auf der anderen Seite „C/G“

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tegretol retard 400 mg - Filmtabletten: Bräunlich-orange, ovale, leicht bikonvexe Filmtablette mit Bruchrille auf beiden Seiten, auf einer Seite Prägung „ENE/ENE“, auf der anderen Seite „CG/CG“

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1. Anwendungsgebiete**

Tegretol retard Filmtabletten werden angewendet bei Kindern (ab 5 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen.

#### Erwachsene, Kinder und Jugendliche (5-15 Jahre)

- Epilepsie
  - Komplexe oder einfache partielle Anfälle (mit oder ohne Bewusstseinsverlust) mit oder ohne sekundäre Generalisierung
  - Generalisierte tonisch-klonische Anfälle
  - Gemischte Formen von AnfällenTegretol kann als Monotherapie und als Kombinationstherapie eingesetzt werden  
Tegretol eignet sich nicht für die Behandlung von Absencen (petit mal) und myoclonischen Anfällen (siehe Abschnitt 4.3)

#### Erwachsene

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

#### **4.2. Dosierung und Art der Anwendung**

##### *Art und Dauer der Anwendung*

Zum Einnehmen.

Die Retard-Filmtabletten sollen ganz geschluckt und nicht gekaut oder zerstoßen werden. Normalerweise wird die Tagesdosis in zwei Einzelgaben während, nach oder zwischen den Mahlzeiten mit Flüssigkeit eingenommen.

Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken können die Retard-Filmtabletten auch nach dem Auflösen in Wasser trinken. Die Retardeigenschaften bleiben auch nach dem Suspendieren kurze Zeit erhalten. Deshalb soll die Suspension auch sofort eingenommen werden.

Die Formulierung mit verzögerter Freisetzung von Carbamazepin bewirkt eine wesentliche Verringerung der Schwankungsbreite der Carbamazepin-Konzentrationen innerhalb einer Dosis. Dadurch können Verträglichkeit und Anfallskontrolle bei Epilepsie-Patienten verbessert werden.

Die Formulierung mit verzögerter Freisetzung soll auch bei Patienten in Betracht gezogen werden, die hohe Dosen erhalten und intermittierend unter Nebenwirkungen wie Doppeltsehen, Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit leiden, und kann die Möglichkeit bieten, das Dosierungsschema zu verringern.

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

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

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

### ***Dosierung***

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

#### ***- Epilepsie***

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

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

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

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

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

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

#### Erwachsene

Initial 100-200 mg, einmal oder zweimal pro Tag; langsames Steigern der Dosis bis – im Allgemeinen mit 800-1200 mg (400 - 600 mg morgens und abends) – ein optimales Ansprechen erreicht ist.

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

#### Jugendliche ab 15 Jahren

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

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

#### Kinder und Jugendliche (5-15 Jahre)

Für Kinder unter 5 Jahren sind Tegretol retard - Filmtabletten aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht geeignet.

Für Kinder unter 5 Jahren stehen Tegretol Tabletten und Tegretol - orale Suspension zur Verfügung.

Bei Kindern über 5 Jahren kann die Therapie mit 100 mg/Tag begonnen werden, mit einer Dosiserhöhung um bis zu 100 mg in wöchentlichen Intervallen. Als Erhaltungsdosis gelten 10-20 mg/kg Körpergewicht pro Tag in geteilten Dosen.

Die unten angeführten Dosierungsbereiche sollen jedoch nicht überschritten werden.

	<i>Initialdosis</i>	<i>Erhaltungsdosis</i>
5-10 Jahre	200 mg abends (oder 100 mg morgens und abends)	100-200 mg morgens und 200-400 mg abends
11-15 Jahre	200 mg abends (oder 100 mg morgens und abends)	100-400 mg morgens und 400-600 mg abends

*Die maximal empfohlene Dosis:*

6-15 Jahre: 1000 mg Carbamazepin täglich

Tegretol retard - Filmtabletten können halbiert werden, um Kinder bzw. Erwachsene - falls erforderlich - mit geteilten Dosen zu behandeln.

Bei Schwierigkeiten beim Schlucken der retard - Filmtabletten und für eine exakte Dosierung bei Kindern steht die Darreichungsform, Tegretol - orale Suspension zur Verfügung.

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

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

#### *Geriatrische Patienten (65 Jahre oder älter)*

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

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

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

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

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

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

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

#### **- Verhütung zerebraler Krampfanfälle bei Alkohol-Entzugssyndrom**

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

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

#### **- Besondere Patientengruppen**

*Nierenfunktionseinschränkung/Lebererkrankung*

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

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

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

Bei Patienten mit *schwerer Niereninsuffizienz* (glomeruläre Filtrationsrate von weniger als 10 ml/min.) und bei *Dialysepatienten* soll die Dosierung auf 75 % der üblichen Dosis reduziert werden. Für eine exakte Dosierung steht auch Tegretol – orale Suspension zur Verfügung.

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

#### **- Beendigung der Therapie/Therapieabbruch**

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

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

#### **- Weitere Dosierempfehlungen**

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

#### **- Weitere Empfehlungen zur Anwendung**

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

### **4.3. Gegenanzeigen**

Carbamazepin darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Carbamazepin) oder strukturverwandte Arzneimittel (z.B. trizyklische Antidepressiva) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannter Knochenmarkdepression bzw. -schädigung
- atrioventrikulärer Leitungsanomalie

- bekannter hepatischer Porphyrie (z.B. akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda)
- schwerer Lebererkrankung
- Carbamazepin darf nicht gemeinsam mit einem MAO-Hemmer bzw. nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5)
- Carbamazepin darf nicht gleichzeitig mit dem Antimykotikum Voriconazol angewendet werden, da es durch hepatische Enzyminduktion zu einem Wirkungsverlust von Voriconazol kommen kann (siehe Abschnitt 4.5)
- Carbamazepin kann Absencen auslösen oder verschlimmern. Es darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, die unter Absencen leiden (siehe Abschnitt 4.1).

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

##### ***- Allgemein***

Tegretol soll nur unter ärztlicher Überwachung verabfolgt werden.

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

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

##### ***- Überwachung der Plasmakonzentrationen***

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

- bei dramatischem Ansteigen der Anfallsfrequenz/Verifizierung der Patienten Compliance
- während der Schwangerschaft
- bei Behandlung von Kindern oder Heranwachsenden
- bei Verdacht auf Resorptionsstörungen
- bei Verdacht auf Toxizität, falls mehrere Arzneimittel zugleich 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).

##### ***- Blutbildveränderungen***

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

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

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

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

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

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

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

#### ***- Schwerwiegende Hautreaktionen***

Unter Anwendung von Tegretol wurde sehr selten über schwere und manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen wie Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN, auch Lyell-Syndrom genannt) 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. Wenn Anzeichen schwerer Hautreaktionen (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, muss Tegretol sofort abgesetzt und eine Therapiealternative erwogen werden.

Patienten mit schweren Hautreaktionen müssen gegebenenfalls in ein Krankenhaus eingewiesen werden, da diese lebensbedrohlich sein können und evtl. tödlich verlaufen können.

Die meisten Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxischer Epidermaler Nekrolyse treten in den ersten Monaten der Behandlung auf.

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

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

#### **Pharmakogenomik**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HLA-B\*1502 kann auch ein Risikofaktor für das Auftreten von Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxischer Epidermaler Nekrolyse bei Patienten mit Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung sein, die mit anderen Antiepileptika behandelt werden, deren Einnahme mit dem Auftreten von SJS/TEN assoziiert ist. Die Anwendung von Arzneimitteln mit einem Risiko für Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxische Epidermale Nekrolyse bei Patienten mit einem positiven Test auf HLA-B\*1502 sollte daher grundsätzlich hinterfragt werden, wenn gleichwertige Behandlungsalternativen verfügbar sind. Es wird ebenfalls kein

generelles Screening für Patienten vorgeschlagen, die derzeit bereits mit Carbamazepin behandelt werden, da das Risiko im Wesentlichen auf die ersten Monate der Behandlung beschränkt ist, unabhängig vom HLA-B\*1502 Status.

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

### **Grenzen des genetischen Screenings**

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

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

---

<sup>1</sup> Wenn eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-B\*1502 Allels vorgenommen wird, wird die sog. Hochauflösende HLA-B\*1502-Genotypisierung empfohlen. Der Test ist positiv, wenn entweder ein oder zwei HLA-B\*1502 Allele detektiert werden und negativ, wenn kein HLA-B\*1502 Allel detektiert wird. Ähnlich, eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-A\*3101 Allels vorgenommen wird, wird die sog. Hochauflösende HLA-A\*3101-Genotypisierung empfohlen. Der Test ist positiv, wenn entweder ein oder zwei HLA-A\*3101 Allele detektiert werden und negativ, wenn keine HLA-A\*3101 Allele detektiert werden.

### ***- Andere Hautreaktionen***

Leichte Hautreaktionen, (z.B. isolierte makuläre oder makulopapuläre Exantheme) können ebenfalls auftreten und sind meist vorübergehend und nicht gefährlich. Sie verschwinden gewöhnlich innerhalb weniger Tage oder Wochen, entweder bei unveränderter Fortsetzung der Therapie oder nach Dosisreduktion. Da es jedoch schwierig sein kann, die frühen Anzeichen schwerer Hautreaktionen von denen leichter und vorübergehender Hautreaktionen zu unterscheiden, sollte der Patient unter engmaschiger Beobachtung bleiben und ein sofortiges Absetzen in Betracht gezogen werden, sollten sich die Hautreaktionen bei fortgesetzter Anwendung verschlechtern.

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

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

### ***- Überempfindlichkeitsreaktionen***

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

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

Die Patienten sind über mögliche Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen aufzuklären.



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

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

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

#### **- Veränderungen der cerebralen Krampfanfälle**

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

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

#### **- Psychiatrische Wirkungen**

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

#### **- Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung**

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

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

#### **- Anticholinerge Wirkungen**

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

#### **- Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter**

Carbamazepin kann den Fötus schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Carbamazepin darf daher während einer Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das mögliche teratogene Risiko für den Fötus, wenn Carbamazepin in der Schwangerschaft angewendet wird, ausreichend beraten werden (siehe Abschnitte 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Carbamazepin und für 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme wirksam verhüten (siehe unten).

#### **- Endokrinologische Wirkungen**

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

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

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

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

#### **- Leberfunktionstests**

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

#### **- Nierenfunktionstests**

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

#### **- Hyponatriämie**

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

#### **- Hypothyreose**

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

#### **- Hinweise zur Durchführung von Laboruntersuchungen**

kurzfristige Kontrollen (innerhalb 1 Woche) sind erforderlich bei

- Fieber, Infekt,
- Hautausschlag,
- allgemeinem Schwächegefühl,
- Halsentzündung, Mundulzera,
- rascher Ausbildung blauer Flecken,
- Anstieg der Transaminasen,
- Abfall der Leukozyten unter  $3000/\text{mm}^3$  bzw. der Granulozyten unter  $1500/\text{mm}^3$ ,
- Abfall der Thrombozyten unter  $125\ 000/\text{mm}^3$ ,
- Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % (entsprechend  $20\ 000/\text{mm}^3$ ),
- Anstieg des Serumeisens über  $150\ \mu\text{g}/\text{dl}$ .

das Absetzen von Carbamazepin ist erforderlich bei

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

#### **- Therapieabbruch**

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

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

### **- Sturzrisiko**

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

### **Sonstige Bestandteile**

Tegretol retard Filmtabletten enthalten Macrogolglycerolhydroxystearat, dies kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

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

Bei Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, ist darauf zu achten, dass Carbamazepin den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel reduzieren und dadurch eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verursachen kann. Eine Dosisanpassung des jeweiligen Neuroleptikums kann erforderlich sein.

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Clozapin kann es zu einer Zunahme schwerer hämatologischer Nebenwirkungen von Clozapin kommen.

- Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin und Arzneimitteln vom Serotonin-Wiederaufnahme-Typ (z.B. Fluoxetin) kann zu einem toxischen Serotonin-Syndrom führen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Carbamazepin kann die neurotoxischen Wirkungen beider Wirkstoffe verstärken. Folgende Anzeichen neurotoxischer Symptome wurden festgestellt: Unsicherer Gang, Ataxie, horizontaler Nystagmus, gesteigerte unwillkürliche Muskelreflexe, Muskelzucken. Die neurotoxischen Symptome sind reversibel nach Absetzen von Lithium. Um eine Arzneimittel-Wechselwirkung zu vermeiden ist es notwendig, die Plasmakonzentration von Carbamazepin unter 8 µg/ml und Lithium in einer niedrigen therapeutischen Dosierung (0,3-0,8 mval/l) zu halten. Dies gilt für Situationen, wenn Carbamazepin in Kombination mit Lithium zur Prophylaxe von manisch-depressiven Psychosen verwendet wird, die nicht mit einer Lithium-Behandlung alleine kontrolliert werden können. Die Beeinträchtigung der Fähigkeit, rasch zu reagieren, trifft besonders für die Kombinationsbehandlung mit Lithium zu (siehe Abschnitt 4.7).
- Carbamazepin scheint die Elimination von Schilddrüsenhormonen zu verstärken und deren Bedarf bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion zu erhöhen. Deshalb sind bei Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten, zu Beginn und zu Ende einer Therapie mit Carbamazepin die Schilddrüsenparameter zu bestimmen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung der Schilddrüsenhormonpräparate erforderlich. Insbesondere die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin und anderen Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital) kann die Schilddrüsenfunktion verändern.
- Es gibt Hinweise, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Levetiracetam die Toxizität von Carbamazepin erhöht.
- Die Hepatotoxizität von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht werden.
- Die kombinierte Gabe von Carbamazepin und Diuretika wie Hydrochlorothiazid und Furosemid kann zu symptomatischer Hyponatriämie führen.
- Die Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien wie Pancuronium kann durch Carbamazepin beeinträchtigt werden. Dadurch ist eine schnelle Aufhebung der neuromuskulären Blockade möglich. Patienten müssen diesbezüglich überwacht und die Dosierung der Muskelrelaxanzien ggf. erhöht werden.
- Die Plasmakonzentration von Carbamazepin muss bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Aknebehandlung) und Carbamazepin kontrolliert werden, da Berichten zufolge die Bioverfügbarkeit von Carbamazepin und seinem aktiven Metaboliten unvorhersehbar verändert werden kann.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin und Procarbazin kann es zu einer Zunahme von Überempfindlichkeitsreaktionen kommen (z.B. Exanthem, Eosinophilie).
- Obwohl Carbamazepin die Plasmakonzentration von Trazodon erniedrigen kann, kann es zu einer Verstärkung der antidepressiven Wirkung von Trazodon kommen.
- Arzneimittel, die Östrogene und/oder Progesteron enthalten, inklusive oraler Kontrazeptiva und Hormonersatzmittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Bei Patientinnen, die die ‚Pille‘ nehmen, können plötzliche Durchbruchs- oder Schmierblutungen - zusätzlich zu einer möglichen Abnahme der Wirkung des Kontrazeptivums - auftreten. Deshalb sollte das orale Kontrazeptivum mehr als 50µg Estrogen enthalten bzw. sollten andere, nicht-hormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin mit Paracetamol kann die Bioverfügbarkeit von Paracetamol herabsetzen.
- Es wird empfohlen, Carbamazepin nicht in Kombination mit Nefazodon zu verwenden, da es hierbei über eine deutliche Senkung der Nefazodon-Plasmakonzentration zu einem Verlust der Wirksamkeit kommen kann.
- Durch gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Antiarrhythmika, zyklische Antidepressiva oder Erythromycin erhöht sich das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen.
- Über eine Erhöhung der Carbamazepin-Bioverfügbarkeit und -Plasmaspiegel durch den Genuss von Grapefruit-Saft wurde berichtet.
- Interferenz mit einer serologischen Untersuchungen: Carbamazepin kann aufgrund von Interferenzen in der HPLC Analyse zu falsch positiven Perphenazinkonzentrationen führen. Carbamazepin und der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid können im Fluorescence Polarization Immunoassay zu falsch positiven Konzentrationen von trizyklischen Antidepressiva führen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und oralen Antikoagulanzen wie Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban kann zu einer verringerten Plasmakonzentration der direkt-wirkenden oralen Antikoagulanzen führen, wodurch sich das Thromboserisiko erhöht. Falls eine

gleichzeitige Anwendung notwendig sein sollte, wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Thrombose empfohlen.

### **- Sonstige Wechselwirkungen**

#### **- Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Carbamazepin erhöhen können**

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

#### *Analgetika, Antiphlogistika*

Dextropropoxyphen, Ibuprofen

#### *Androgene*

Danazol

#### *Antibiotika*

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

#### *Antidepressiva*

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

#### *Antiepileptika*

Stiripentol, Vigabatrin

#### *Antimykotika*

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

#### *Antihistaminika*

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, Grapefruitsaft, Nicotinamid (in hoher Dosierung)

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

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

Antipsychotika (z.B. Loxapin, Quetiapin), 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 Tegretol erforderlich werden:

*Antiepileptika*

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

*Arzneimittel gegen Tuberkulose*

Rifampicin

*Bronchodilatoren, Antiasthmatica*

Theophyllin, Aminophyllin

*Dermatologika*

Isotretinoin

*Gastrointestinal wirksame Arzneimittel*

Lansorazol

*Zytostatika*

z.B. Cisplatin, Doxorubicin

*Andere*

pflanzliche Zubereitungen von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

**- Effekte von Carbamazepin auf die Plasmakonzentration gleichzeitig eingenommener Arzneimittel**

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

*Analgetika, Antiphlogistika*

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

*Anthelminitka*

Albendazol, Mebendazol, Praziquantel

*Antibiotika*

Doxycyclin, Rifabutin

### *Antidepressiva*

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

*Antiemetika:* Aprepitant

### *Antiepileptika*

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

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

### *Antikoagulantien*

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

### *Antimykotika*

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

### *Antipsychotika*

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

### *Antiviral wirksame Arzneimittel*

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

### *Anxiolytika*

Alprazolam, Midazolam

### *Bronchodilatoren, Antiasthmatica*

Theophyllin

### *Kontrazeptiva*

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

### *Kardiovaskulär wirksame Arzneimittel*

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

### *Kortikosteroide*

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

### *Arzneimittel, die bei erektiler Dysfunktion angewendet werden*

Tadalafil

### *Immunsuppressiva*

Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus

### *Schilddrüsenpräparate*

Levothyroxin (siehe oben - gleichzeitige Gabe unter besonderer Vorsicht)

### *Zytostatika*

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

### *Andere*

Arzneimittel, welche Östrogene und/oder Progesterone enthalten

Statine (Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Cerivastatin)

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

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

### ***Schwangerschaft***

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

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 Fötus abgewogen werden. Dies ist besonders während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft wichtig. Hauptsächlich während der Tage 20-40 der Schwangerschaft soll die niedrigste wirksame Dosis, aufgeteilt auf mehrere Tagesdosen, angewendet werden, da Missbildungen wahrscheinlich durch hohe Plasmakonzentrationen hervorgerufen werden. Eine Überwachung der Plasmakonzentrationen wird empfohlen (die Konzentration soll im unteren therapeutischen Bereich liegen, d.h. 3-7 µg/ml).

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

Beim Menschen liegen Erfahrungen für das 1. Trimester bei über 500 Schwangerschaften vor. Wie auch bei anderen Antikonvulsiva wurden bei Carbamazepin Fehlbildungen unterschiedlicher Art (*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 %. Basierend auf Daten eines Nordamerikanischen Schwangerschaftsregisters ist die Häufigkeit von kongenitalen Missbildungen, definiert als körperliche Fehlbildungen, die chirurgisch, medizinisch oder kosmetisch bedeutend sind, die innerhalb von 12 Wochen nach der Geburt diagnostiziert werden, 3,0% (95% CI 2,1–4,2%) bei Müttern, die während des ersten Trimester Carbamazepin eingenommen haben und 1,1% (95% CI 0,35-2,5%) bei schwangeren Frauen, die keinerlei Antiepileptika erhalten haben (Relatives Risiko 2,7, 95% CI 1,1-7,0). Patientinnen sollen über die Möglichkeit des erhöhten Auftretens von verschiedenen Missbildungen beraten und die Gelegenheit des pränatalen Screenings gegeben werden.

Folsäuremangel aufgrund der Enzyminduktion von Carbamazepin kann ein zusätzlicher Faktor für Fehlbildungen beim Fötus sein. Deshalb kann die Einnahme von Folsäure vor und während der Schwangerschaft sinnvoll sein.



Auch die prophylaktische Verabreichung von Vitamin K<sub>1</sub> 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 verminderte 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.

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

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

#### ***Fertilität***

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

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

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

### **4.8. Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

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

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

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

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

## **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

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

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

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

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

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

*Häufig:* Thrombozytopenie, Eosinophilie

*Selten:* Leukozytose, Lymphadenopathie

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

### **Erkrankungen des Immunsystems**

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

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

### **Endokrine Erkrankungen**

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

*Sehr selten:* Galaktorrhöe, Gynäkomastie

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Selten:* Folsäuremangel, verminderter Appetit *Sehr selten:* Akute Porphyrie (intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata), nicht-akute Porphyrie (Porphyria cutanea tarda)

### **Psychiatrische Erkrankungen**

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

*Sehr selten:* Aktivierung latenter Psychosen

### **Erkrankungen des Nervensystems**

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

*Häufig:* Diplopie, Kopfschmerz

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

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

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

### **Augenerkrankungen**

*Gelegentlich:* vorübergehende Sehstörungen wie Akkommodationsstörungen

*Sehr selten:* Linsentrübung, Konjunktivitis, Retinopathie

### ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths***

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

### ***Herzerkrankungen***

*Selten:* Überleitungsstörungen

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

### ***Gefäßerkrankungen***

*Selten:* Hypertonie, Hypotonie

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

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

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

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes***

*Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen

*Häufig:* Mundtrockenheit

*Gelegentlich:* Diarrhöe, Obstipation

*Selten:* Bauchschmerzen

*Sehr selten:* Stomatitis, Gingivitis, Glossitis

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

Carbamazepin kann in sehr seltenen Fällen eine Pankreatitis induzieren.

### ***Leber- und Gallenerkrankungen***

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

*Sehr selten:* Leberversagen, granulomatöse Hepatitis

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

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

*Gelegentlich:* exfoliative Dermatitis

*Selten:* systemischer Lupus erythematodes, Pruritus

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

### ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

*Selten:* Muskelschwäche

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

Gelenkschmerzen, Myalgie, Muskelkrämpfe

### ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

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

### ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse***

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

## ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

*Sehr häufig:* Fatigue

### ***Untersuchungen***

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

*Häufig:* Erhöhung der alkalischen Phosphatase

*Gelegentlich:* Erhöhung der Transaminasen

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

### ***Zusätzliche Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und Literaturfälle (Häufigkeit nicht bekannt)***

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

### ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen***

Reaktivierung der Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 6 (HHV6)

### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Knochenmarkversagen

### ***Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen***

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

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Sedierung, Gedächtnisstörungen

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes***

Kolitis

### ***Erkrankungen des Immunsystems***

Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), lichenoid Keratose, Onychomadese

### ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

Frakturen

### ***Untersuchungen***

Verminderte Knochendichte

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

## **4.9. Überdosierung**

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

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

### **Symptome**

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

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

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

*Atmungssystem:* Atemdepression, Lungenödem.

*Gastrointestinale Symptome:* Erbrechen, verzögerte gastrische Entleerung, eingeschränkte Darmmotilität.

*Skelettmuskelsystem:*

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

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

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

### **Behandlung der Symptome**

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Carbamazepin-Überdosierung.

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

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

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

Eine Aktivkohle-Hämoperfusion erwies sich als empfehlenswert.

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate, Carbamazepin

ATC Code: N03AF01

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

### ***Wirkmechanismus***

Es wird vermutet, dass es den c-AMP vermittelten Calciumstrom, 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.

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

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

## **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

### ***Resorption***

Carbamazepin als Darreichungsform ‚Retard-Filmtablette‘ wird fast vollständig resorbiert, doch ist die Resorptionsgeschwindigkeit langsam und kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein.

Maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten aktiven Wirkstoffs werden - je nach Darreichungsform - nach ca. 12h (4-24h) erreicht. Es besteht kein klinisch relevanter Unterschied in der resorbierten Wirkstoffmenge bei den verschiedenen Darreichungsformen. Nach einer einmaligen oralen Dosis von 400 mg Carbamazepin (Tabletten) liegt die mittlere maximale Plasmakonzentration von unverändertem Carbamazepin im Plasma bei ca. 4,5 µg/ml.

Bei einmaliger oder wiederholter Verabreichung von Retard-Filmtabletten werden um ca. 25% niedrigere Spitzenplasma-Konzentrationen erreicht als bei den Tabletten; die Spitzen werden innerhalb von 24 Stunden erreicht. Die Retard-Filmtabletten weisen einen statistisch signifikant niedrigeren Fluktuationsindex, aber keinen signifikant niedrigeren  $C_{\min}$  im Steady-State auf. Die Fluktuation der Plasmakonzentration bei zweimal täglicher Verabreichung ist niedrig.

Die Bioverfügbarkeit der Tegretol retard-Filmtabletten ist ca. 15% niedriger als die der anderen oralen Dosisformen und bleibt durch Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

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

### ***Verteilung***

Die 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 apparente Verteilungsvolumen beträgt 0,8-1,9 l/kg.

### ***Biotransformation***

Carbamazepin wird ausschließlich in der Leber und hauptsächlich durch oxidative Schritte (Epoxid-Stoffwechsel) metabolisiert, nur der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid ist pharmakologisch wirksam. Dieser Metabolit kann bis zu 30 % des ursprünglich eingesetzten aktiven Wirkstoffes betragen und wird

nahezu vollständig zum inaktiven 10,11-transdiol-Derivat und dessen Glukoroniden umgewandelt. Nach einer einmaligen oralen Dosis Carbamazepin erscheinen ca. 30 % im Urin als Endprodukt des Epoxid-Abbauweges.

9-Hydroxymehtyl-10-carbamoyl-acridan ist ein weiterer bekannter Metabolit, weitere Stoffwechselwege führen zu mehreren monohydroxylierten Substanzen sowie durch UGT2B7 zu Carbamazepin-N-Glukuronid. Bei Kindern kann die relativ hohe Metabolisierungsrate der Substanz höhere Dosen (in mg/kg KG) von Carbamazepin erfordern, um therapeutische Konzentrationen aufrecht zu erhalten.

### ***Elimination***

Die Eliminationshalbwertszeit des unveränderten Wirkstoffes im Plasma beträgt im Durchschnitt ungefähr 36 h nach Verabreichung einer Einzeldosis. Nach wiederholter Verabreichung beträgt sie durchschnittlich nur 16-24 h in Abhängigkeit von der Dauer der Anwendung bzw. bedingt durch Autoinduktion des hepatischen Mono-Oxygenase-Enzymsystems. Bei Patienten, die gleichzeitig andere Enzym-induzierende Arzneimittel wie Phenytoin oder Phenobarbital erhalten, wurden durchschnittliche Halbwertszeiten von 9-10 h beobachtet.

Nach Verabreichung einer einmaligen Dosis von 400 mg Carbamazepin wird ein Großteil (ca. 70 %) über den Harn (ungefähr 1-2 % der verabreichten Dosis wird im Harn in unveränderter Form, der größte Teil wird fast vollständig in Form der verschiedenen Metaboliten ausgeschieden), ein kleinerer Teil (ca. 30 %) über die Faeces ausgeschieden.

### ***Spezielle Patientenpopulation***

#### ***Pädiatrische Patienten***

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

#### ***Geriatrische Patienten (65 Jahre und älter)***

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

#### ***Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion***

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

### ***Klinische Prüfungen***

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

## **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

### ***Kanzerogenität***

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

### ***Genotoxizität***

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

### ***Reproduktionstoxizität***

Bei Tieren (Mäuse, Ratten, Kaninchen) führte die orale Verabreichung von Carbamazepin während der Organogenese zu einer erhöhten embryonalen Mortalität bei maternal toxischen Tagesdosen (über 200 mg/kg Körpergewicht täglich, das ist die 10- bis 20-fache übliche Humandosis). Bei Ratten wurden bei Tagesdosen von 300 mg/kg Körpergewicht Aborte beobachtet. Nahe dem Geburtstermin zeigten die Rattenfetten Wachstumsverzögerungen bei wiederum maternal toxischen Dosen. Es gab bei den drei untersuchten Tierarten keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, jedoch führte Carbamazepin (40-240 mg/kg Körpergewicht täglich, oral) in einer Studie bei Mäusen zu Veränderungen (hauptsächlich eine

Dilatation der cerebralen Ventrikel bei 4,7 % der exponierten Feten im Vergleich zu 1,3 % in der Kontrollgruppe).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Siliciumdioxid, Ethylcellulose, Cellulose, Basissches Butylmethacryl-Copolymer, Magnesiumstearat, Carmellose Natrium, Talk

Hülle: Hypromellose, Macrogolglycerolhydroxystearat, Eisenoxid rot (E-172) Eisenoxid gelb (E-172), Talk, Titanoxid (E-171)

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

2 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**

PVC/PE/PVDC/ALU Blisterpackungen

Blisterpackung zu 100 Filmtabletten

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Tegretol retard 200 mg: Z.Nr.: 1-18357

Tegretol retard 400 mg: Z.Nr.: 1-18356

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.11.1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.10.2013

## **10. STAND DER INFORMATION**



01/2018

**Rezeptpflichtig/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig