



**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Carbaflux® 200 mg Tabletten  
 Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten  
 Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten  
 Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Wirkstoff: Carbamazepin

1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten enthält 200 mg Carbamazepin.  
 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten enthält 300 mg Carbamazepin.  
 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten enthält 400 mg Carbamazepin.  
 1 Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten enthält 600 mg Carbamazepin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:  
 Tablette  
 Weiße, runde Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
 Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
 Retardtablette  
 Weiße, runde Retardtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.  
 Die Retardtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
 Retardtablette  
 Weiße, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
 Die Retardtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
 Retardtablette  
 Weiße, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe  
 Die Retardtablette 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.
  - Trigemino-Neuralgie.
  - Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie.
  - Schmerzhaft diabetische Neuropathie.
  - Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, wie z. B. Trigemino-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzattacken.
  - Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom.

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard Retardtabletten zusätzlich:

- 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 Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten ist auf ausreichende Serumspiegel von Carbamazepin zu achten.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

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

Die Tagesdosis wird in der Regel in mehreren Einzelgaben, bei Retardtabletten 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 Wirksamkeit erfolgen. Der therapeutische Carbamazepin-Spiegel liegt erfahrungsgemäß zwischen 4 und 12 µg/ml.

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

Carbaflux® 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 Carbaflux® 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>	1-mal 200 mg oder als Retardtablette 200–300 mg abends.	3-mal 200–400 mg oder als Retardtablette morgens 200(300)–600 mg abends (300)400–600 mg
<b>Kinder*</b>		
1–5 Jahre	1–2-mal 100 mg	1–2-mal 200 mg
6–10 Jahre	2-mal 100 mg oder als Retardtablette 150–200 mg abends	3-mal 200 mg oder als Retardtablette morgens 200 mg abends 200–400 mg
11–15 Jahre	2–3-mal 100 mg oder als Retardtablette 150–200 mg abends	3-mal 200–400 mg bzw. 3–5-mal 200 mg oder als Retardtablette morgens 200–400 mg abends 400–600 mg

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

\* Hinweise:

Bei Kindern unter 4 Jahren wird aufgrund klinischer Erfahrungen empfohlen, bevorzugt mit einer Tagesdosis von 20–60 mg zu beginnen. Bis zum Erreichen der therapeutisch notwendigen Dosis kann diese Tagesdosis um 20–60 mg Carbamazepin jeden zweiten Tag gesteigert werden. Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten werden.

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

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten:

\* 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:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

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

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

Empfohlenes Dosierschema siehe Seite 1.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 2–4 Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard (entsprechend 600–1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert. Im Allgemeinen beträgt die Erhaltungsdosis für Kinder durchschnittlich 10–20 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Empfohlenes Dosierschema: siehe Seite 1.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Im allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin/Tag) langsam auf die Erhaltungsdosis von 2–3 Retardtabletten Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 800–1200 mg Carbamazepin/Tag) gesteigert.

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

Empfohlenes Dosierschema: siehe Seite 1.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

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

Für die Anwendung bei Kindern ist diese Dosierungsstärke nicht geeignet.

Empfohlenes Dosierschema siehe Seite 1.

**Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus Neuralgie:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 1–2 Tabletten Carbaflux 200 mg Tabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin), in 1–2 Gaben, bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf 2–4-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 2-mal 1 Tablette

Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 400 mg Carbamazepin) täglich fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 2-mal täglich ½ Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Carbamazepin) ausreichend.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von ½–1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 150–300 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 1–3 Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin) – verteilt auf 2 Gaben – erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 1–1½ Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–450 mg Carbamazepin/Tag), verteilt auf 2 Gaben, fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von ½ Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten morgens oder abends (entsprechend 150 mg Carbamazepin/Tag) ausreichend.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 1–2mal 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 1mal 1 oder 2mal ½ Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 400 mg Carbamazepin/Tag) fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 1mal ½ Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200 mg/Tag Carbamazepin) morgens oder abends ausreichend.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 150–300 mg Carbamazepin (wofür niedriger dosierbare Darreichungsformen zur Verfügung stehen) bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich ½–1½ Retardtabletten Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin) – verteilt auf 1–2 Gaben – erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von täglich 1-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (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:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

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

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

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

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens ½ Retardtablette, abends 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 1½ Retardtabletten Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin), in Ausnahmefällen bis zu 2-mal täglich 1 Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin).

**Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2–4-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 1–2-mal 1–1½ Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 400–800 mg Carbamazepin).

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt ½–1½ Retardtabletten Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300–900 mg Carbamazepin) in 1–2 Einzelgaben.

**Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 3-mal 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 3-mal täglich 2 Tabletten Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.



Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 2 Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt morgens ½ Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten, abends 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 2-mal täglich 1½ Retardtabletten Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 1200 mg Carbamazepin) erhöht werden.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2-mal ½ Retardtablette Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600 mg Carbamazepin).

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

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

#### Prophylaxe manisch-depressiver Phasen:

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt 1 Retardtablette Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 300 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 2-mal 1 – 1½ Retardtabletten Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten (entsprechend 600–900 mg Carbamazepin) täglich erhöht werden.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
Die Anfangsdosis, die in der Regel auch als Erhaltungsdosis ausreichend ist, beträgt ½–1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 200–400 mg Carbamazepin) täglich. Gegebenenfalls kann die Dosis bis auf 2mal täglich 1 Retardtablette Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten (entsprechend 800 mg Carbamazepin) 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

Sowohl die Tabletten als auch die Retardtabletten sind teilbar und werden während oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

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

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Carbaflux® sollte im Einzelfall ein in der Epilepsiebehandlung erfahrener Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

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

Bei der Neuralgie-Behandlung hat es sich bewährt, die Therapie mit einer für die Schmerzfähigkeit 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 Carbaflux® unter ausschleichender Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Carbaflux® darf nicht angewendet bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
  - Vorliegen einer Knochenmarksschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte,
  - atrioventrikulären Block,
  - bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin oder trizyklische Antide-

pressiva oder gegen andere Bestandteile des Arzneimittels (siehe „Liste der sonstigen Bestandteile“),

- akuter intermittierender Porphyrrie,
- 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 Hautreaktionen:

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Carbamazepin berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung und begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Carbamazepin beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d.h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Carbamazepin darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Carbamazepin behandelt werden.

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

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

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

Es liegen Daten vor, die darauf hinweisen, dass das Allel HLA-A\*3101 bei Personen mit europäischer Abstammung sowie bei Japanern mit einem erhöhten Risiko von Carbamazepin-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Haut assoziiert ist, z. B. SJS, TEN, Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwerer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittlexanthem (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit des HLA-A\*3101-Allels zeigt starke Variationen zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Das Allel HLA-A\*3101 hat eine Prävalenz von 2% bis 5% in der europäischen Bevölkerung

und von etwa 10 % bei der japanischen Bevölkerung.

Das Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 kann das Risiko Carbamazepin-induzierter Hautreaktionen (in den meisten Fällen von geringerem Schweregrad) von 5,0 % bei der Allgemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % senken kann. Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Untersuchung auf das Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin vor.

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

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

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

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

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

Da Carbamazepin Absenzen hervorrufen bzw. bereits bestehende verstärken kann, sollte Carbaflux® bei Patienten, die unter diesen Anfallsformen leiden, nicht angewendet werden.

Carbaflux® 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 Nebenwirkungen und Dosierung),
- bei Patienten mit myotoner Dystrophie, da bei dieser Patientengruppe häufig cardiale Überleitungsstörungen auftreten.

**Warnhinweise und sonstige Hinweise:**

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

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

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten:

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten sind 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 Carbaflux® sollte der Patient sofort den Arzt aufsuchen und das Blutbild bestimmt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen ist Carbaflux® sofort abzusetzen.

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

Bei Auftreten bestimmter Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenien und Thrombozytopenien) kann das Absetzen von Carbaflux® 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 Carbaflux®, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Nach 6-monatiger 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 Carbaflux® behandelt werden, erforderlich, darf die Umstellung nicht plötzlich erfolgen, sondern es muss ausschleichend auf die Behandlung mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden.

Warnhinweis: Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyn-

drom darf Carbaflux® nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

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

Wenn Carbaflux® 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere 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 % = 20000/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 Hämokrits 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 80000/mm<sup>3</sup>,
- bzw. bei symptomatischen Blutbildungsstörungen.

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



eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Carbamazepin nicht aus.

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

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

Mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Carbaflux® 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, Topiramid, Valproinsäure),

Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam),

typische Neuroleptika (Haloperidol, Bromperidol) und atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin),

trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin),

Tetrazykline (z. B. Doxycyclin),

Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Voriconazol, Itraconazol, so dass es zum Therapieversagen der Antimykotika kommen kann),

Praziquantel, Caspofungin, Indinavir,

Fentanyl, Midazolam, Phenazon, Methylnphenidat, 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 Hydroxibupropion erhöhen und somit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion verringern.

Carbamazepin kann den Plasmaspiegel von Trazodon senken, scheint jedoch den anti-

depressiven Effekt von Trazodon zu verstärken.

Carbamazepin kann möglicherweise die Metabolisierung von Zotepin 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 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, Doppeltsehen) führen. Daher sollte die Carbamazepin-Plasmakonzentration bei Auftreten solcher Symptome überprüft und die Dosis nötigenfalls verringert werden.

##### Andere Wechselwirkungen:

Die gleichzeitige Anwendung von Carbaflux® und Neuroleptika oder Metoclopramid kann das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen begünstigen. Bei Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, ist darauf zu achten, dass Carbaflux® den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel reduzieren und dadurch eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verursachen können. 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 vorübergehende Behandlung mit Neuroleptika soll länger als 8 Wochen zurückliegen und auch nicht gleichzeitig erfolgen. Auf folgende Anzeichen neurotoxischer Symptome ist zu achten: unsicherer Gang, Ataxie, horizontaler Nystagmus, gesteigerte Muskeleigenreflexe, Muskelzucken (Muskelfaszikulationen).

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 Steven-Johnson-Syndroms erhöht.

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbaflux® erhöht werden.

Die kombinierte Gabe von Carbaflux® und einigen harntreibenden Mitteln (Hydrochlorothiazid, Furosemid) kann zu einer symptomatischen Hyponatriämie führen.

Die Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien, wie z. B. Pancuronium, kann durch Carbaflux® 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 Carbaflux® sollten die Carbamazepin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Carbaflux® 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 Carbaflux® 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, Carbaflux® nicht in Kombination mit Nefazodon (depressionslösendes Mittel) anzuwenden, da Carbaflux® zu einer deutlichen Reduktion der Nefazodonplasmaspiegels bis hin zum Wirkungsverlust führen kann. Darüber hinaus wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon und Carbaflux® der Carbamazepin-Plasmaspiegel erhöht und der seines aktiven Abbauproduktes Carbamazepin-10,11-epoxid erniedrigt.

Durch gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin und Antiarrhythmica, cyclische Anti-

depressiva 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**

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 für andere 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 kann. 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 Carbaflux® und anderen Antiepileptika wurde über einige wenige Fälle von Krämpfen und/oder Atemdepression bei Neugeborenen berichtet, ebenso über einige Fälle von Erbrechen, Diarrhöe 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 Carbaflux® 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 Carbaflux® auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen – unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens – soweit 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 < 1/100)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Ein Großteil der Nebenwirkungen kann dosisabhängig, insbesondere bei Behandlungsbeginn auftreten, und verschwindet meist nach 8–14 Tagen von selbst oder nach vorübergehender Dosisreduktion. Daher sollte Carbaflux® möglichst einschleichend dosiert werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich wurde über Lupus erythematoses disseminatus berichtet.

Endokrine Erkrankungen:

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

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

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

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.

Psychiatrische Erkrankungen:

Im psychischen Bereich wurden sehr selten Stimmungsveränderungen wie depressive oder manische Verstimmungen, phobische Störungen, aggressives Verhalten, Denkerschwernis, Antriebsverarmung sowie Halluzinationen (akustisch und visuell) beobachtet.

Unter der Behandlung von Carbaflux® können latente Psychosen aktiviert werden.

Erkrankungen des Nervensystems:

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

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-Gesichtsbe- reich wie Grimassieren, verschraubte Bewe- gungen) auftreten. Sehr selten wurden Sprechstörungen, Missempfindungen, Mus- kelschwäche, Polyneuropathie, periphere Neuritis sowie Lähmungserscheinungen der Beine (Paresen) und Geschmacksstö- rungen berichtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass Carbamazepin zu einer Verschlechterung der Sympto- me 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 kom- men; insbesondere Absencen (spezielle von beiden Hirnhälften ausgehende Anfalls- form) können verstärkt werden oder neu auftreten.

#### Augenerkrankungen:

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.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Sehr selten wurden Tinnitus, Hyper- und Hypoakusis sowie Änderung der Wahrneh- mung von Tonhöhen beobachtet.

#### Herzkrankungen:

Gelegentlich bis selten können Bradykardie und Herzrhythmusstörungen sowie Ver- schlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit auftreten, insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit bekannten Herzfunktionsstörungen. Gele- gentlich tritt ein AV-Block, in Einzelfällen mit Synkopen sowie Hyper- oder Hypotonie auf. Besonders in hoher Dosierung kann Blutdruckabfall auftreten.

#### Gefäßerkrankungen:

Vereinzelt bis gelegentlich wurde das Auf- treten einer Vaskulitis beobachtet.

Darüber hinaus wurde über Thrombophlebi- tis und Thromboembolie berichtet.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums:

Einzelfälle von Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge mit Fieber, Dyspnoe und Pneu- monitis oder Pneumonie (Alveolitiden) und Lungenfibrose wurden in der Literatur be- schrieben.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig treten Appetitlosigkeit, Mundtrocken- heit, Nausea und Vomitus, selten Diarrhöe oder Obstipation auf. Einzelfälle von Bauch- schmerz sowie Schleimhautentzündungen im Mund-Rachenbereich (Stomatitis, Gingi- vitis, Glossitis) sind berichtet worden.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass Carbamazepin möglicherweise eine Pan- kreatitis verursachen kann.

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig finden sich Veränderungen von Le- berfunktionswerten, selten Ikterus, vereinzelt verschiedene Formen von Hepatitis (chole- statisch, hepatozellulär, granulomatös, ge- mischt).

Selten tritt insbesondere innerhalb der ers- ten Therapiemonate eine lebensbedrohliche akute Hepatitis mit Leberversagen auf aller- gischer Basis auf (s.a. „Überempfindlich- keitsreaktionen“).

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes:

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, Ste- ven-Johnson-Syndrom, Purpura berichtet. Alopezie, vermehrtes Schwitzen, Verände- rung der Hautpigmentierung, Akne, Hirsutis- mus traten vereinzelt bis gelegentlich auf.

Es gibt zunehmend Hinweise für einen Zu- sammenhang zwischen Genmarkern und dem Auftreten von unerwünschten Arznei- mittelwirkungen der Haut wie SJS, TEN, DRESS, AGEF und makulopapulösem Aus- schlag. Bei japanischen und europäischen Patienten wurde berichtet, dass eine Asso- ziation zwischen diesen Reaktionen und der Anwendung von Carbamazepin bei gleich- zeitigem Vorliegen des Allels HLA-A\*3101 besteht. Bei einem weiteren Marker, dem Allel HLA-B\*1502, konnte gezeigt werden, dass ein starker Zusammenhang mit dem Auftreten von SJS und TEN bei Han-Chine- sen, Thailändern und einigen anderen asiati- schen Bevölkerungsgruppen besteht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4 für weitere Informa- tionen).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

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

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteo- porose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Carbamazepin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mecha- nismus, über den Carbamazepin den Kno- chen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht be- kannt.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich treten Nierenfunktionsstö- rungen, die zum Teil auf den antidiuretischen Effekt von Carbamazepin zurückzuführen sind, wie z. B. Proteinurie, Hämaturie, Oli- gurie, sowie andere Symptome einer Nieren- erkrankung, sehr selten bis hin zu interstiti- er Nephritis oder Nierenversagen und an- dere Harnbeschwerden (Dysurie, Pollakis- urie, Harnretention) auf.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr selten wird über Gynäkomastie oder Galaktorrhöe berichtet.

Weiterhin traten Einzelfälle sexueller Funk- tionsstörungen, wie z. B. Impotenz, vermin-

derte Libido, verminderte männliche Fertilität und/oder abnorme Spermio-genese auf.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich sind verzögerte, mehrere Or- gansysteme betreffende, Überempfindlich- keitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Ge- lenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Ver- größerung von Leber und Milz oder verän- derte Leberfunktionswerte. Diese Erschei- nungen können in verschiedenen Kombina- tionen auftreten und auch andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse und Herzmuskel und Dickdarm betreffen. Sehr selten wurden akute allergische Allgemein- reaktionen und aseptische Hirnhautentzün- dung mit Myoklonus und Eosinophilie, ana- phylaktische Reaktionen und Angioödem beobachtet.

### 4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer evtl. vorliegen- den Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispie- lweise 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 Einnah- men mit Plasmakonzentrationen von 38 µg/ ml wurden überlebt.

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

#### a) Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Carbaflux® können die unter Nebenwirkungen genann- ten Symptome verstärkt in Erscheinung tre- ten:

Schwindel, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Nausea, Vomitus, Unruhe, Verwirrtheit, un- willkürliche Bewegungen, Mydriasis, Ny- stagmus, Flushing, Harnretention, Zyanose, Opisthotonus, Reflexanomalien (abge- schwächte oder gesteigerte Reflexe).

Zusätzlich können noch folgende Sympto- me auftreten:

Tremor, Erregung, tonisch-klonische Konvul- sionen, sowie respiratorische und kardio- vaskuläre Störungen mit meist hypotonen Blutdruckwerten (evtl. auch Hypertonus), Ta- chykardie und AV-Block, Bewusstseinsstö- rungen bis hin zum Atem- und Herzstill- stand.

EEG-Dysrhythmien und EKG-Veränderun- gen (Arrhythmien, Überleitungsstörungen) können vorkommen. In Einzelfällen wurden veränderte Laborparameter gemessen:

Leukozytose, Leukopenie, Neutropenie, Gly- kosurie, Azetonurie.

#### b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot bei Intoxikation mit Carbamazepin gibt es bislang nicht.

Die Behandlung erfolgt daher symptoma- tisch: möglichst schnelle Entfernung der Noxe (Auslösung von Erbrechen, Magen- spülungen) sowie Verminderung der Res- orption (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 Hämo- und Peritonealdialyse sind wegen der hohen Proteinbindung von Carbamazepin wenig erfolgversprechend.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum

ATC Code: N03A F01

Carbamazepin ist ein Dibenzoozepin-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 ungebundenen 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“.

Die Carbamazepin-Konzentration im Liquor beträgt 33% der jeweiligen Plasmakonzentration.

Die Carbamazepin-Konzentration im Speichel entspricht der Konzentration freier Muttersubstanz und steht in guter Korrelation zum Plasmaspiegel (etwa 20–30%). Sie lässt sich durch den Multiplikator 4 zur Plasmaspiegelschätzung im Rahmen der Therapie verwenden.

Carbamazepin durchdringt die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über (Konzentration etwa 58% derjenigen im Plasma). Beim gestillten Säugling kann dies zu Konzentrationen im Plasma führen, die denen der Muttermilch entsprechen.

Metabolismus:

Carbamazepin wird in der Leber oxidiert, desaminiert, hydroxiliert und anschließend mit 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 Mengenanteil. Der Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid wird zu etwa 0,1 bis 2% gefunden; er besitzt antikonvulsive Wirkungen.

Ausscheidung, Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit:

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 Mo-

notherapie (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.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Carbaflux® 200 mg Tabletten:

Eine im Jahr 1990 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 22 gesunden Probanden (im Alter von 20–37 Jahren) ergab nach einmaliger Gabe von 1 Tablette Carbaflux® 200 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Carbamazepin) im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat Carbaflux® 200 mg	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ) [µg/ml]:	2,62 ± 0,42	2,32 ± 0,28
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ) [h]:	10,36 ± 5,94	8,50 ± 5,67
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [µg/ml · h]:	156,68 ± 34,43	148,83 ± 30,29

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung 1 auf Seite 9

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:

Eine im Jahr 1990 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over) an 20 gesunden männlichen Probanden (20–35 Jahre) ergab nach mehrmaliger Einnahme von täglich je 2 Retardtabletten (600 mg Carbamazepin/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte von Carbamazepin im steady-state:

	Testpräparat Carbaflux® 300 mg retard	Referenzpräparat
C <sub>max</sub> [µg/ml] maximale Plasmakonzentration	6,13 ± 0,70	5,80 ± 0,96
C <sub>av</sub> [µg/ml] mittlere steady-state-Konzentration	5,51 ± 0,71	5,23 ± 0,66





Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

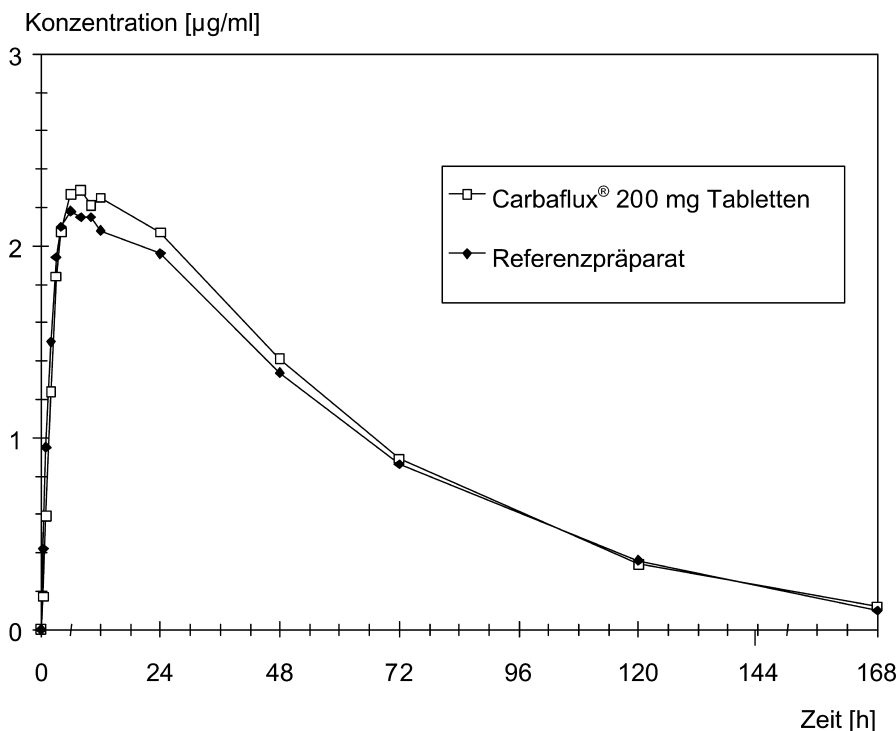


Abbildung 1: Mittlere Carbamazepin-Plasmakonzentrationen nach Gabe von 200 mg unter standardisierten Bedingungen (n=22)

Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

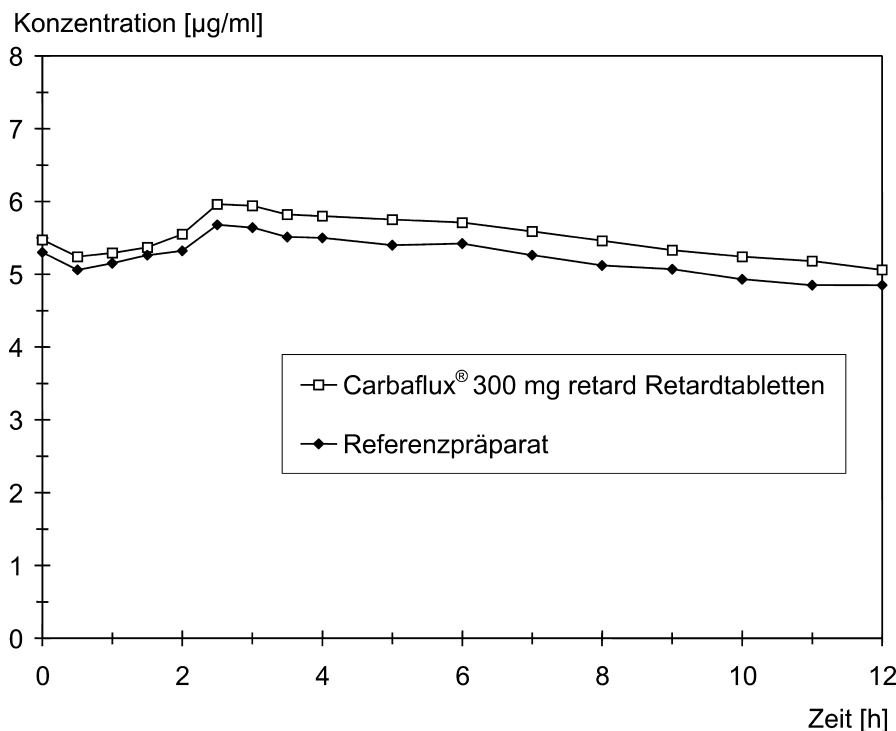


Abbildung 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Carbamazepin nach mehrmaliger Gabe von täglich je 2 Retardtabletten (600 mg Carbamazepin/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat im steady-state (n=20)

	Testpräparat Carbaflux® 300 mg retard	Referenzpräparat
$t_{max}$ [h] Zeitpunkt der max. Plasmakonzentration	3,53 ± 1,99	3,69 ± 1,69
$AUC_{ss}$ [µg/ml · h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	66,10 ± 8,40	62,75 ± 9,86

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite (Standardabweichung)

Siehe Abbildung 2

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:

Eine im Jahre 1990 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over) an 23 Patienten (im Alter von 19–63 Jahren) mit Trigeminus-Neuralgie oder Anfallsleiden ergab nach jeweils einwöchiger Gabe von täglich einer Retardtablette (600 mg Carbamazepin/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte im steady-state:

	Testpräparat Carbaflux® 600 mg retard	Referenzpräparat
$C_{max}$ [µg/ml] maximale Plasmakonzentration	9,1 ± 2,6	9,8 ± 3,0
$C_{ss, av}$ [µg/ml] mittlere Serumkonzentration während eines Dosierungsintervalls	6,8 ± 1,9	7,2 ± 2,3
$t_{max}$ [h] Zeitpunkt der max. Serumkonzentration	5,8 ± 2,7	5,9 ± 3,0
$AUC_{ss0-24h}$ [mg/l · h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	154,4 ± 49,2	162,8 ± 54,3
PTF [%] Peak-Through-Fluktuation	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite (Standardabweichung)

Siehe Abbildung 3 auf Seite 10

**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.

Mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

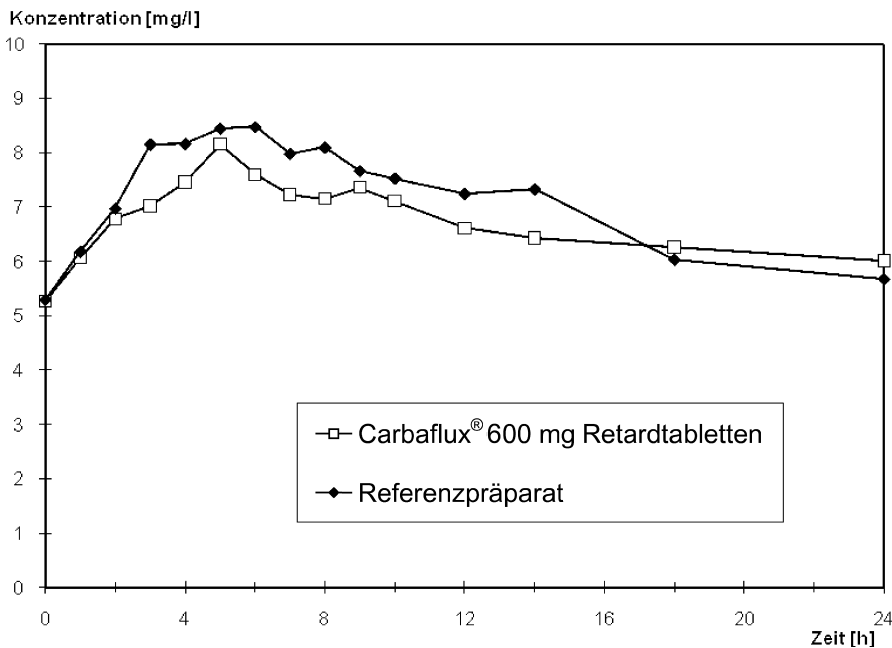


Abbildung 3: Mittlere Carbamazepin-Konzentrationen nach jeweils einwöchiger Gabe von täglich einer 600 mg Retardtablette im Vergleich zum Referenzpräparat im steady-state (n=23)

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**

Carbaflux® 200 mg Tabletten enthalten mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard/600 mg retard Retardtabletten enthalten Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Macrogol (6000), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethylmethacrylchlorid) 1 : 2 : 0,1, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für Carbaflux® 200 mg Tabletten 5 Jahre.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard Retardtabletten 3 Jahre und für Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten 5 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Carbaflux® 200 mg Tabletten: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Carbaflux® 300 mg retard/400 mg retard Retardtabletten: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Carbaflux® 200 mg Tabletten: Originalpackungen mit 50, 100 und 200 Tabletten. Unverkäufliches Muster mit 20 Tabletten.

Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten: Originalpackungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten. Unverkäufliches Muster mit 20 Retardtabletten.

Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten: Originalpackungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten. Unverkäufliches Muster mit 20 Retardtabletten.

Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten: Originalpackungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten.

Anstaltspackung mit 250 (5 x 50) Retardtabletten als Bündelpackung in durchsichtiger Folie.

Unverkäufliches Muster mit 20 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG  
 Liebigstraße 1–2  
 65439 Flörsheim am Main  
 Telefon: 06145/508-0  
 Telefax: 06145/508-140  
<http://www.hennig-am.de>  
[info@hennig-am.de](mailto:info@hennig-am.de)

**8. Zulassungsnummern**

- Carbaflux® 200 mg Tabletten: 39425.00.00
- Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten: 43769.00.00
- Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten: 43769.01.00
- Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten: 11641.00.00

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

- Carbaflux® 200 mg Tabletten:  
Datum der Zulassung: 25. 02. 1997  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 14. 06. 2002
- Carbaflux® 300 mg retard Retardtabletten:  
Datum der Zulassung: 16. 11. 1998  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 14. 10. 2003
- Carbaflux® 400 mg retard Retardtabletten:  
Datum der Zulassung: 16. 11. 1998  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 14. 10. 2003
- Carbaflux® 600 mg retard Retardtabletten:  
Datum der Zulassung: 26. 11. 1997  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 01. 07. 2003

**10. Stand der Information**

04/2013

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin