



Timonil® 200/- 400/- Saft

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Timonil® 200
200 mg, Tabletten
Timonil® 400
400 mg, Tabletten
Timonil® Saft
20 mg/ml, Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 bzw. 400 mg Carbamazepin.

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Carbamazepin. 1 Applikationsspritze (5 ml) enthält 100 mg Carbamazepin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Timonil® Saft
2,5 mg Propyl(4-hydroxybenzoat) und 6,0 mg Methyl(4-hydroxybenzoat) pro 5 ml Saft.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Timonil® 200
Weiße, runde, flache Tabletten mit Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Timonil® 400
Weiße, runde, flache viertelbare Tabletten. Die Tabletten haben eine Kreuzkerbe und sind teilbar.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Timonil® Saft
Weiße bis leicht rötliche viskose Suspension zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- Epilepsien:
 - Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle);
 - Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle);
 - Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal);
 - gemischte Epilepsieformen.
 - Trigeminus-Neuralgie
 - Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie
 - Schmerzhaftes diabetische Neuropathie
 - Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, wie z.B. Trigeminus-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzattacken
 - Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom.
- Warnhinweis: Im Anwendungsgebiet Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom darf Timonil® nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

Für Timonil® 200 gilt 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Timonil® wird einschleichend, mit 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 verabreicht. In manchen Fällen hat sich die Verteilung der Tagesdosis auf 4–5 Einzelgaben als besonders wirkungsvoll erwiesen.

Der allgemeine Tagesdosisbereich liegt zwischen 400–1200 mg Carbamazepin. Eine Gesamttagesdosis von 1600 mg Carbamazepin sollte in der Regel nicht überschritten werden, da nach höheren Dosen 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).

Timonil® 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 Timonil® ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Epilepsien:

Im Allgemeinen wird bei Erwachsenen die Anfangsdosis von 200–400 mg/Tag langsam auf die Erhaltungsdosis von 800–1200 mg/Tag gesteigert.

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

Folgendes Dosierschema wird empfohlen:

Siehe Tabelle

Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie:

Die Tagesdosis wird von einer Anfangsdosis von 200–400 mg Carbamazepin bis zum Eintritt der Schmerzfreiheit auf durchschnittlich 400–800 mg Carbamazepin (in 2–4 Einzelgaben) erhöht. Im Anschluss daran ist es bei einem Teil der Fälle möglich, die Behandlung mit einer geringeren Erhaltungsdosis von 400 mg Carbamazepin (in 1–2 Einzelgaben) fortzusetzen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten ist eine Anfangsdosis von 200 mg/Carbamazepin/Tag ausreichend.

Schmerzzustände bei diabetischer Neuropathie:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 600 mg Carbamazepin, in Ausnahmefällen bis zu 1200 mg Carbamazepin (in 3 Einzelgaben).

	Timonil® Anfangsdosis täglich	Timonil® Erhaltungsdosis täglich
Erwachsene	2–4 mal 100 mg Oder 1 mal 200 mg	3 mal 200–400 mg
Kinder:*		
bis zu 1 Jahr	1 mal 100 mg	1 mal 100–200 mg
1–5 Jahre	1–2 mal 100 mg	2 mal 100–200 mg Oder 1–2 mal 200 mg
6–10 Jahre	2 mal 100 mg	3 mal 100–200 mg
11–15 Jahre	2–3 mal 100 mg	3 mal 200–300 mg ¹⁾ 3 mal 200–400 mg ²⁾ oder 3–5 mal 200 mg ²⁾

¹⁾ bei Einnahme der Suspension

²⁾ bei Einnahme von Tabletten

* 1 Applikationsspritze enthält in 5 ml Suspension 100 mg Carbamazepin.

* Hinweise:

Bei Kindern unter 4 Jahren sowie zur Anfangsbehandlung von Patienten bis 15 Jahren ist Timonil® 200 und Timonil® 400 aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür eignet sich die niedriger dosierbare Darreichungsform Timonil® Saft (Suspension zum Einnehmen).

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 jeden zweiten Tag gesteigert werden. Jedoch sollten die oben genannten Dosierungsbereiche nicht überschritten werden.

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

Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 400–800 mg Carbamazepin (in 2–4 Einzelgaben).

Anfallsverhütung während der stationären Alkoholentzugssyndrombehandlung:

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 600 mg Carbamazepin in 3 Einzelgaben. In schweren Fällen kann die Dosis in den ersten Tagen bis auf 1200 mg Carbamazepin (in 3 Einzelgaben) erhöht werden.

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

Prophylaxe manisch-depressiver Phasen (Gilt nur für Timonil® 200):

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

Hinweise:

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

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 Gen-tests und Hautreaktionen in Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten können während oder nach den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen, oder nach dem Zerfallen in Wasser (Suspendieren) getrunken werden. Falls die Tabletten suspendiert werden, soll dies erst unmittelbar vor der Einnahme geschehen. Die Timonil® 400 Tabletten können geviertelt werden.

In manchen Fällen hat sich die Verteilung der Tagesdosis auf 4–5 Einzelgaben als besonders wirkungsvoll erwiesen.

Vor der Einnahme den Timonil® Saft schütteln!

Die Suspension wird 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.

Für alle Darreichungsformen

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

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Timonil® sollte im Einzelfall ein in der Epilepsiebehandlung erfahrener Facharzt entscheiden. Aufgrund grundsätzlicher Erwägungen sollte das Präparat bei anfallsfreien Patienten nicht ohne medizinische Indikation gewechselt werden, da es wegen der geringen therapeutischen Breite des Wirkstoffs auch bei geringfügigen Schwankungen des Plasmaspiegels zu Anfallsrezidiven oder Intoxikationen kommen kann. 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 Schmerzfremheit 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 Timonil® unter ausschleichender Dosierung nach 7–10 Tagen beendet werden.

Die Prophylaxe manisch-depressiver Phasen ist eine Langzeitbehandlung.

4.3 Gegenanzeigen

Timonil® darf nicht angewendet werden bei:

- Vorliegen einer Knochenmarkschädigung, Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte
- atrioventrikulärem Block
- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Propyl(4-hydroxybenzoat), Methyl(4-hydroxybenzoat) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannter Überempfindlichkeit gegen trizyklische Antidepressiva
- hepatischer Porphyrie, auch in der Vorgeschichte (z.B. akute intermittierende

Porphyrie, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda)

- gleichzeitiger Behandlung mit einem Monoaminoxidase-Hemmer
- gleichzeitiger Behandlung mit Voriconazol, da es zum Therapieversagen dieses Medikamentes kommen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Timonil® darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

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

Warnhinweise und sonstige Hinweise

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

Beim Auftreten von Fieber, Halsschmerzen, allergischen Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Lymphknotenschwellungen und/oder grippeähnlichen Krankheitsbeschwerden unter der Behandlung mit Timonil® sollte der Patient aufgefordert werden, sofort den Arzt aufzusuchen, und das Blutbild bestimmt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen ist Timonil® sofort abzusetzen.

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

Bei bestimmten Blutbildveränderungen (insbesondere Leukozytopenie und Thrombozytopenie) kann das Absetzen von Timonil® 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 Timonil®, dann in wöchentlichen Abständen im ersten Monat der Behandlung, danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Nach 6monatiger Behandlung reichen 2–4malige Kontrollen im Jahr aus.

Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Lamotrigin sollte Timonil® nur nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Risiken und des zu erwartenden Nutzens angewendet werden, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen auch eine Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin zu entwickeln.

25 bis 30 % der Patienten, die auf Carbamazepin Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, zeigen eine Kreuzreaktion mit Oxcarbazepin. Das Risiko einer Kreuzreaktion von Carbamazepin mit Phenobarbital oder Phenytoin beträgt etwa 75 %. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, sollte Carbamazepin sofort abgesetzt werden.

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

Wird eine Umstellung der Therapie bei Patienten mit Epilepsie, die mit Timonil® 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 Alkoholentzugssyndrom darf Timonil® nur unter stationären Bedingungen angewendet werden.

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

Wenn Timonil® 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 sonstige Wechselwirkungen“) darauf zu achten, dass eine bestimmte Plasmakonzentration von Carbamazepin nicht überschritten wird (8 µg/ml), der Lithiumspiegel in einem niedrigen therapeutischen Bereich gehalten wird (0,3 bis 0,8 mval/L) und eine Behandlung mit Neuroleptika länger als 8 Wochen zurückliegt und auch nicht gleichzeitig erfolgt.

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

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

Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler 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 oder 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, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) oder weniger schwerer akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und makulopapulösem Arzneimittelexanthem (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 All-

gemeinbevölkerung auf 26,0 % bei Patienten europäischer Abstammung steigern, wohingegen das Fehlen dieses Allels das Risiko von 5,0 % auf 3,8 % senken kann.

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

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

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

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

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

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

Propyl(4-hydroxybenzoat), Methyl(4-hydroxybenzoat), im Timonil® Saft enthalten, kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

- 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/mm³ bzw. der Granulozyten unter 1500/mm³
 - Abfall der Thrombozyten unter 125 000/mm³

- Abfall der Retikulozyten unter 0,3 % = 20 000/mm³
 - Anstieg des Serumeisens über 150 µg %.
2. Absetzen von Carbamazepin erforderlich bei
- petechialen oder Purpura-Blutungen
 - Abfall der Erythrozyten unter 4 Mio/mm³
 - Abfall des Hämatokrits unter 32 %
 - Abfall des Hämoglobins unter 11 g %
 - Abfall der Leukozyten unter 2000/mm³ bzw. der Granulozyten unter 1000/mm³ bzw. der Thrombozyten unter 80 000/mm³.
 - bzw. bei symptomatischen Blutbildungsstörungen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mindestens zwei Wochen vor Beginn einer Behandlung mit Timonil® 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 Plasmakonzentrationen 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, Oxcarbazepin, Tiagabin, Topiramid, Valproinsäure, Zonisamid),
- Benzodiazepine (Alprazolam, Clobazam),
- typische Neuroleptika (Haloperidol, Bromperidol) und atypische Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol),
- trizyklische Antidepressiva (z.B. Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin),
- Tetracykline (z. B. Doxycyclin),
- Antimykotika vom Azol-Typ (z.B. Voriconazol, Itraconazol, so dass es zum Therapieversagen der Antimykotika kommen kann),
- Praziquantel, Caspofungin, Indinavir, Saquinavir, Imatinib, Lapatinib,
- Fentanyl, Tramadol, Midazolam, Phenazon, Methylphenidat, Methadon, Theophyllin, Chinidin, Digoxin, Propranolol, Felodipin, Flunarizin,
- Kortikosteroide (z.B. Prednisolon, Dexamethason), Ciclosporin, Tacrolimus, blutgerinnungshemmende Mittel (wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicoumarol), Östrogene, Progesteronderivate, hormonale Kontrazeptiva.

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

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

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

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

Carbamazepin kann möglicherweise die Metabolisierung von Zolpidem beschleunigen.

Verminderte Plasmakonzentration von Carbamazepin:

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

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

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

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

Zu niedrige Plasmaspiegel von Carbamazepin können zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen wie z.B. dem Wiederauftreten von epileptischen Anfällen, Anfällen bei multipler Sklerose oder erneuten Schmerzen im Gesichts- bzw. Rachenraumbereich.

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, Paroxetin, Trazodon, 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 Carbamazepin und Levetiracetam kann die Toxizität von Carbamazepin erhöhen.

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

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

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

Die Leberschädlichkeit von Isoniazid kann durch Carbamazepin erhöht werden.

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Isotretinoin (Wirkstoff zur Aknebehandlung) und Carbamazepin sollte der Carbamazepin-Plasmaspiegel kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin 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 Timonil®

die Schilddrüsenparameter zu bestimmen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung der Schilddrüsenhormonpräparate vorzunehmen. Insbesondere die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin und anderen Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital) kann die Schilddrüsenfunktion verändern.

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Eslicarbazepinacetat kann die Toxizität von Eslicarbazepinacetat erhöhen. Doppelbilder, Koordinationsstörungen sowie Schwindel traten bei gleichzeitiger Einnahme von Eslicarbazepinacetat und Carbamazepin häufiger auf als bei Kombination von Eslicarbazepinacetat mit anderen Antikonvulsiva.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin und Oxcarbazepin fand sich ein verminderter Carbamazepin-Plasmaspiegel um 0–22 % bei gleichzeitiger Erhöhung des Carbamazepin-Epoxids um 30 %.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 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. Es ist bekannt, dass der Nachwuchs von an Epilepsie erkrankten Müttern häufiger Entwicklungsstörungen einschließlich Missbildungen aufweist. Die Möglichkeit, dass Carbamazepin – wie alle anderen verbreiteten Antiepileptika – dieses Risiko erhöht, wurde berichtet. Es fehlen jedoch schlüssige Belege aus kontrollierten Studien mit Carbamazepin als Monotherapie. Es wurde aber in Zusammenhang mit Carbamazepin über Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen wie Spina bifida sowie über andere angeborene Anomalien wie kraniofaziale Dysmorphien, kardiovaskuläre Fehlbildungen, Fingernagelhypoplasien, und Anomalien anderer Organsysteme berichtet (auch bekannt/beschrieben als fetales Antiepileptika-Syndrom). Aus epidemiologischen Studien ergibt sich ein auf 1 % erhöhtes Risiko einer 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 K1 in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. post partum an das Neugeborene empfohlen.

In Zusammenhang mit der Einnahme von Timonil® 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.

Stillzeit

Carbamazepin und sein wirksamer Metabolit treten in geringen Mengen in die Muttermilch über (Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnisse von 0,24–0,69). Deshalb darf Timonil® in der Stillzeit eingenommen wer-

den. 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 zentralnervöse Nebenwirkungen, wie z.B. Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, zu Beginn der Behandlung oder nach höheren Dosen und/oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifender Arzneimittel kann Timonil® 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

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

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

Ein Teil der Nebenwirkungen tritt dosisabhängig vor allem zu Beginn der Behandlung, bei zu hoher Anfangsdosierung oder bei älteren Patienten sehr häufig oder häufig auf, so zentralnervöse Störungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Sedierung, Doppelsehen), gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen) und allergische Hautreaktionen.

Dosisabhängige Nebenwirkungen klingen meist innerhalb einiger Tage von selbst oder nach vorübergehender Dosisreduktion ab. Daher sollte Timonil® möglichst einschleichend dosiert werden. Zentralnervöse Störungen können ein Zeichen einer relativen

Überdosierung oder starker Schwankungen der Plasmaspiegel sein; daher empfiehlt es sich in diesen Fällen, die Plasmaspiegel zu bestimmen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Selten: Lymphadenopathie, Senkung des Folsäurespiegels im Blut

Sehr selten: Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie, Aplasie der Erythrozyten, Anämie, megaloblastäre Anämie, akute intermittierende Porphyrurie, Porphyruria variegata, Porphyruria cutanea tarda, Retikulozytose, möglicherweise hämolytische Anämie, Milzvergrößerung.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Verzögerte, mehrere Organe betreffende Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphknotenschwellung, Pseudolymphom, Gelenkschmerz, Leukopenie, Eosinophilie, Vergrößerung von Leber und Milz oder mit veränderten Leberfunktionswerten und Vanishing Bile Duct Syndrome (progrediente cholestatistische Hepatopathie mit Zerstörung und Schwund der intrahepatischen Gallengänge). Diese Erscheinungen können in verschiedenen Kombinationen auftreten und auch andere Organe wie Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse und Herzmuskel und Dickdarm betreffen.

Sehr selten: Aseptische Meningitis mit Myoklonus und Eosinophilie, akute allergische Allgemeinreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem.

Nicht bekannt: Allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika.

Endokrine Erkrankungen

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

Sehr selten: Erhöhte Prolaktin-Spiegel mit oder ohne klinische Manifestationen wie Galaktorrhö und Gynäkomastie, veränderte Schilddrüsenfunktionsparameter: Vermindertes L-Thyroxin (freies Thyroxin, Thyroxin, Trijodthyronin) und erhöhtes TSH im Blut, meist ohne klinische Symptome, Störungen im Knochenstoffwechsel (vermindertes Serum-Kalzium und vermindertes 25-OH-Cholecalciferol), was sehr selten zu Osteomalazie oder Osteoporose führte, erhöhte Cholesterinspiegel einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyzeride, Erhöhung des freien Cortisols im Serum.

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

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

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Häufig: Kopfschmerzen, Doppelbilder sowie Akkommodationsstörungen (z. B. verschwommenes Sehen).

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

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

Sehr selten: Geschmacksstörungen, Malignes Neuroleptisches Syndrom.

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

insbesondere Absenzen können verstärkt oder neu auftreten.

Es wurden Fälle von aseptischer Meningitis unter Carbamazepintherapie berichtet.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Linsenstrübung, Konjunktivitis, erhöhter Augeninnendruck. Bei zwei Patienten wurde in Zusammenhang mit einer Carbamazepin-Langzeittherapie über Retinotoxizität berichtet, die nach Absetzen des Carbamazepins rückläufig war.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

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

Herzkrankungen

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

Gelegentlich

bis selten: Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Kreislaufkollaps, Herzinsuffizienz, Verschlechterung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit, Thrombophlebitis und Thromboembolie (z. B. Lungembolie).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Häufig: Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Diarrhö, Obstipation.

Selten: Bauchschmerz.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Häufig: Anstieg der alkalischen Phosphatase.

Gelegentlich: Anstieg der Transaminasen.

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

Sehr selten: Granulomatöse Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Sehr häufig: Allergische Hautreaktionen mit und ohne Fieber, wie z. B. Urtikaria (auch stark ausgeprägt).
- Gelegentlich: Exfoliative Dermatitis, Erythrodermie.
- Selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Lupus erythematoses disseminatus, Pruritus.
- Sehr selten: Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme et nodosum, Veränderung der Hautpigmentierung, Purpura, Akne, vermehrtes Schwitzen, Alopezie; Hirsutismus und Vaskulitis wurden sehr selten berichtet, aber hier ist der kausale Zusammenhang unklar.
- Nicht bekannt: Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Vitiligo

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Selten: Muskelschwäche.
- Sehr selten: Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen (z. B. Albuminurie, Hämaturie, Oligurie, erhöhter Harnstoffstickstoff im Blut/Azotämie)
- Sehr selten: Interstitielle Nephritis, Nierenversagen, andere Harnbeschwerden (z. B. häufiges Wasserlassen, Dysurie, Polakisurie, Harnretention).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane

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

Untersuchungen

- Sehr selten: Hypogammaglobulinämie.

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

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Carbamazepin-Intoxikationen treten meist nach 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 suizidaler Absicht oder akzidenteller Einnahme) mit zum Teil letalem Ausgang berichtet.

a) Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Timonil® können die unter Nebenwirkungen genannten Symptome verstärkt in Erscheinung treten: Schwindel, Ataxie, Benommenheit, Stupor, Nausea, Vomitus, verzögerte Magenentleerung, Unruhe, Verwirrtheit, unwillkürliche Bewegungen, Mydriasis, Nystagmus, Flushing, Harnretention, Zyanose, Opisthotonus, Reflexanomalien (abgeschwächte oder gesteigerte Reflexe).

Zusätzlich können noch folgende Symptome auftreten:

Tremor, Erregung, tonisch-klonische Konvulsionen, sowie respiratorische und kardiovaskuläre Störungen mit meist hypotonen Blutdruckwerten (evtl. auch Hypertonus), Tachykardie und AV-Block, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Atem- und Herzstillstand.

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

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antiepileptika

ATC Code: N03A F01

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 maximale Plasmakonzentration wird 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. Der Plasmaspiegel hängt nicht linear von der Dosis ab und zeigt im höheren Dosisbereich einen flachen Kurvenverlauf.

Die maximale Plasmakonzentration wird bei Verabreichung der Suspension schneller erreicht als bei Gabe von Tabletten oder Retardtabletten.

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

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

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

Die Schwellenkonzentration für Nebenwirkungen liegt bei ca. 8 bis 9 µg/ml.

Verteilung

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

Mit pharmakokinetischen Interaktionen ist zu rechnen, siehe Abschnitt „Wechselwirkungen“.

Timonil® 200/- 400/- Saft



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.

Biotransformation

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.

Elimination

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

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

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

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Timonil® 400

Eine im Jahr 1990 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 22 gesunden Probanden (20–35 Jahre) ergab nach einmaliger Gabe von 200 mg Carbamazepin im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C _{max}): µg/ml	2,62 ± 0,42	2,32 ± 0,28
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): h	10,36 ± 5,94	8,50 ± 5,67

	Testpräparat	Referenzpräparat
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): µg/ml · h	169,32 ± 36,99	163,01 ± 30,31

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung 1

Timonil® 200

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 männlichen Probanden (22–33 Jahre) ergab nach einmaliger Gabe von 2 Tabletten Timonil® 200 im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C _{max}): µg/ml	4,14 ± 0,5	3,84 ± 0,38
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): h	13,56 ± 5,68	12,56 ± 3,68
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): µg/ml · h	263,99 ± 38,62	249,90 ± 40,07

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung 2

Abbildung 1

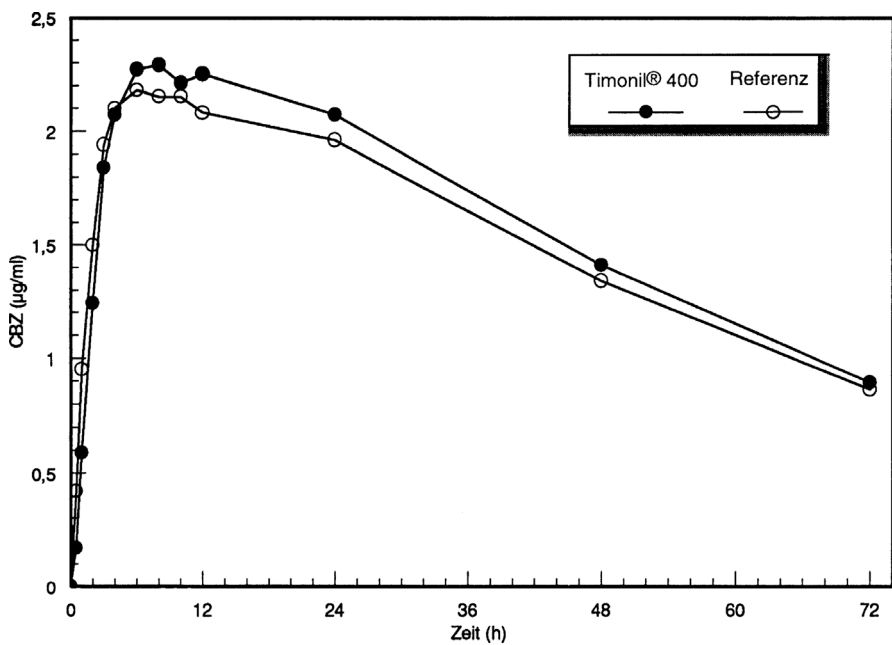
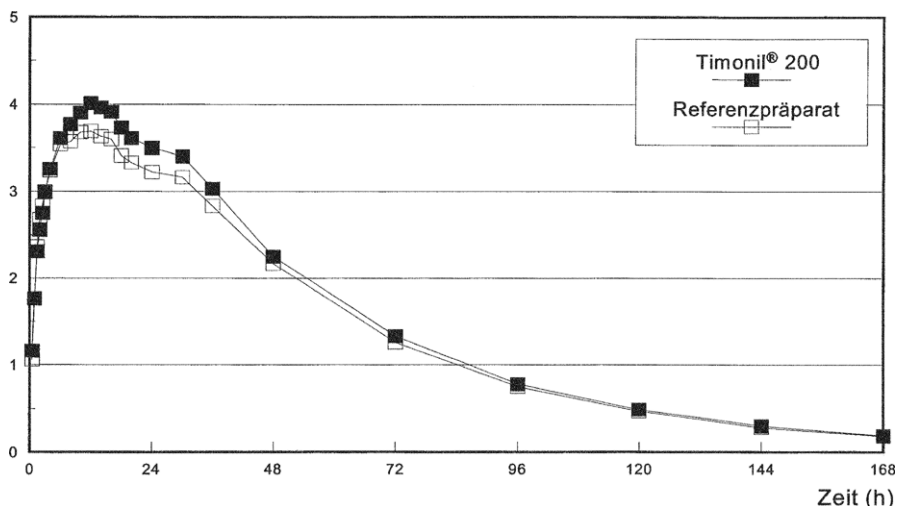


Abbildung 2

Plasmakonzentration (µg/ml)



Timonil® Saft

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

	Test- präparat	Referenz- präparat
maximale Plasma- konzentration (C _{max}): µg/ml	4,4 ± 0,71	4,28 ± 0,92
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t _{max}): h	1,13 ± 0,43	1,125 ± 0,377
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC): µg/ml · h	180,31 ± 26,88	180,08 ± 39,13

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung 3

Jeweils mittlere Serumspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

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 Testtumoren bei männlichen Tieren beobachtet. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, dass diese Beobachtungen für die therapeutische Anwendung am Menschen von Bedeutung sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Timonil® Saft: Aroma, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Docusat-Natrium, Natriumcyclamat, Kaliumdihydrogenphosphat, Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218), Propyl(4-hydroxybenzoat) (E 216), Xanthangummi (E 415), gereinigtes Wasser.

Timonil® 200: Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talcum, gereinigtes Wasser.

Timonil® 400: Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Timonil® Saft: Nach Anbruch 12 Wochen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Timonil® 200 und Timonil® 400
Blister aus PVC und Aluminiumfolie mit 50 [N 1], 100 [N 2] und 200 [N 3] Tabletten.
Klinikpackungen (10 × 50)

Timonil® Saft

Braune Glasflasche (Glasart III) mit kindergesichertem Verschluss (Polyethylen, Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine Applikationsspritze (Polyethylen, Polypropylen) von 5 ml mit einem aufgesteckten Adapter (Polyethylen) enthält.

Packungsgröße mit 250 ml
Klinikpackung mit 3 × 250 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Timonil® 200: 29960.00.00
Timonil® 400: 32012.00.00
Timonil® Saft: 6004096.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

Timonil® 200: 24.07.1995
Timonil® 400: 05.05.1994
Timonil® Saft: 15.04.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

Timonil® 200: 02.09.2003
Timonil® 400: 26.09.2007
Timonil® Saft: 01.09.2004

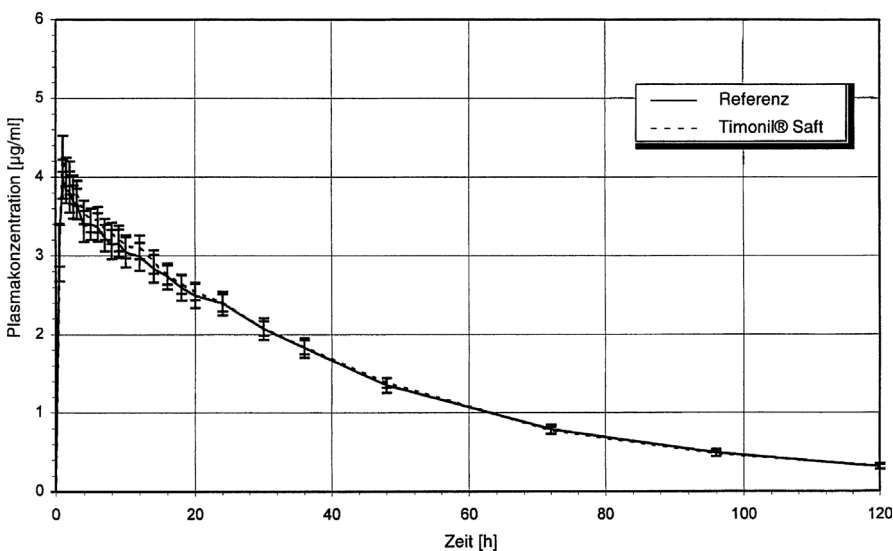
10. STAND DER INFORMATION

04.2013

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Abbildung 3



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin