

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Timonil retard 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Timonil retard 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Timonil retard 600 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Timonil retard 150 mg: Jedna tableta obsahuje carbamazepinum 150 mg.
Timonil retard 300 mg: Jedna tableta obsahuje carbamazepinum 300 mg.
Timonil retard 600 mg: Jedna tableta obsahuje carbamazepinum 600 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Timonil retard 150 mg: bílé kulaté ploché tablety s dělicím křížem na jedné straně, na druhé straně vyraženo „T 150“

Timonil retard 300 mg: bílé kulaté ploché tablety s dělicím křížem na jedné straně, na druhé straně vyraženo „T“

Timonil retard 600 mg: bílé podlouhlé tablety, na jedné straně půlicí rýha, na druhé straně vyraženo „T“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie:

- simplexní parciální záchvaty (fokální záchvaty)
- komplexní parciální záchvaty (psychomotorické záchvaty)
- tonicko-klonické záchvaty (grand mal), zvláště fokální geneze (spánkový grand mal, difúzní grand mal)
- smíšené epileptické formy

Neuralgie trigeminu

Genuinní neuralgie

Bolesti při diabetické neuropatii

Neepileptické záchvaty u roztroušené sklerózy jako např. neuralgie trigeminu, tonické záchvaty, paroxysmální dysartrie a ataxie, paroxysmální parestézie a záchvaty bolestí.

Prevence záchvatů u alkoholového abstinčního syndromu

Upozornění: Při použití jako profylaktika záchvatů u alkoholového abstinčního syndromu lze karbamazepin podávat jen při současné hospitalizaci pacienta.

K profylaxi a léčbě manicko-depresivních fází, pokud lithioterapie selhává, resp. pokud se u pacientů při léčbě lithiem fáze rychle střídají anebo pokud je léčba lithiem nebo neuroleptiky z nejruznějších příčin kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba karbamazepinem se nasazuje postupně - od počátečních nízkých dávek, podle druhu a závažnosti klinického obrazu a podle individuálního přístupu dávku postupně zvyšovat až k dosažení optimálně účinné udržovací dávky. Obvyklý rozptyl denní dávky se pohybuje mezi 300 až 1200 mg. Zpravidla by se neměla překročit celková denní dávka 1600 mg, protože při vyšším dávkování se zmnožuje výskyt nežádoucích účinků. Je vhodné nastavit terapeutickou dávku za kontroly hladiny plazmatické koncentrace, zvláště při kombinované terapii. Terapeutická plazmatická hladina se podle klinických zkušeností pohybuje mezi 4 - 12 µg/ml (viz bod 4.4). Výjimečně je nutná dávka výrazně vyšší, než doporučená počáteční a udržovací, např. při urychleném odbourávání karbamazepinu v důsledku enzymatické indukce anebo při interakci, resp. kombinaci s jinými léky. Denní dávka se obvykle dělí do 2 jednotlivých dávek. V některých případech je však výrazně účinnější rozdělení denní dávky na 4-5 jednotlivých dávek. K tomu účelu se však lépe hodí neretardované formy.

Antikonvulzivní terapie

K léčbě epilepsie se karbamazepin nasazuje především jako monoterapie.

Léčbu má sledovat odborník (neurolog, neuropediatr). Při vysazování medikace je nutno dávku postupně nahrazovat jiným antiepileptikem (viz bod 4.4). Obvyklá počáteční dávka u dospělých je 300 mg/den, od níž se pozvolna stoupá až k udržovací dávce 600 - 1200 mg/den.

U dětí se obvykle podává jako udržovací dávka průměrně 10 - 20 mg/kg tělesné hmotnosti/den a nemá překročit dávku 35 mg/kg/den.

Lze doporučit následující dávkovací schéma:

	Timonil retard - počáteční dávka v jedné dávce	Timonil retard - udržovací dávka v 1-2 jednotlivých dávkách
dospělí:	300 mg	600 - 1200 mg
děti: 6 - 10 let	150 mg	300 - 600 mg
11 - 15 let	150 mg	600 - 900 mg

Neuralgie trigeminu, genuinní neuralgie

Iniciální denní dávka je 150 -300 mg/den, postupně zvyšovaná až k ústupu bolesti - průměrně 300 - 900 mg denně (ve 2 jednotlivých dávkách). V závěru léčby je možné u některých pacientů pokračovat v udržovací terapii 300 - 450 mg denně, rozdělené do 2 jednotlivých dávek. U starších a citlivých pacientů je někdy postačující iniciální denní dávka 150 mg.

Bolestivé stavy u diabetických neuropatií

Průměrná denní dávka bývá 600 mg, výjimečně až 1200 mg/den (rozdělená do 2 jednotlivých dávek).

Neepileptické záchvaty u roztroušené sklerózy

Průměrná denní dávka činí 300 - 900 mg (v 1 - 2 jednotlivých dávkách).

Prevence záchvatů při stacionární léčbě alkoholových abstinčních syndromů

Průměrná denní dávka je 600 mg rozděleně ve 2 jednotlivých dávkách. V těžších případech může být dávka již v prvním dni zvýšena na 1200 mg. Kombinace karbamazepinu se sedativně-hypnotickými léčivy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Ve shodě s klinickými zkušenostmi lze však karbamazepin kombinovat v případě potřeby s jinými farmaky používanými při léčbě alkoholového abstinčního syndromu. Důležité jsou pravidelné kontroly plazmatické hladiny karbamazepinu. Vzhledem k centrálním a vegetativním nežádoucím účinkům je v průběhu léčby nezbytné soustavné klinické sledování (viz upozornění, bod 4.4 a 4.8.).

Profylaxe a léčba manio-depresivních fází

Iniciální dávka je 300 mg karbamazepinu (obvykle 2 x 150 mg denně), která zpravidla bývá dostačující. V případě nutnosti lze dávku zvýšit až na 2x denně 300 - 450 mg.

Zvláštní populace

Upozornění: U pacientů s těžšími poruchami kardiovaskulárního systému, chorobami jater nebo ledvin a u starších pacientů se doporučuje nižší dávkování. Při GF nižší než 10 ml/min a u dialyzovaných pacientů podávat cca 75 % obvyklé denní dávky (viz bod 4.4).

Upozornění:

Před zahájením léčby by měli být pacienti čínského (národnost Han) a thajského původu, pokud je to možné, geneticky vyšetřeni na přítomnost HLA-B*1502, neboť přítomnost této alely silně předurčuje riziko závažného, s karbamazepinem spojeného, Stevensova-Johnsonova syndromu (informace o genetických testech a kožních reakcích viz bod 4.4).

Způsob podání a délka léčby

Půlící rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky. Tablety s prodlouženým uvolňováním se podávají po jídle nebo během jídla, nerozkousané s trochou tekutiny, také lze je nechat rozpadnout ve vodě a vzniklou suspenzi okamžitě vypít, bez ovlivnění retardovaného účinku. Délka podávání se řídí podle indikace a individuální terapeutické odpovědi (reakce) pacienta.

V žádném případě nemá pacient přípravek svévolně vysazovat. Antiepileptická terapie je v zásadě dlouhodobá. O nasazení léčby, jejím trvání a vysazení vždy rozhoduje odborný lékař (neurolog, neuropediatr). Vzhledem k tomuto vymezení se nemá dávka měnit, a to i u pacientů bez záchvatů, není-li k tomu jiný závažný medicínský důvod. Vzhledem k úzké terapeutické šíři již zcela nepatrná změna plazmatické hladiny může vést k recidivě záchvatů anebo naopak k intoxikaci. Všeobecně platí, že o redukci dávek nebo vysazení medikace lze uvažovat nejdříve po 2-3letém období bez záchvatů. Vysazování musí být pozvolné - redukcí dávky po dobu 2 - 3 let. U dětí se může stát, že dávce, stanovené na kg tělesné hmotnosti "odrostou", přičemž se však nesmí zhoršit EEG nález.

Při léčbě neuralgií se osvědčilo po vymizení bolesti pokračovat ještě po dobu několika týdnů v léčbě dostatečnou udržovací dávkou. Opatrným snižováním dávky lze poté ověřit, zda mezitím již došlo ke spontánní remisi. Při recidivě bolesti je nutno pokračovat v původní udržovací dávce. Totéž platí i pro léčbu bolestivých stavů u diabetické polyneuropatie a neepileptických záchvatů u roztroušené sklerózy. Při profylaxi záchvatů u alkoholového abstinčního syndromu lze léčbu karbamazepinem při postupném snižování dávky po 7-10 dnech ukončit. Profylaxe manio-depresivních fází je dlouhodobá.

4.3 Kontraindikace

Karbamazepin se nesmí podávat:

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- při poruchách funkce kostní dřeně (i v anamnéze)
- při závažnějších změnách hladiny plazmatického železa
- při A-V bloku
- při přecitlivělosti na léky s podobnou strukturou (např. tricyklická antidepresiva jako je amitriptylin, desipramin, nortriptylin)
- při jaterní porfyrii, také v anamnéze (např. akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda)

Karbamazepin nelze podávat současně, nebo po dobu nejméně 14 dní od ukončení léčby inhibitory MAO. Nesmí se dále podávat u pacientů se záchvaty absencí a s myoklony, protože může sám tyto záchvaty vyvolávat, nebo již existující potencovat.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jen s velkou opatrností, při zvážení všech možných rizik a za dodržení nezbytných opatření lze karbamazepin podávat:

- při dřívějších nebo stávajících hematologických onemocněních (hemofilie), při hematologických reakcích na jiné léčivé přípravky v anamnéze
- při těžkých poruchách funkce jater, ledvin a srdečních chorobách, také v anamnéze (viz bod 4.8)
- při poruchách sodíkového metabolismu
- při myotonické dystrofii, protože se u této skupiny pacientů často vyskytují anomálie srdečního vedení
- při podávání stiripentolu (používá se k léčbě těžké dětské myoklonické epilepsie (SMEI))

Záchvaty

Karbamazepin by neměl být používán u pacientů se smíšenými záchvaty zahrnujícími generalizované nebo atypické absence, protože může vyvolat generalizované křeče u těchto pacientů.

V případě exacerbace záchvatů by mělo být podávání karbamazepinu ukončeno.

Hypersenzitivita a zkřížená hypersenzitivita

V souvislosti s přípravkem Timonil retard byly hlášeny hypersenzitivní reakce třídy I (okamžité) včetně vyrážky, svědění, urtikárie, angioedému a hlášení anafylaxe. Pokud se u pacienta po léčbě přípravkem Timonil retard rozvinou tyto reakce, je nutné přípravek vysadit a zahájit alternativní léčbu.

Karbamazepin může spustit hypersenzitivní reakce včetně vyrážky po léku s eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS), opožděné, multiorgánové hypersenzitivní reakce s horečkou, kožní vyrážkou vaskulitidou, otokem lymfatických uzlin, artralgií, leukopenií, eosinofilií, hepatomegalii a splenomegalii, pozměněnými hodnotami testů funkcí jater a syndromem mizejících žlučovýchodů (destrukce a mizení intrahepatálních žlučovýchodů), které se mohou vyskytovat v různých kombinacích. Mohou být postiženy i ostatní orgány (např. plíce, ledviny, pankreas, srdeční sval, tlusté střevo) (viz bod 4.8).

Bylo zjištěno, že přítomnost HLA-A*3101 alely je spojována s výskytem syndromu přecitlivělosti, včetně makulopapulózní vyrážky.

U pacientů s anamnézou přecitlivělosti na oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital nebo lamotrigin by měl být Timonil retard podáván pouze po pečlivém zhodnocení možných rizik a předpokládaných přínosů, protože mají zvýšené riziko vzniku přecitlivělosti i na karbamazepin. Je zapotřebí informovat pacienty, u nichž se objevily hypersenzitivní reakce na karbamazepin, že 25 až 30 % z nich může trpět hypersenzitivními reakcemi na oxkarbazepin. Zkřížená hypersenzitivita se může vyskytnout také mezi karbamazepinem a aromatickými antiepileptiky (např. fenytoinem, primidonem a fenobarbitalem). Riziko reakcí zkřížené přecitlivělosti mezi karbamazepinem a fenobarbitalem nebo fenytoinem je asi 75 %.

Pokud se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivních reakcí, je nutné léčbu karbamazepinem okamžitě přerušit (viz rovněž bod 4.8 a následující informace v "Okamžité vysazení").

Pediatrická populace

U dětí mladších 6 let lze karbamazepin podávat jen po důkladném zvážení nezbytnosti a všech rizik léčby.

Hematologické poruchy

Je známo, že se s karbamazepinem spojuje agranulocytóza a aplastická anémie. Ovšem díky jejich nízké frekvenci výskytu lze riziko jen obtížně vyhodnotit. Pravděpodobnost výskytu agranulocytózy je 4,7 případů/milion/rok a aplastické anémie je to 2,0 případů/milion/rok u neléčené populace.

Při použití karbamazepinu velmi často dochází k dočasnému nebo trvalému snížení počtu krevních destiček nebo bílých krvinek. Ve většině případů je to pouze dočasné a nejde nezbytně o prognózu začínající agranulocytózy nebo aplastické anémie. Doporučuje se vyšetřit krevní obraz (včetně trombocytů, retikulocytů a sérového železa) před zahájením léčby karbamazepinem a pak v týdenních intervalech během prvního měsíce léčby a následně v měsíčních intervalech. Po dokončení 6 měsíců léčby jsou adekvátní 2 až 4 kontroly za rok.

Pacienti by si měli být vědomi časných známek potenciálních hematologických poruch a příznaků dermatologických a hepatických reakcí. Pokud se vyskytne pyrexie, orofaryngeální bolest, alergická dermatitida, například vyrážky s lymfadenopatií, onemocnění podobné chřipce, vředy v ústech, tendence k tvorbě hematomu, petechie a/nebo purpura během léčby karbamazepinem, pacienta je nutné poučit, aby se ihned obrátil na svého lékaře a nechal si vyšetřit krevní obraz. Vyskytnou-li se určité změny krevního obrazu (zvláště u leukopenie a trombocytopenie) může být nezbytné karbamazepin vysadit. Možnost leukopenie je nutné zvážit a vyloučit v případě výskytu následujících příznaků: alergická reakce, pyrexie, orofaryngeální bolest nebo kožní krvácení.

Jaterní funkce

Doporučuje se provést testy funkce jater před zahájením léčby karbamazepinem a pak v týdenních intervalech během prvního měsíce léčby a následně v měsíčních intervalech. Po dokončení 6 měsíců léčby jsou adekvátní 2 až 4 kontroly za rok. Zvláště to platí u pacientů se známou poruchou funkce jater a u starších pacientů.

Pacienty je nutné poučit, aby se obrátili přímo na svého lékaře, pokud se objeví příznaky hepatitidy, jako jsou únava, snížená chuť k jídlu, nevolnost, žlutá barva kůže nebo hepatomegalie.

Pokud se porucha jater zhorší nebo se objeví aktivní jaterní porucha, léčbu karbamazepinem je nutné okamžitě ukončit.

Renální funkce

Při léčbě karbamazepinem se doporučují základní a další pravidelná kompletní vyšetření moče a stanovení dusíku močoviny v krvi.

Hyponatrémie

Při užívání karbamazepinu je znám výskyt hyponatrémie. U pacientů s již existujícím onemocněním ledvin spojeným s nízkou hladinou sodíku nebo u pacientů léčených současně léky snižujícími hladinu sodíku (např. diuretika, léky spojené s nedostatečnou sekrecí ADH) je nutno před zahájením léčby karbamazepinem stanovit hladinu sodíku v séru. Následně je třeba hladiny sodíku v séru stanovit přibližně po dvou týdnech a poté v průběhu prvních tří měsíců léčby v měsíčních intervalech nebo podle klinické potřeby. Uvedené rizikové faktory se týkají zejména starších pacientů. Pokud se vyskytne hyponatrémie a pokud je to klinicky indikováno, důležitým protichůdným opatřením je omezení příjmu vody.

Hypotyreóza

Karbamazepin může enzymovou indukcí snížit sérové koncentrace hormonů štítné žlázy, což vyžaduje zvýšení dávky substituční terapie hormony štítné žlázy u pacientů s hypotyreózou. Z tohoto důvodu se doporučuje sledování funkce štítné žlázy pro úpravu dávky substituční terapie hormony štítné žlázy (viz bod 4.5).

Anticholinergní účinky

Karbamazepin vykazuje mírnou anticholinergní aktivitu. Pacienti s glaukomem a retencí moči proto mají být v průběhu léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Alkoholový abstinenční syndrom

Upozornění: Při použití v indikaci „*Prevence záchvatů u alkoholového abstinenčního syndromu*“ lze karbamazepin podávat jen při současné hospitalizaci pacienta.

Je nutno dále upozornit na to, že při léčbě alkoholového abstinenčního syndromu karbamazepinem mohou být nežádoucí účinky medikace podobné abstinenčním příznakům anebo mohou být s nimi zaměněny.

Převedení pacientů na jinou léčbu

Náhlé vysazení léčby karbamazepinem může vést ke křečím. Karbamazepin je proto zapotřebí postupně vysazovat po dobu 6 měsíců.

Pokud bude zapotřebí převést pacienty s epilepsií z karbamazepinu na jinou formu léčby, přechod na léčbu jiným antiepileptikem nesmí být prudký, ale postupný. Při nutnosti náhlého vysazení přípravku (při zhoršení KO, alergických reakcích, zhoršení jaterních funkcí apod.) se přípravek vysazuje pod clonou vhodného antiepileptika.

Kožní nežádoucí účinky

Byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po použití přípravku Timonil retard.

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby. Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba přípravkem Timonil retard má být přerušena.

Nejlepší výsledky při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití přípravku Timonil retard, přípravek Timonil retard nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen.

Frekvence výskytu závažných a někdy fatálních kožních reakcí, včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), se v zemích s převahou kavkazského etnika odhaduje na 1 – 6 z 10 000 nových uživatelů, zatímco v některých asijských zemích se odhaduje asi 10krát vyšší riziko.

Je stále více důkazů o roli různých HLA alel v predispozici pacientů k imunitně zprostředkovaným nežádoucím účinkům (viz bod 4.2).

*Alela HLA-B*1502 – čínská (národnost Han), thajská a ostatní asijské populace*

Bylo prokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) či thajského původu léčených karbamazepinem je silně spojená s rizikem výskytu závažných kožních nežádoucích účinků známých pod pojmem Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS). Prevalence alely HLA-B*1502 je v čínské (národnost Han) či thajské populaci okolo 10 %. Pokud je to možné, mají být tyto jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem (viz bod 4.2). Jestliže je test pozitivní, neměla by být léčba karbamazepinem započata, pokud je jiná terapeutická možnost. Pacienti, u kterých je test na přítomnost HLA-B*1502 negativní, mají malé riziko SJS, ačkoliv se ve vzácných případech může objevit.

Existují údaje, které naznačují zvýšení rizika výskytu závažných nežádoucích účinků zahrnujících Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) spojených s užíváním karbamazepinu v jiných asijských populacích. Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (např. nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Prevalence alely HLA-B*1502 je zanedbatelná např. v evropské, africké, hispánské populaci a také u Japonců a Korejců (< 1%).

*Alela HLA-A*3101 – evropská a japonská populace*

Existují údaje, které naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), léky vyvolané vyrážky s eozinofilií (DRESS), nebo méně závažné akutní generalizované exantematozní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky (viz bod 4.8) u Evropanů a Japonců.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvyšovat riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5 % v běžné populaci na 26 % u pacientů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad rizikem.

Další kožní reakce

Mírné kožní reakce, např. izolovaný makulózní anebo makulopapulózní exantém, jsou většinou přechodné a bez nebezpečí. Obvykle zmizí v průběhu několika dnů nebo týdnů buď při pokračování léčby anebo při snížení dávky. Protože může být obtížné odlišit časné

příznaky závažnějších kožních reakcí od prvních projevů mírných a přechodných reakcí, pacient má být pod pečlivým dohledem. Léčba karbamazepinem musí být ihned ukončena, pokud se reakce zhorší během dalšího užívání.

Přítomnost HLA-A*3101 alely a užívání karbamazepinu bylo dáno do souvislosti s méně závažnými kožními nežádoucími účinky, jako je antikonvulzivní syndrom přecitlivělosti nebo nezávažná kožní vyrážka (makulopapulózní erupce). Nicméně nebylo zjištěno, že přítomnost HLA-B*1502 alely předpovídá riziko těchto výše uvedených kožních nežádoucích účinků.

Sebevražedné představy a chování

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u karbamazepinu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

Ženy ve fertilním věku

Karbamazepin může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko závažných kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu (viz bod 4.6). Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky.

Ženy ve fertilním věku musí být informovány v plném rozsahu o možných rizicích pro plod, pokud užívají karbamazepin v těhotenství. Před zahájením léčby karbamazepinem u ženy ve fertilním věku se musí zvážit provedení těhotenského testu.

Ženy ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti poradit se s lékařem v případě plánování těhotenství, aby se před početím a před vysazením antikoncepce zvážilo převedení na alternativní léčbu (viz bod 4.6)

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že užívají karbamazepin a otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

Hormonální kontraceptiva

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

U pacientek léčených karbamazepinem, které současně užívaly hormonální antikoncepci, bylo hlášeno krvácení z průniku.

Fotosenzitivní reakce

Vzhledem k možnému výskytu fotosenzitivních reakcí se pacienti mají chránit před silným slunečním zářením během léčby karbamazepinem.

Monitorování hladin v plazmě

I když jsou vztahy mezi dávkováním a plazmatickými hladinami karbamazepinu a klinickou účinností anebo snášenlivostí dosti nejasné, může být monitorování jeho plazmatické hladiny v následujících situacích užitečné: patrný vzestup četnosti záchvatů, ověření pacientovy reaktivity na lék; v průběhu těhotenství; při léčbě dětí a dospívajících; při podezření na poruchy

vstřebávání; při podezření na toxicitu, pokud pacient užívá více než jeden přípravek (viz bod 4.5).

Upozornění k laboratorním vyšetřením:

1. Při horečnatých stavech, infekcích, kožních vyrážkách, všeobecném pocitu slabosti, zánětech hrdla, ulceracích ústní sliznice, náhlém výskytu kožních hemoragií, vzestupu transamináz, poklesu leukocytů pod 3 000/ μ l, resp. granulocytů pod 1 500/ μ l, poklesu trombocytů pod 125 000/ μ l, poklesu retikulocytů pod 0,3 % t.j. 20 000/ μ l, a vzestupu železa v séru nad 150 μ g/dl jsou na místě laboratorní kontroly v krátkých intervalech (1x týdně).
2. Při petechiích nebo purpuře, poklesu erytrocytů pod 4 mil./ μ l, poklesu hematokritu pod 0,32, poklesu hemoglobinu pod 11 g/dl, poklesu leukocytů pod 2 000/ μ l, resp. granulocytů pod 1 000/ μ l, resp. trombocytů pod 80 000/ μ l nebo při symptomatických abnormalitách v krevním obraze je nutné vysazení karbamazepinu.

Pády

Léčba přípravkem Timonil retard může být spojena s ataxií, hypotenzí, nebo somnolencí (viz bod 4.8), což může vést k pádům a následně ke zraněním, obzvláště u starších a oslabených pacientů. Proto je třeba pacienty upozornit, aby postupovali opatrně, dokud se dobře neobeznámí s potenciálními účinky tohoto léku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčba karbamazepinem může být zahájena nejdříve za dva týdny po ukončení terapie inhibitory MAO (viz bod 4.3).

Cytochrom P4503A4 (CYP3A4) je hlavním enzymem katalyzujícím tvorbu aktivního metabolitu karbamazepin-10,11 epoxidu. Současné podání inhibitorů CYP3A4 může mít za následek zvýšení plazmatické koncentrace karbamazepinu a tím i výskyt nežádoucích účinků. Současné podání induktorů CYP3A4 může zvýšit rychlost metabolismu karbamazepinu, což má za následek snížení jeho hladiny v plazmě a tím i snížení terapeutického účinku.

Obdobně vysazení CYP3A4 induktorů může snížit rychlost metabolismu karbamazepinu, což může vést ke zvýšení hladiny karbamazepinu v plazmě.

Karbamazepin je silný induktor CYP3A4 a dalších jaterních enzymů fáze I a fáze II jakož i transportního proteinu P-glykoproteinu, a proto může snižovat plazmatické koncentrace současně podávaných přípravků, které se metabolizují prostřednictvím CYP3A4 nebo jsou substráty P-glykoproteinu. Indukující účinek karbamazepinu může přetrvávat asi 2 týdny po vysazení léčby.

Za enzym zodpovědný za formování 10,11-transdiolového derivátu z karbamazepin-10,11-epoxidu byla označena lidská mikrozomální epoxid-hydroláza. Současné podávání inhibitorů mikrozomální epoxid-hydrolázy může zvýšit plazmatickou koncentraci karbamazepin-10,11-epoxidu.

Ovlivnění plazmatické koncentrace jiných léků karbamazepinem

Karbamazepin může snižovat hladinu látek v plazmě a tím také snižovat nebo dokonce rušit jejich účinek.

Při současném podání karbamazepinu je nutno upravit dávky, případně i klinický postup u následujících léků:

- analgetika: buprenorfin, fentanyl, methadon, paracetamol, fenazon, tramadol
- antibiotika: tetracykliny, např. doxycyklin
- antikoagulancia, jako je warfarin, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban a edoxaban)
- antidepresiva: bupropion, citalopram, mianserin, mirtazapin, nefazodon, sertralin, trazodon (může však dojít k zesílení antidepresivního účinku trazodonu), tricyklická antidepresiva (např. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin)
- antiemetika: aprepitant, ondansetron
- jiná antiepileptika: klonazepam, etosuximid, felbamát, primidon, valproová kyselina, lamotrigin, eslikarbazepin, oxkarbazepin, fenytoin, tiagabin, topiramat, zonisamid. Aby se předešlo intoxikaci fenytoinem a subterapeutickým dávkám karbamazepinu, doporučuje se, aby byly plazmatické koncentrace fenytoinu upraveny na 13 mikrogramů/ml před zahájením adjunktivní léčby karbamazepinem.
- antimykotika: kaspofungin, azolové deriváty: např. vorikonazol, itraconazol, je možné, že pacienti nebudou reagovat na antimykotika. U pacientů s vorikonazolem nebo itraconazolem je třeba doporučit alternativní antikonvulsiva.
- antihistaminika: fexofenadin
- anthelmintika: albendazol, prazikvantel
- antivirotika: inhibitory proteázy pro léčbu HIV (např. indinavir, ritonavir, sachinavir) a antivirotika k léčbě hepatitidy C (ledipasvir, sofosbuvir).
- antineoplastika: imatinib, cyclofosamid, lapatinib, temsirolimus
- benzodiazepiny: klobazam, alprazolam, midazolam - je možné, že pacienti nebudou reagovat na midazolam
- bronchodilatancia a antiastmatika: theofylin
- přípravky na kardiovaskulární systém: blokátory kalciových kanálů (skupiny dihydropyridinu, např. felodipin, nimodipin), digoxin
- inhibitory HMG-CoA reductázy: simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin
- kortikosteroidy: např. prednisolon, dexamethazon
- imunosupresiva: cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus
- typická a atypická neuroleptika: např. bromperidol, haloperidol, aripiprazol, klozapin, olanzapin, paliperidon, kvetiapin, risperidon, ziprasidon, případně také zotepin
- další interakce: estrogeny, deriváty progesteronu, hormonální kontraceptiva, flunarizin, methylfenidat, propranolol, chinidin, tadalafil, toremifen, gestrinon, rifabutin

Při užívání hormonální antikoncepce se může v důsledku oslabení účinku hormonálních kontraceptiv objevit náhlé krvácení mezi obvyklou menstruací. Proto je vhodné zvážit nasazení jiné, nehormonální antikoncepční metody.

Plazmatická koncentrace fenytoinu může být působením karbamazepinu jak snížena, tak i zvýšena, což může ve výjimečných případech vést až ke stavům zmatenosti, případně ke kómatu.

Karbamazepin může snížit hladiny bupropionu v plazmě a zvýšit hladinu jeho metabolitu hydroxybupropionu a tím zmenšit klinickou účinnost a bezpečnost bupropionu.

Snížení plazmatické koncentrace karbamazepinu

Plazmatická koncentrace karbamazepinu může být snížena při podání následujících látek:

- antiepileptika: klonazepam, metsuximid, fenobarbital, fensuximid, fenytoin, fosfenytoin, primidon, progabid, valproová kyselina, valpromid, oxkarbazepin. Aby se předešlo intoxikaci fenytoinem a subterapeutickým dávkám karbamazepinu, doporučuje se, aby byly plazmatické koncentrace fenytoinu upraveny na 13 mikrogramů/ml před zahájením adjunktivní léčby karbamazepinem.
- antituberkulotika: rifampicin
- bronchodilatancia a antiastmatika: aminofylin, teofylin
- cytostatika: cisplatina, doxorubicin
- dermatologika: isotretinoin
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Souběžné podávání felbamátu může snížit hladinu karbamazepinu v plazmě a zvýšit hladinu karbamazepinu-10,11-epoxidu, současně s tím může koncentrace felbamátu poklesnout.

Vzhledem k tomuto proměnlivému ovlivnění se doporučuje – zejména při současném podání více antiepileptik - sledovat plazmatickou hladinu karbamazepinu a jeho dávkování přiměřeně upravit, jakož i dávkování ostatních současně podávaných antiepileptik.

Snížené plazmatické hladiny karbamazepinu mohou způsobit zhoršení základního onemocnění, např. opakování epileptických záchvatů nebo křečí v rámci roztroušené sklerózy nebo pocit bolesti v oblasti obličeje, úst nebo krku.

Zvýšení plazmatické koncentrace karbamazepinu

Plazmatickou hladinu karbamazepinu mohou zvyšovat následující látky:

- analgetika: ibuprofen, dextropropoxyfen/propoxyfen – kombinace s dextropropoxyfenem může vést k rozvoji toxicity karbamazepinu
- androgeny: danazol
- antibiotika: ciprofloxacin, makrolidová antibiotika (jako např. klarithromycin, erythromycin, josamycin, troleandomycin)
- antidepresiva: desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, trazodon, viloxazin
- antiepileptika: stiripentol, vigabatrin
- antimykotika: azolové deriváty (např. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). U pacientů s vorikonazolem nebo itraconazolem je třeba doporučit alternativní antikonvulsiva.
- antihistaminika: terfenadin
- isoniazid
- antivirotika: inhibitory proteázy pro léčbu HIV (např. ritonavir)
- antagonisté kalcia (např. verapamil, diltiazem), acetazolamid
- antipsychotika: loxapin, olanzapin
- myorelaxancia: oxybutynin, dantrolen
- přípravky na léčbu GIT: omeprazol, cimetidin
- tiklopidin
- další interakce: grapefruitová šťáva, nikotinamid (ve vysokých dávkách)

Zvýšená plazmatická hladina karbamazepinu se může projevit příznaky, uvedenými pod nežádoucími účinky, jako např. závratěmi, únavou, nejistotou při chůzi, diplopií. Proto je nutno

při výskytu podobných příznaků zkontrolovat plazmatickou koncentraci karbamazepinu a dávku v případě nutnosti snížit.

Látky, které mohou zvýšit plazmatické hladiny aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu

Jelikož zvýšené hladiny karbamazepin-10,11-epoxidu v plazmě mohou vyvolat nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost, ataxii, diplopii), dávkování přípravku Timonil retard je třeba odpovídajícím způsobem upravit a/nebo sledovat plazmatické hladiny při souběžném užívání s těmito látkami:

progabid, kyselina valproová, valnoktamid, valpromid, primidon, loxapin, oxkarbazepin, kvetiapin, brivaracetam.

Jiné interakce

Současné podání karbamazepinu a neuroleptik (např. haloperidol nebo thioridazin) nebo metoklopramidu může podporovat výskyt neurologických nežádoucích účinků. U pacientů léčených neuroleptiky je nutno upozornit, že karbamazepin může snižovat plazmatickou hladinu těchto léků a tak způsobit i zhoršení klinického obrazu nemoci. Je proto nutno přiměřeně upravit dávku současně podávaného neuroleptika (je-li jeho podávání nezbytné).

Dále je nutno upozornit na to, že současné podávání lithia a karbamazepinu může zvyšovat neurotoxické působení obou látek. Proto je nutné zvláště pečlivé sledování plazmatické hladiny obou přípravků. Plazmatická koncentrace karbamazepinu nesmí překročit 8 mg/l a koncentrace lithia se musí udržovat v nižším terapeutickém rozsahu (0,4 až 0,8 mmol/l). Je nutno sledovat zejména následující známky možných neurotoxických příznaků: nejistá chůze, ataxie, horizontální nystagmus, zvýšená svalová dráždivost a svalové fascikulace.

Literatura uvádí, že dodatečné podávání karbamazepinu u pacientů již užívajících neuroleptika zvyšuje riziko nástupu neuroleptického maligního syndromu nebo Stevensova-Johnsonova syndromu.

Při současném podání karbamazepinu se může zhoršit poškození jater isoniazidem. Kombinované podání karbamazepinu a některých diuretik (hydrochlorothiazid, furosemid) může vést k hyponatrémii.

Účinnost myorelaxancií (např. pankuronium) může být při podávání karbamazepinu nižší a může též dojít k rychlejšímu odeznění neuromuskulární blokády. Pacienti léčení myorelaxancií mají být na tuto možnost upozorněni a dávka těchto léků případně zvýšena.

Při současném podání isotretinoinu a karbamazepinu je nutno sledovat plazmatickou hladinu karbamazepinu.

Souběžné podávání karbamazepinu a paracetamolu může snížit biologickou dostupnost paracetamolu. Dlouhodobé používání karbamazepinu a paracetamolu může vést k hepatotoxicitě.

Karbamazepin zřejmě zvyšuje eliminaci hormonů štítné žlázy a potřeba těchto hormonů se u pacientů s hypotyreózou zvyšuje. Proto je nutno u pacientů se substituční thyreoidální terapií při zahájení a při ukončení terapie karbamazepinem stanovit hladiny thyreoidálních hormonů a přiměřeně tomu upravit dávky substitučních přípravků. Zejména souběžná léčba karbamazepinem a jinými antikonvulzivními léky (např. fenobarbital) může změnit funkci štítné žlázy.

Současné podání antidepresiv typu inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (jako např. fluoxetin) může vést až k toxickému serotoninovému syndromu.

Doporučuje se nepoužívat karbamazepin v kombinaci s nefazodonem (antidepresivum) protože karbamazepin způsobuje výraznější redukci plazmatické koncentrace nefazodonu nebo dokonce i úplnou ztrátu aktivity. Navíc během souběžného podávání nefazodonu a

karbamazepinu vzroste plazmatická koncentrace karbamazepinu a koncentrace jeho aktivního metabolitu, karbamazepin-10,11-epoxidu, se sníží.

Souběžné podávání karbamazepinu a antiarytmik, cyklických antidepresiv nebo erytromycinu zvyšuje riziko poruchy vedení signálů.

Současné používání s levetiracetamem může toxicitu karbamazepinu zvýšit.

V porovnání s kombinací eslikarbazepin-acetátu a dalších antiepileptik byla častěji hlášena diplopie, abnormální koordinace a závratě v případě, že se karbamazepin a eslikarbazepin-acetát podávají současně. Současné užívání s karbamazepinem může toxicitu eslikarbazepin-acetátu zvýšit.

Souběžné podávání karbamazepinu a oxkarbazepinu vedlo ke snížení hladin karbamazepinu v plazmě až o 22 % při současném zvýšení karbamazepin epoxidu o 30 %.

Podobně jako jiné psychoaktivní látky může karbamazepin snižovat toleranci pacienta vůči alkoholu. Proto pacienti nemají požívat alkohol během léčby.

Souběžné podávání karbamazepinu s přímo působícími perorálními antikoagulancii (rivaroxabanem, dabigatranem, apixabanem a edoxabanem) může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím přímo působících perorálních antikoagulancií, což nese riziko trombózy. Pokud je tedy nutné souběžné podávání, doporučuje se přísné sledování známek a příznaků trombózy.

Interference se sérologickými testy

Kvůli interferenci při analýze HPLC může karbamazepin způsobit falešně pozitivní koncentrace perfenazinu. Karbamazepin a jeho 10,11-epoxidový metabolit může způsobit falešně pozitivní koncentrace tricyklických antidepresiv při fluorescenční polarizační imunoanalýze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Karbamazepin se nemá používat během těhotenství pro psychiatrické indikace a neuropatickou bolest.

Riziko související s antiepileptiky obecně

U potomků matek epileptiček užívajících v těhotenství jakoukoli antiepileptickou léčbu bylo prokázáno zvýšení rizika vzniku vývojových vad, včetně malformací. Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky musí být poskytnuta odborná lékařská doporučení týkající se potenciálních rizik pro plod způsobených jak epileptickými záchvaty, tak léčbou antiepileptiky, a to zejména ženám plánujícím těhotenství a těhotným ženám.

Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby antiepileptiky (AED), protože to by mohlo vést k epileptickým záchvatům, které by mohly mít závažné následky pro ženu i nenarozené dítě.

Při léčbě epilepsie v těhotenství se upřednostňuje monoterapie, kdykoli to je možné, protože léčba několika AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na společně podávaných AED.

Rizika související s karbamazepinem

Přípravek Timonil retard prochází u člověka placentou. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu. U člověka je expozice karbamazepinu v těhotenství spojena s 2- až 3krát vyšší frekvencí závažných malformací než u běžné populace, kde je frekvence 2–3 %. U potomků žen, které užívaly karbamazepin v těhotenství, byly hlášeny malformace, jako jsou defekty neurální trubice (spina bifida), kraniofaciální defekty, jako je rozštěp rtu/patra, kardiovaskulární

malformace, hypospadie, hypoplazie prstů a další anomálie týkající se různých tělesných systémů (také známé/popisované jako fetální antikonvulzivní syndrom). Epidemiologické studie naznačují, že riziko vzniku rozštěpu páteře se zvyšuje na 1 %, tj. je přibližně 10krát vyšší, než běžné. S ohledem na tyto malformace se doporučují specializované předporodní kontroly. U dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly karbamazepin samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky (AED), byly hlášeny poruchy vývoje nervového systému. Studie týkající se rizika poruch vývoje nervového systému u dětí vystavených karbamazepinu během těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit.

Karbamazepin se může používat v těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu o rizicích spojených s užíváním karbamazepinu v těhotenství a dostatečně jim porozumět.

Důkazy naznačují, že riziko malformací může být u karbamazepinu závislé na dávce. Pokud po důkladném posouzení rizik a přínosů není vhodná žádná alternativní možnost léčby a léčba karbamazepinem pokračuje, má být použita monoterapie a nejnižší účinná dávka karbamazepinu a doporučuje se monitorovat plazmatické hladiny. Riziko malformací při polyterapii se mění v závislosti na používaných přípravcích a může být vyšší zvláště při polyterapii s valproátem. Plazmatickou koncentraci lze udržovat na dolní úrovni terapeutického rozmezí 4 až 12 mikrogramů/ml za předpokladu, že kontrola záchvatů je zachována

Pokud žena plánuje otěhotnět, musí se vyvinout veškeré úsilí k převedení na vhodnou alternativní léčbu před početím a před vysazením antikoncepce. Pokud žena během užívání karbamazepinu otěhotní, musí být odeslána ke specialistovi, který přehodnotí léčbu karbamazepinem a zváží alternativní možnosti léčby.

Monitorování a prevence

Je známo, že v průběhu těhotenství dochází k nedostatku kyseliny listové. U některých antiepileptik, jako je karbamazepin, bylo hlášeno snížení hladiny folátu v séru. Tento nedostatek může přispívat ke zvýšení incidence vrozených vad u potomků léčených epileptikem. Před a v průběhu těhotenství se doporučuje doplňovat kyselinu listovou.

U novorozence

Za účelem prevence poruch krvácivosti u potomků se také doporučuje podávat matce v posledních týdnech těhotenství a poté i novorozencům vitamin K1.

V několika případech se u novorozence objevily křeče a/nebo dechový útlum spojené s užíváním karbamazepinu a jiných antiepileptik matkou. Po užívání karbamazepinu matkou bylo také hlášeno několik případů zvracení, průjmu a/nebo sníženého příjmu mléka novorozencem. Tyto reakce mohou být způsobeny neonatálním syndromem z vysazení.

Ženy ve fertilním věku

Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu a dostatečně porozumět riziku možného poškození plodu při užívání karbamazepinu v těhotenství, a o tom, jak je důležité plánovat případné těhotenství. U žen ve fertilním věku se musí před zahájením léčby karbamazepinem zvážit provedení těhotenského testu.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce (viz bod 4.5), a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce. Musí se používat alespoň jedna účinná

metoda antikoncepce (jako je nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce se musí u každého případu posuzovat individuální okolnosti a do diskuse zapojit i pacientku.

Kojení

Karbamazepin a jeho aktivní metabolit prostupují do mateřského mléka (asi 25 až 60 %). Přínos kojení má být zvážen vzhledem k malé možnosti nepříznivého vlivu na dítě (např. snížený přírůstek hmotnosti, nadměrná spavost, alergické kožní reakce).

Pokud se tyto účinky objeví, kojence je zapotřebí odstavit.

Několikrát byla hlášena cholestatická hepatitida u novorozenců vystavených účinkům karbamazepinu prenatálně nebo během kojení. Proto je zapotřebí pečlivě sledovat kojené novorozence, jejichž matky jsou léčeny karbamazepinem s ohledem na výskyt nežádoucích hepatobiliárních účinků.

Fertilita

Velmi vzácně bylo hlášeno narušení mužské plodnosti a/nebo abnormální spermatogeneze společně se sexuální dysfunkcí, např. erektilní dysfunkce nebo snížené libido.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k možnosti výskytu centrálně-nervových nežádoucích účinků, jako závratě, malátnost, únava, ataxie, diplopie, poruchy akomodace a rozmazané vidění na počátku léčby, nebo při vyšších dávkách anebo při současném podávání jiných látek ovlivňujících centrální nervový systém, může Timonil retard ovlivňovat reakční schopnosti - nehledíc na vliv základního onemocnění, pro které je podáván. Schopnost aktivní účasti v dopravě, řízení motorových vozidel, nebo obsluhy strojů, či při jiné rizikové práci a činnosti může být proto zhoršena. To platí ve zvýšené míře zvláště při současném požití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Pozorované nežádoucí účinky byly častější v kombinaci s jinými léky než při monoterapii. Některé nežádoucí účinky, jako jsou poruchy centrální nervové soustavy (závrať, bolest hlavy, ataxie, somnolence, útlum, diplopie), gastrointestinální poruchy (nauzea, zvracení) nebo alergické kožní reakce, jsou často nebo velmi často dávkově dependentní; zvláště to platí na počátku terapie, v případě příliš vysokých počátečních dávek nebo u starších pacientů. Následující nežádoucí účinky se mohou projevit na počátku léčby. Většina z nežádoucích účinků obvykle vymizí spontánně do 8-14 dní, nebo po dočasném snížení dávky. Proto by měla být dávka přípravku zvyšována pozvolna a opatrně. Poruchy nervového systému mohou být známkou relativního předávkování nebo velkých výchylek plazmatických koncentrací. V těchto případech se doporučuje zkontrolovat plazmatickou koncentraci.

Upozornění

Při výskytu horečky, bolesti v krku, alergických kožních reakcí, jako vyrážky se zvětšením uzlin a/nebo s příznaky chřipkového onemocnění v průběhu léčby karbamazepinem musí být pacient ihned vyšetřen lékařem a vyšetřen krevní obraz.

Při těžších alergických reakcích nebo při výskytu leukocytopenie (nejčastěji neutropenie), či trombocytopenie, zvláště při společném výskytu těchto změn s alergickými reakcemi a febriliemi, je nutno karbamazepin vysadit.

Je nutné dále upozornit pacienta, aby při případném výskytu příznaků hepatitidy, tj. např. malátnosti, nechutenství, nauzey, ikteru a zvětšení jater, bez odkladu navštívil lékaře.

Nežádoucí účinky uvedené níže, pozorované během léčby karbamazepinem, jsou uvedené podle následující klasifikace frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Není známo Reaktivace infekce lidským herpesvirem 6.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Leukopenie. Podle zveřejněných dat benigní leukopenie, která se vyskytuje nejčastěji, ustoupila přibližně v 10 % případů a ve 2 % perzistovala.

Časté: Trombocytopenie, eozinofilie

Vzácné: Leukocytóza, snížení obsahu kyseliny listové v krvi, lymfadenopatie se zvětšením sleziny.

Velmi vzácné: Aplazie červených krvinek, agranulocytóza, pancytopenie, anemie, megaloblastická anemie, aplastická anemie, retikulocytóza a případně hemolytická anemie, akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata, porphyria cutanea tarda.

Není známo: Útlum kostní dřeně.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Zpožděná víceorgánová hypersenzitivní porucha s horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, infekčními záněty malých cév, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopénií, eosinofilií, hepatosplenomegálií, abnormálními funkčními testy jater a syndrom mizejících žlučovodů (progresivní cholestatická hepatopatie s destrukcí a ztrátou intrahepatálního žlučovodu). Tyto projevy se mohou vyskytnout v nejrůznějších kombinacích a mohou postihnout i jiné orgány, jako plíce, ledviny, pankreas, myokard a střevo.

Velmi vzácné: Akutní celkové alergické reakce, anafylaktická reakce, angioneurotický edém, aseptická meningitida s myoklonem a eosinofilií.

Není známo: Zkřížené alergické reakce s jinými antiepileptiky.

Endokrinní poruchy

Méně časté: Otok, retence tekutin, zvýšení hmotnosti, hyponatrémie a snížení osmolarity krve vzhledem k účinku karbamazepinu obdobnému antidiuretickému hormonu (ADH), který vede v řídkých případech k intoxikaci vodou doprovázené letargií, zvracením, bolestí hlavy, zmateností a dalšími neurologickými obtížemi.

Velmi vzácné: Zvýšení prolaktinu v krvi buď s klinickými příznaky nebo bez nich (jako např. galaktorea, gynekomastie, abnormální funkční test štítné žlázy): snížený L-thyroxin (volný thyroxin, thyroxin, trijodthyronin) a zvýšený krevní thyroïd stimulující hormon, poruchy kostního metabolismu (snížení plazmatické hladiny vápníku a 25-hydroxy-

cholekalCIFerolu v krvi), které vedou k osteomalácii a osteoporóze (viz rovněž "Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně"), zvýšení cholesterolu v krvi, vč. HDL cholesterolu a triglyceridů, zvýšená hladina volného kortizolu.

Není známo: Existují určité známky snížených hladin vitamínu B12 a zvýšených hladin homocysteinu v séru.

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: Snížená chuť k jídlu

Není známo: Hyperamonemie

Psychiatrické poruchy

Časté: Zmatenost a neklid (agitovanost), zvláště u starších pacientů.

Vzácné: Halucinace (vizuální nebo zvukové), deprese, depresivní nálada, mánie, agrese, anorexie.

Velmi vzácné: Aktivace latentní psychózy, prudké výkyvy nálady jako fobické poruchy, mentální porucha (bradypsichismus), netečnost.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Závrať, somnolence a spavost, ataxie, útlum.

Časté: Bolest hlavy, poruchy akomodace (např. rozmazané vidění), diplopie.

Méně časté: Mimovolní pohyby, jako např. třes, asterixis, dystonie, tiky nebo okulomotorické poruchy spojené s nystagmem.

Vzácné: Dyskinetické poruchy, jako orofaciální dyskinézy, poruchy řeči (např. dysartrie, nezřetelná řeč), poruchy pohybů očí, choreoatetózy (např. grimasování, šroubovité pohyby), parestezie, periferní neuropatie, periferní neuritida, polyneuropatie, paréza.

Velmi vzácné: Poruchy chuti, neuroleptický maligní syndrom.

Není známo: Poruchy paměti. Existují určité známky toho, že karbamazepin může vést ke zhoršení příznaků roztroušené sklerózy. Podobně jako u jiných antiepileptik může karbamazepin vést ke zvýšení záchvatů, zvláště by se mohly poprvé vyskytnout absence nebo dále posílit.

Poruchy oka

Velmi vzácné: Zákal oční čočky, konjunktivitida, zvýšení nitroočního tlaku. V souvislosti s dlouhodobou léčbou karbamazepinem byla u dvou pacientů pozorována retinotoxicita. Retinotoxicita byla reverzibilní po vysazení léčby karbamazepinem.

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné: Poruchy sluchu, např. tinitus, hyperacusis, hypoacusis, změny ve vnímání výšky tónů.

Srdeční poruchy

Vzácné: Poruchy srdeční vodivosti, A-V blok se synkopou, hypertenze nebo hypotenze.

Velmi vzácné: Bradykardie, arytmie, selhání oběhu, srdeční selhání, zhoršení existujícího koronárního onemocnění (zvláště u starších pacientů nebo u

pacientů s poruchou oběhových funkcí), tromboflebitida, embolie (např. plicní embolie).

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Plicní hypersenzitivita s febrilními záchvaty, horečkou, dyspnoí, intersticiální pneumonitidou nebo pneumónií (alveolitida) a s plicní fibrózou.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea, zvracení.
Časté: Pocit sucha v ústech, ztráta chuti k jídlu.
Méně časté: Zácpa, průjem, stomatitida, bolest břicha.
Velmi vzácné: Glositida, gingivitida, pankreatitida.
Není známo: Kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Zvýšení gama-GT (v důsledku indukce jaterních enzymů), obvykle není klinicky relevantní.
Časté: Zvýšení alkalické krevní fosfatázy.
Méně časté: Zvýšení hladiny jaterních transamináz.
Vzácné: Žloutenka, různé druhy hepatitid (cholestatické, hepatocelulární, nebo smíšené), syndrom mizejících žlučových cest, život ohrožující akutní hepatitida zvláště během prvních měsíců léčby.
Velmi vzácné: Granulomatozní hepatitida, jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Přibývá důkazů o souvislosti mezi genetickými markery a výskytem kožních nežádoucích účinků jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léky vyvolaná vyrážka s eozinofilií (DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) a makulopapulózní vyrážka. U japonských a evropských pacientů bylo hlášení těchto reakcí spojeno s užíváním karbamazepinu a přítomností alely HLA-A*3101. U pacientů čínského (národnost Han) a thajského původu a u některých dalších asijských populací byla prokázána silná souvislost mezi přítomností alely HLA-B*1502 a Stevensovým-Johnsonovým syndromem a toxickou epidermální nekrolýzou (pro více informací viz bod 4.2 a 4.4).

Velmi časté: Alergické kožní reakce s horečkou i bez ní, jako např. kopřivka (které mohou být těžké).
Méně časté: Exfoliativní dermatitida, erythrodermie, svědění.
Vzácné: Systémový lupus erythematodes, Lyellův syndrom, fotosenzibilita, erythema multiforme a nodosum.
Velmi vzácné: Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)* a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4). Změny kožní pigmentace, purpura, akné, nadměrné pocení, ztráta vlasů. Hirsutismus: příčinný vztah není jasný.
Není známo: Léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), lichenoidní keratóza, onychomadéza.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné:	Svalová slabost, artralgie, myalgie a svalové křeče např. křeče svalstva dolních končetin (reverzibilní po vysazení přípravku).
Není známo:	Zlomeniny.

U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Timonil retard byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým přípravek Timonil retard ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:	Porucha funkce ledvin (např. albuminurie, hematurie, oligurie a zvýšení močoviny v krvi/azotémie).
Velmi vzácné:	Tubulointersticiální nefritida, selhání ledvin nebo jiné močové obtíže (časté močení, dysurie, polakisurie, retence moči).

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné:	Sexuální dysfunkce, snížené libido, erektilní dysfunkce, snížená mužská plodnost a/nebo abnormální spermatogeneze (se sníženým počtem spermií a/nebo motilitou).
---------------	--

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté:	Únava
Časté:	Malátnost

Vyšetření

Velmi vzácné:	Hypogamaglobulinémie
---------------	----------------------

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Není známo:	Pád (spojený s léčbou přípravkem Timonil retard vyvolanou ataxií, závratěmi, somnolencí, hypotenzí, stavem zmatenosti, sedací) (viz bod 4.4).
-------------	---

* v některých asijských zemích výskyt hlášen také jako vzácný, viz též bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při zjištěné intoxikaci je nutno pomýšlet i na možnost kombinované intoxikace, např. při požití více druhů léků v suicidiálním úmyslu. Při intoxikaci karbamazepinem se často setkáváme s velmi vysokými dávkami (4 - 20 g), kdy plazmatická hladina přesahuje 20 µg/ml. V literatuře byly popsány případy letálního zakončení při požití karbamazepinu v suicidiálním úmyslu, nebo při kombinovaném požití s jinými léky, naopak v jiných případech osoby s plazmatickou koncentrací až 38 µg/ml intoxikaci přežily.

Příznaky intoxikace:

Při každém předávkování se mohou ve zvýšené míře projevit příznaky popsané pod nežádoucími účinky, jako jsou závratě, ataxie, pocity omámenosti, stupor, nauzea, zvracení, podrážděnost, neklid, zmatenost, mimovolní pohyby, dysartrie, mydriáza, nystagmus, flush, retence moči, cyanóza, opistotonus, abnormity reflexů (zvýšení nebo snížení). Dále se mohou objevit ještě následující symptomy: tremor, excitace, hypotermie, tonicko-klonické křeče, snížená hladina vědomí, kóma, respirační a kardiovaskulární poruchy, spíše s poklesem krevního tlaku (ale i s jeho vzestupem), tachykardie a A-V blok a srdeční zástava, poruchy vědomí až k zástavě dechu a srdečnímu selhání. Mohou se též objevit EEG dysrytmie a změny na EKG (arytmie, převodní poruchy). V ojedinělých případech mohou být zjišťovány i změny laboratorních parametrů – leukocytóza, leukopenie, neutropenie, glykosurie, ketonurie. Byly hlášeny ojedinělé případy rhabdomyolýzy spojené s toxicitou karbamazepinu.

Léčba intoxikace

Specifické antidotum při akutní intoxikaci karbamazepinem neexistuje. Léčba předávkování je proto symptomatická, tj. hospitalizace, stanovení plazmatických hladin karbamazepinu na potvrzení intoxikace karbamazepinem a upřesnění stupně předávkování, co nejrychlejší eliminace noxy, vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku, dále zabránění resorpce včasným podáním aktivního uhlí nebo laxativa. Opožděný výplach žaludku může vést k opožděné absorpci, což může mít za následek relaps během rekonvalescence.

Za soustavného klinického sledování je nutno zajistit vitální funkce, sledovat plazmatickou koncentraci a srdeční funkce, v případě potřeby úprava změn elektrolytické rovnováhy. Při záchvatech křečí lze podat vhodná antikonvulziva (benzodiazepam - i.v.). Nelze doporučit podání barbiturátů vzhledem k možné depresi dechových funkcí, a to zvláště u dětí. Doporučovala se hemoperfúze přes aktivní uhlí. Hemodialýza je účinnou možností pro léčení předávkování karbamazepinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptikum, antikonvulzivum.
ATC kód: N03A F01

Karbamazepin je dibenzoazepinový derivát. Léčivá látka vykazuje chemicky podobné vlastnosti jako tricyklická antidepresiva a farmakologicky podobné jako fenytoin. Mechanismus účinku není dosud zcela jasný. Podobně jako fenytoin potlačuje karbamazepin synaptické přenosy a tím redukuje další přenos konvulzivního výboje. Ve vyšší koncentraci působí snížení posttetanického potenciálu. Analgetický účinek při neuralgiích (např. trigeminu) nastává pravděpodobně v důsledku inhibice synaptických přenosů vzruchu v míšních jádrech nervus trigeminus.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Karbamazepin je absorbován (v závislosti na galenické formě) po perorálním podání relativně pomalu a prakticky téměř úplně. Absorpční poločas se udává v průměru 8,5 hodin a vykazuje velké intra- i interindividuální rozdíly (od 1,7 do 12 hodin). Maximální plazmatické hladiny po

jednorázové dávce je dosaženo – opět v závislosti na galenické formě - u dospělého po 4 až 16 hodinách (velmi vzácně až po 35 hodinách), u dětí po 4 - 6 hodinách. Plazmatická hladina je nelineárně závislá na dávce a vykazuje při vyšším dávkování plochý průběh křivky. Maximální plazmatické koncentrace se dosahuje rychleji při podání suspenze, než při podání tablet či retardovaných tablet. Po 2-8 dnech se dosahuje "steady-state". Neexistuje žádná úzká korelace mezi dávkou karbamazepinu a plazmatickou koncentrací ve steady-state. Ve steady-state jsou fluktuace plazmatické hladiny karbamazepinu a jeho metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu při intervalu dávek 8-12 hodin jen nepatrné. V literatuře se připomíná, že pokud se týká terapeutické a toxické koncentrace, dojde obvykle k vymizení záchvatů při plazmatické hladině mezi 4-12 µg/ml. Překročení plazmatické hladiny nad 20 µg/ml vedlo ke zhoršování klinického obrazu. Zmírnění bolestí při neuralgii trigeminu lze dosáhnout při plazmatické koncentraci 5 až 18 µg/ml. Prahová koncentrace výskytu nežádoucích účinků se uvádí mezi cca 8 - 9 µg/ml.

Distribuce

Celkový distribuční objem se u člověka udává mezi hodnotami 0,8 až 1,9 l/kg. Karbamazepin se váže ze 70 až 80 % na plazmatické bílkoviny. Volná frakce karbamazepinu je až do koncentrace 50 µg/ml konstantní. Farmakologicky aktivní metabolit karbamazepin-10,11-epoxid je rovněž vázán na plazmatické proteiny (tj. cca 0,74 l/kg). Je nutno počítat s farmakologickou interakcí (viz bod 4.5). Koncentrace karbamazepinu v likvoru dosahuje 33 % momentální koncentrace v krvi. Koncentrace karbamazepinu ve slinách odpovídá koncentraci volné mateřské substance a je v dobré korelaci k plazmatické hladině. Lze proto využít stanovení koncentrace karbamazepinu ve slinách k orientačnímu stanovení plazmatické koncentrace po vynásobení koeficientem 4. Karbamazepin prochází placentární bariérou a přechází do plodu, stejně tak i do mateřského mléka (v koncentraci asi 58% plazmatické koncentrace). To může vést k tomu, že koncentrace karbamazepinu v séru kojence odpovídá koncentraci v mateřském mléce.

Biotransformace

Karbamazepin se v játrech oxiduje, deaminuje, hydroxyluje a konečně esterifikuje s glukuronovou kyselinou. Dosud bylo izolováno 7 metabolitů karbamazepinu v lidské moči. V největší míře jde o farmakologicky inaktivní metabolit 10,11-dihydroxy-10,11-dihydrokarbamazepin. Farmakologicky aktivní karbamazepin-10,11-epoxid, který má antikonvulzivní účinky, byl nalezen jen v 0,1 až 2,0 %.

Eliminace

Po jednorázovém podání je karbamazepin eliminován z plazmy s poločasem cca 36 (18 - 65) hodin. Při dlouhodobé léčbě klesá hodnota poločasu v důsledku enzymatické indukce na cca 50 %, tj. na 10 - 20 hodin. Hodnoty poločasu jsou kratší při kombinované terapii s jinými antiepileptiky (průměrně 6 - 10 hodin) než při monoterapii (11 - 13 hodin), u dětí jsou rovněž kratší než u dospělých, u novorozenců jsou však delší než u kojenců. Plazmatická clearance je u zdravého člověka $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg, u pacientů s monoterapií $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg, u pacientů s kombinovanou terapií $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg. Po jednorázovém perorálním podání se vyloučilo asi 72 % podané dávky ve formě metabolitů ledvinami. Zbytek (cca 28 %) se vyloučil stolicí, z toho část v nemetabolizované formě. Jen 2 – 3 % substance vyloučené močí tvoří nezměněný karbamazepin.

Biologická dostupnost

Vyšetření biologické dostupnosti u přípravku Timonil retard 600 mg bylo provedeno v r. 1988 u 14 probandů mužského pohlaví ve věku 19 - 30 let. Po jednorázovém podání 1 retardované

tablety přípravku Timonil retard 600 mg (600 mg karbamazepinu) byly získány ve srovnání s referenčním přípravkem následující data a křivky, uvedené v tabulce:

Přípravek	Timonil retard	referenční
přípravek		
Maximální plazmatická koncentrace (C max) µg/ml	4,4 ± 0,5	3,8 ± 0,5
Čas dosažení max. plazmat. koncentrace (T max.)	14,7 ± 6,8	14,4 ± 7,0
Plocha pod křivkou (AUC)	290,1 ± 47,6	268,4 ± 58,3

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Viz odst. intoxikace, symptomy

Chronická toxicita

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nicméně studie se zvířaty byly nedostačující k vyloučení teratogenního účinku karbamazepinu.

Při perorálním podávání 50, 100 a 200 mg karbamazepinu na 1 kg tělesné hmotnosti/den u potkanů po dobu 24 týdnů nebyly pozorovány žádné degenerativní orgánové změny. Rovněž při perorálním podávání 100 mg karbamazepinu na 1 kg tělesné hmotnosti/den u psů po dobu 52 týdnů nebyly zjištěny žádné známky toxického poškození.

U potkanů, kterým byl podáván 2 roky karbamazepin, se zvýšila koncem jejich normálního života incidence hepatomů. Nejsou však žádné údaje, svědčící o tom, že tato pozorování mají také význam pro terapeutické využití přípravku u lidí.

Reprodukční toxikologie

Kumulativní důkazy z různých studií se zvířaty u myší, potkanů a králíků prokázaly, že karbamazepin v 10 až 20násobně vyšších dávkách v porovnání s doporučenými humánními dávkami během organogeneze vedl ke zvýšené embryonální letalitě a retardaci růstu. U myší bylo pozorováno embryonální poškození (hlavně mozkových komor).

V reprodukčních studiích u potkanů byl u kojených mláďat prokázán snížený přírůstek hmotnosti při dávce 192 mg/kg/den u matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%
Amonio-methakrylátový kopolymer typ B
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička

Timonil retard 150 mg: 50 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Timonil retard 300 mg: 50 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Timonil retard 600 mg: 50 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DESITIN Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Timonil retard 150 mg: 21/134/92-A/C

Timonil retard 300 mg: 21/134/92-B/C

Timonil retard 600 mg: 21/134/92-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Timonil retard 150 mg

Datum první registrace: 18. prosince 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 24.7.2013

Timonil retard 300 mg

Datum první registrace: 17. června 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 24.7.2013

Timonil retard 600 mg

Datum první registrace: 17. června 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 24.7.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2024