

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizol STADA 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje metamizolum natriicum monohydricum 500 mg.

Jedna tableta obsahuje 1,42 mmol (32,7 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté ploché tablety na jedné straně s půlicí rýhou.

Průměr přibližně 12,5 mm. Tloušťka přibližně 4 mm.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Metamizol STADA je indikován u dětí od 15 let, dospívajících a dospělých k léčbě:

- akutní silné posttraumatické nebo pooperační bolesti
- bolestivých kolik
- nádorové bolesti
- jiné akutní nebo chronické silné bolesti, pokud je jiná léčba kontraindikována
- vysoké horečky, která neodpovídá na jinou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi na přípravek Metamizol STADA. Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky.

Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu až 4x denně v intervalech 6-8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4 000 mg.

Nástup účinku lze očekávat 30-60 minut po perorálním podání.

V následující tabulce jsou uvedeny doporučené jednotlivé dávky a maximální denní dávky v závislosti na hmotnosti nebo věku:

Tělesná hmotnost / Věk		Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	počet tablet	mg	počet tablet	mg
> 53	> 15 let	1-2	500-1000	8	4000

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

Při dlouhodobém podávání přípravku Metamizol STADA je třeba pravidelně monitorovat krevní obraz, včetně diferenciálního počtu leukocytů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti, oslabení pacienti a pacienti se sníženou clearance kreatininu

Dávka má být snížena u starších pacientů, u oslabených pacientů a u pacientů se sníženou clearance kreatininu, protože může být prodloužena eliminace metabolitů metamizolu.

Porucha funkce jater a ledvin

Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovaným vysokým dávkám. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku. Dosavadní zkušenosti s dlouhodobým užíváním metamizolu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

Pediatrická populace

Přípravek Metamizol STADA se nedoporučuje podávat dětem mladším 15 let vzhledem k danému množství 500 mg metamizolu obsaženého v jedné tabletě. K dispozici jsou jiné lékové formy/síly, které jsou vhodnější pro dávkování u menších dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. jedna sklenice vody).

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, na pyrazolony nebo pyrazolidiny, např. léčivé přípravky obsahující sodnou sůl metamizolu, propyfenazon, fenazon nebo fenybutazon (týká se také pacientů, u kterých se po podání těchto látek objevila např. agranulocytóza), nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- analgetické astma nebo intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, tj. pacienti reagující bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, jako je např. diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen
- porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo porucha hematopoézy
- vrozený defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy)
- akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko porfyrické ataky)
- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)
- děti mladší než 15 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Metamizol STADA obsahuje pyrazolonový derivát sodné soli metamizolu a je spojován se vzácným avšak život ohrožujícím rizikem šoku a agranulocytózy (viz bod 4.8).

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktoidní reakce po podání přípravku Metamizol STADA, je

riziko vzniku podobných reakcí na jiná, nenarkotická analgetika obzvlášť vysoké.

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitně zprostředkovaná reakce (např. agranulocytóza) na přípravek Metamizol STADA, je riziko vzniku podobných reakcí na jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny obzvlášť vysoké.

Agranulocytóza

Pokud se objeví známky agranulocytózy nebo trombocytopenie (viz bod 4.8), musí být přípravek Metamizol STADA ihned vysazen a je nutné monitorovat krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba musí být ukončena ještě předtím, než jsou k dispozici výsledky laboratorních vyšetření.

Pancytopenie

Pokud se objeví známky pancytopenie, musí být přípravek Metamizol STADA ihned vysazen a krevní obraz je třeba monitorovat až do doby, než se opět normalizuje (viz bod 4.8). Všechny pacienty je třeba upozornit, že musí neprodleně vyhledat lékařskou pomoc, když během léčby zpozorují výskyt známek a příznaků krevní dyskrázie (např. celkové zhoršení zdravotního stavu, infekce, přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost).

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

U pacientů s následujícími onemocněními je riziko vzniku potenciálně těžkých anafylaktoidních reakcí na přípravek Metamizol STADA výrazně zvýšené:

- syndrom analgetického astmatu, intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém (viz bod 4.3)
- bronchiální astma, zejména u pacientů se souběžně probíhající rinosinusitidou a nosními polypy
- chronická kopřivka (urtikarie)
- intolerance některých barviv (např. tartrazin) nebo konzervačních látek (např. benzoátů)
- intolerance alkoholu. Tito pacienti reagují i na minimální množství alkoholického nápoje příznaky jako kýchání, slzení očí a výrazné zrudnutí obličeje (nával horka). Taková alkoholová intolerance může ukazovat na dříve nediodagnostikovaný syndrom analgetického astmatu.

Před podáním přípravku Metamizol STADA je třeba od pacientů řádně odebrat anamnézu.

U pacientů se zvýšeným rizikem anafylaktoidních reakcí lze Metamizol STADA podat pouze po pečlivém zvážení potenciálních rizik a očekávaného přínosu léčby. Pokud je v takových případech přípravek Metamizol STADA podáván, musí být pacient pečlivě monitorován a je třeba mít k dispozici resuscitační vybavení.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARS), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální.

Pacient musí být upozorněn na symptomy těchto kožních reakcí a tyto reakce u něj musí být pečlivě sledovány.

Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, musí být metamizol okamžitě vysazen a jeho podávání nesmí být již znovu zahájeno (viz bod 4.3).

Hypotenzní reakce

Přípravek Metamizol STADA může vyvolat hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závislé na dávce. Jejich riziko je zvýšené:

- u pacientů s preexistující hypotenzí, hypovolemii nebo dehydratací, pacientů s nestabilním oběhem nebo počínajícím oběhovým selháním (např. pacienti s infarktem myokardu nebo s polytraumatem)
- u pacientů s vysokou horečkou.

U těchto pacientů je třeba pečlivě stanovit diagnózu a je třeba je pečlivě monitorovat. Ke snížení rizika vzniku hypotenzních reakcí může být nutné zavést preventivní opatření (např. stabilizaci oběhu).

Přípravek Metamizol STADA smí být podáván pouze tehdy, když jsou u pacientů, u nichž nesmí dojít k poklesu tlaku krve (např. pacienti s těžkým koronárním onemocněním nebo relevantní cerebrovaskulární stenózou), pečlivě monitorovány hemodynamické parametry.

Léky indukované poškození jater

U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Symptomy zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka, krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie) nebo doprovázené projevy autoimunitní hepatitidy. Většina pacientů se po přerušení léčby metamizolem zotavila; v ojedinělých případech však byla hlášena progresse vedoucí až k akutnímu selhání jater vyžadujícímu transplantaci. Mechanismus poškození jater vyvolaného metamizolem není zcela objasněn, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus. Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů má být léčba metamizolem přerušena a mají být posouzeny jaterní funkce. Metamizol nesmí být znovu nasazen pacientům s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater.

Přípravek Metamizol STADA má být pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater podáván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika a pouze tehdy, když jsou zahájena příslušná preventivní opatření (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,7 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů:

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazmatických koncentrací těchto léků s možným snížením klinické účinnosti. Při současném podávání metamizolu se proto doporučuje opatrnost; v případě potřeby má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léku.

Souběžné podání metamizolu a chlopromazinu může mít za následek těžkou hypotermii. Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů mají známý potenciál působit interakce s perorálními antikoagulancii, kaptopilem, lithiem, methotrexátem a triamterenem a ovlivnit účinnost antihypertenziv a diuretik. Není známo, jak dalece k těmto interakcím metamizol přispívá.

Účinek kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití metamizolu u těhotných žen.

Na základě publikovaných údajů u těhotných žen vystavených metamizolu během prvního trimestru (n = 568) nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenních nebo embryotoxických účinků. Ve vybraných případech by jednotlivé dávky metamizolu podané během prvního a druhého trimestru mohly být akceptovány, pokud neexistují jiné možnosti léčby. Nicméně obecně se užívání metamizolu během

prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Použití během třetího trimestru je spojeno s fetotoxicitou (porucha funkce ledvin a uzávěr ductus arteriosus), a proto je používání metamizolu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě neúmyslného použití metamizolu během třetího trimestru mají být plodová voda a ductus arteriosus kontrolovány ultrazvukem a echokardiografií.

Metamizol prochází placentární bariérou.

U zvířat vyvolal metamizol reprodukční toxicitu, ale ne teratogenitu (viz bod 5.3).

Kojení

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka ve značném množství a nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Je nezbytné vyhnout se zejména opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání metamizolu se doporučuje, aby matky shromažďovaly a likvidovaly mateřské mléko 48 hodin po podání dávky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V doporučeném rozmezí dávek nejsou známy případy ovlivnění schopnosti koncentrace nebo schopnosti reagovat. Vzhledem k tomu, že metamizol ovlivňuje centrální nervový systém a předávkování může vést k nežádoucím účinkům na CNS, je třeba mít na paměti možnost snížení koncentrace, přinejmenším při podávání vysokých dávek, a tudíž pacienti v takovém případě nemají řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje, ani provádět jiné rizikové činnosti. Toto platí zejména při kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

velmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
méně časté	$\geq 1/1000$ až $< 1/100$
vzácné	$\geq 1/10000$ až $< 1/1000$
velmi vzácné	$< 1/10000$
není známo	z dostupných údajů nelze určit

Hlavní nežádoucí účinky metamizolu souvisejí s hypersenzitivními reakcemi. Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou šok a agranulocytóza. Tyto účinky se vyskytují velmi vzácně, ale jsou život ohrožující a mohou se objevit také v případě, kdy při předchozím podání metamizolu k žádným komplikacím nedošlo.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: leukopenie

Velmi vzácné: agranulocytóza nebo trombocytopenie

Není známo: aplastická anemie, pancytopenie, včetně případů s letálním zakončením

Tyto účinky se mohou také objevit také v případě, kdy se při předchozím podání metamizolu žádné komplikace neobjevily.

Riziko vzniku agranulocytózy se zvyšuje, pokud je metamizol podáván déle než jeden týden.

Příznaky agranulocytózy jsou zánětlivé změny sliznic (např. v ústech, nose, hrdle a v oblasti genitálií nebo konečníku), bolest v krku, potíže s polykáním, horečka a zimnice. U pacientů užívajících antibiotika však mohou být tyto příznaky minimální. Lymfatické uzliny nebo slezina jsou zvětšeny málo nebo vůbec. Rychlost sedimentace erytrocytů je výrazně zvýšena, granulocyty jsou výrazně sníženy nebo chybí úplně. Hodnoty hemoglobinu, erytrocytů a trombocytů jsou obvykle v normě.

Neočekávané zhoršení zdravotního stavu může ukazovat na agranulocytózu.

Pro uzdravení je nutné ihned léčbu ukončit. Z tohoto důvodu se důrazně doporučuje, aby byl při výskytu známek agranulocytózy přípravek Metamizol STADA okamžitě vysazen, aniž by se čekalo na výsledky laboratorních vyšetření.

Objeví-li se pancytopenie, musí být přípravek Metamizol STADA okamžitě vysazen a kontrolován krevní obraz, dokud nedojde k jeho normalizaci (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce

Velmi vzácné: závažné a život ohrožující anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce

Takovéto reakce se mohou objevit během podání injekční formy metamizolu, ihned po podání nebo také několik hodin po podání přípravku. Ve většině případů se ale objevují do jedné hodiny po podání.

Mírnější reakce mají podobu kožních nebo slizničních reakcí (např. svědění, pocit pálení, zarudnutí, kopřivka, otok), dyspnoe a vzácněji gastrointestinální obtíže (např. nauzea, dyspepsie, zvracení). Tyto mírné reakce se mohou stát závažnějšími při generalizovaném výsevu kopřivky, těžkém angioedému (včetně edému laryngu), těžkém bronchospasmu, srdeční arytmii, snížení tlaku krve (někdy také s předchozím zvýšením tlaku krve) a oběhovém šoku. U pacientů se syndromem analgetického astmatu mají hypersenzitivní reakce typicky formu astmatických záchvatů.

Při prvních známkách šoku, jako je např. studený pot, závrať, točení hlavy, změny barvy kůže, diskomfort v oblasti srdce, je třeba zahájit nezbytná urgentní opatření.

Cévní poruchy

Méně časté: hypotenzní reakce během podání nebo po podání přípravku.

Tyto poruchy mohou být farmakologického původu a nemusejí být doprovázeny žádnými dalšími známkami anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Taková reakce jen vzácně vede k výraznému poklesu krevního tlaku. Při rychlém intravenózním podání metamizolu se riziko těchto hypotenzních reakcí zvyšuje.

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: Léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky, zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: fixní lékový exantém

Vzácné: jiný exantém (vyrážka)

Velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN).

Není známo: Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Pokud se objeví kožní reakce, musí být Metamizol STADA okamžitě vysazen.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: porucha funkce ledvin s anurií nebo oligurií, proteinurií a intersticiální nefritidou se může vyskytnout zejména u pacientů s hypovolemii nebo renálním onemocněním v anamnéze a po předávkování.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz 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

Příznaky

Po akutním předávkování byla pozorována nauzea, zvracení, bolest břicha, porucha funkce ledvin/akutní renální selhání (např. s klinickým obrazem intersticiální nefritidy) a vzácněji příznaky poruchy centrálního nervového systému (závratě, somnolence, kóma, konvulze) a pokles krevního tlaku, někdy doprovázený šokem a tachykardií.

Po předávkování velmi vysokými dávkami může vylučování kyseliny rubazonové způsobit červené zbarvení moči.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum metamizolu. Krátce po požití metamizolu lze zahájit opatření ke snížení jeho absorpce do organismu (např. podání aktivního uhlí). Hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) může být vyloučen hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmaferézou.

Léčba intoxikace a prevence závažných komplikací může vyžadovat intenzivní resuscitační léčbu a monitorování.

Léčba závažných hypersenzitivních reakcí (šok)

Je třeba zahájit urgentní léčbu dle platných postupů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony.
ATC kód: N02BB02.

Metamizol je derivát pyrazolonu s analgetickým, antipyretickým a spasmolytickým účinkem. Mechanismus jeho účinku není podrobně objasněn. Dle výsledků některých studií má jak metamizol, tak i jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) centrální i periferní mechanismus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je zhruba 90% a někdy je vyšší po perorálním než po parenterálním podání. Současný příjem jídla nemá na kinetiku metamizolu žádný vliv.

Klinická účinnost závisí převážně na MAA, v určitém rozsahu se však podílí i metabolit 4-aminoantipyrin (AA). Hodnoty AUC pro AA představují přibližně 25 % hodnoty AUC pro MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a N-formylaminoantipyrin (FAA) se jeví farmakologicky neaktivními.

Je třeba uvést, že farmakokinetiky všech metabolitů jsou nelineární. Klinický význam tohoto fenoménu není známý. Při krátkodobé léčbě není akumulace metabolitů významná.

Metamizol prochází placentární bariérou. Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka.

Stupeň vazby na bílkoviny je 58 % u MAA, 48 % u AA, 18 % u FAA a 14 % u AAA.

Po intravenózním podání je plazmatický poločas metamizolu přibližně 14 minut. Zhruba 96 % radioaktivně značené dávky se po intravenózním podání vyloučí močí a asi 6 % stolicí. Bylo zjištěno, že po jednorázové perorální dávce se 85 % metabolitů vylučuje močí. Z toho je podíl MAA 3 ± 1 %, AA 6 ± 3 %, AAA 26 ± 8 % a FAA 23 ± 4 %. Hodnota renální clearance po jednorázové perorální dávce 1 g metamizolu byla 5 ± 2 ml/min pro MAA, 38 ± 13 ml/min pro AA, 61 ± 8 ml/min pro AAA a 49 ± 5 ml/min pro FAA. Odpovídající plazmatické poločasy byly $2,7 \pm 0,5$ hod. pro MAA, $3,7 \pm 1,3$ hod. pro AA, $9,5 \pm 1,5$ hod. pro AAA a $11,2 \pm 1,5$ hod. pro FAA.

Při léčbě starších pacientů se AUC zvýšila 2 až 3násobně. Po jednorázovém perorálním podání se poločas MAA a FAA u pacientů s cirhózou jater 3násobně prodloužil, zatímco poločas AA a AAA se na stejný rozsah nezvýšil. U těchto pacientů je zapotřebí vyvarovat se podávání vysokých dávek.

Dostupné údaje u pacientů s poruchou funkce ledvin naznačují sníženou rychlost vylučování některých metabolitů (AAA a FAA). U těchto pacientů je zapotřebí vyvarovat se podávání vysokých dávek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická/chronická toxicita

Studie subchronické a chronické toxicity byly provedeny u různých živočišných druhů. Potkanům byla perorálně podávána dávka 100-900 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců. Při podávání nejvyšší dávky (900 mg/kg tělesné hmotnosti) bylo po 13 týdnech pozorováno zvýšení retikulocytů a Ehrlichových tělísek.

Psům byl metamizol podáván v dávkách 30-600 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců. Při dávkách vyšších než 300 mg/kg tělesné hmotnosti byla pozorována na dávce závislá hemolytická anemie a poruchy funkce jater a ledvin.

Mutagení a kancerogenní potenciál

Studie mutagenity *in vitro* a *in vivo* poskytly rozporuplné výsledky.

Dlouhodobé studie u potkanů neprokázaly tumorogenní potenciál. Ve 2 ze 3 dlouhodobých studií u myši bylo při vysokých dávkách pozorováno zvýšení incidence hepatocelulárního adenomu.

Reprodukční toxicita

Studie embryotoxicity u potkanů a králíků neprokázaly žádné teratogenní účinky.

Embryoletální účinky byly pozorovány u králíků při denních dávkách 100 mg/kg tělesné hmotnosti, což byla dávka pro matku netoxická. U potkanů se embryoletální účinky vyskytly při dávkách toxických pro matku. Denní dávky vyšší než 100 mg/kg tělesné hmotnosti vedly u potkanů k prodloužení gestace a k porodním komplikacím se zvýšenou mortalitou samic i mlád'at.

Studie fertility prokázaly u rodičovské generace mírně snížené procento zabřeznutí při denních dávkách nad 250 mg/kg tělesné hmotnosti. Fertilita F1 generace nebyla ovlivněna.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Makrogol 6000

Krosopovidon (typ A)
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry.

Velikost balení: 6, 10, 20, 30, 50 nebo 60 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/521/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 10. 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 1. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 4. 2022