

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Afexil 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg laktózy (jako monohydrátu) a 32,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Podlouhlé bílé až slabě nažloutlé potahované tablety o rozměrech přibližně 16,2 × 8,2 mm s jednou půlicí rýhou. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Afexil je indikován k léčbě

- silné akutní nebo chronické bolesti.
- vysoké horečky nereflektující na jinou léčbu.

Přípravek Afexil je indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 15 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi pacienta na léčbu přípravkem Afexil. Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a/nebo horečky.

Perorální podání je obvykle dostačující k dosažení uspokojivé analgezie. Pouze tam, kde je vyžadován rychlý nástup analgetického účinku nebo perorální podání není vhodné (např. při zvracení, poruchách polykání apod.), se doporučuje podání intravenózní nebo intramuskulární. Při volbě způsobu podání je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí.

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

Zřetelný nástup účinku lze očekávat 30-60 minut po perorálním podání.

Účinek přetrvává obvykle asi 4 hodiny.

Pokud je účinek jednotlivé dávky nedostačující nebo opožděný, když analgetický účinek odeznívá, je možné opakované podání dávky až do maximální denní dávky uvedené níže v tabulce.

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

Tělesná hmotnost (kg)	Věk (měsíce/roky)	Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
		(počet tablet)	(mg)	(počet tablet)	(mg)
> 53	≥ 15 let	1-2	500-1 000	8	4 000

Zvláštní populace

Porucha funkce jater a ledvin

Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovanému podání vysokých dávek. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku.

Dosavadní zkušenosti s dlouhodobým užíváním metamizolu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

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.

Pediatrická populace

Dávkování viz tabulka výše.

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

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

U dlouhodobé léčby přípravkem Afexil je vyžadováno pravidelné vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního krevního obrazu.

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se polykat tablety vcelku bez kousání a zapít je dostatečným množstvím vody (přibližně půl sklenice).

Přípravek Afexil může být užíván s jídlem i bez něj (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné pyrazolony (např. fenazon, propyfenazon) nebo pyrazolidiny (např. fenylobutazon, oxyfenbutazon) včetně například případů agranulocytózy po podání některé z těchto látek v anamnéze; nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo porucha hematopoézy.
- Použití u pacientů se syndromem analgetického astmatu nebo s analgetickou intolerancí typu urtikarie-angioedém, tj. pacienti se známým vznikem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí (např. urtikarie, rinitida, angioedém) po podání salicylátů, paracetamolu

- nebo jiných nenarkotických analgetik, např. diklofenaku, ibuprofenu, indometacinu nebo naproxenu.
- Vrozený deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy).
 - Akutní intermitentní hepatická porfýrie (riziko vyvolání porfyrické ataky).
 - Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Agranulocytóza

Agranulocytóza vyvolaná metamizolem je porucha imunoalergického původu trvající minimálně jeden týden. Tyto reakce jsou velmi vzácné, mohou být závažné a život ohrožující a mohou být fatální. Nejsou závislé na dávce a mohou se objevit kdykoli během léčby. Pacienti musí být informováni, aby ihned přerušili léčbu a navštívili svého lékaře, objeví-li se jakýkoli z následujících příznaků, který může souviset s neutropenií: horečka, zimnice, bolest v krku, vřed v ústní dutině.

V případě neutropenie ($< 1\,500$ neutrofilů/mm³) musí být léčba okamžitě přerušena a je nezbytné neprodleně provést úplné vyšetření krevního obrazu. Počet krvinek má být sledován až do návratu k původním hodnotám.

V případě dlouhodobé léčby metamizolem je vyžadováno pravidelné vyšetření krevního obrazu (včetně diferenciálního krevního obrazu) (viz také bod 4.2).

Pancytopenie

V případě výskytu pancytopenie musí být léčba ihned ukončena a musí být monitorován kompletní krevní obraz, dokud se neupraví.

Všechny pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich během léčby metamizolem objeví známky a příznaky svědčící o poruchách krve (např. celková slabost, infekce, přetrvávající horečka, vznik modřin, krvácení, bledost).

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné život ohrožující 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).

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Značné riziko možnosti vzniku těžkých anafylaktoidních reakcí na metamizol je u následujících pacientů s:

- astmatem indukovaným analgetiky nebo s intolerancí analgetik typu urtikarie-angioedém (viz bod 4.3).
- bronchiálním astmatem, zejména se současnou polypózní rinitidou.
- chronickou urtikarií.
- přecitlivělostí na barviva (např. tartrazin) nebo na konzervační látky (např. benzoáty).
- intolerancí alkoholu, tj. pacienti reagující již na malé množství alkoholických nápojů kýcháním, slzením a výrazným zarudnutím obličeje. Alkoholová intolerance může být příznakem dříve nerozpoznaného syndromu analgetického astmatu (viz bod 4.3).

Před podáním metamizolu je třeba odebrat od pacientů podrobnou anamnézu. U pacientů se zvýšeným rizikem anafylaktoidních reakcí, smí být metamizol podán pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému přínosu léčby. Jestliže se v takových případech metamizol podává, je nutný přísný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici resuscitační vybavení.

Anafylaktický šok se může objevit hlavně u citlivých pacientů. Je proto třeba zvláštní opatrnosti u astmatických nebo atopických pacientů (viz bod 4.3).

Izolované hypotenzní reakce

Podání metamizolu může vyvolat izolované hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce zřejmě závisí na dávce a jejich výskyt je pravděpodobnější po parenterálním podání. Navíc je riziko těžkých hypotenzních reakcí tohoto typu zvýšeno u:

- pacientů s hypotenzí, hypovolemií nebo dehydratací, s nestabilním oběhem nebo s počínajícím oběhovým selháním,
- pacientů s vysokou horečkou.

U těchto pacientů musí být indikace stanovena zvláště pečlivě a je nutný přísný lékařský dohled. Jsou nezbytná preventivní opatření (stabilizace oběhu) ke snížení rizika těžké hypotenzní reakce. Pacientům, u nichž je absolutně nezbytné se vyhnout snížení tlaku krve, tj. pacienti s těžkou ischemickou chorobou srdeční nebo pacienti s významnou cerebrovaskulární stenózou, se smí metamizol podávat pouze za přísného sledování oběhových funkcí.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je doporučeno vyhnout se vysokým dávkám metamizolu, protože je u těchto pacientů sníženo jeho vylučování.

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 dyskrasie, 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.

Interference s laboratorními testy

U pacientů podstupujících léčbu metamizolem byly zaznamenány abnormality v laboratorních a diagnostických testech založených na Trinderově reakci nebo podobných reakcích (např. stanovení hladin kreatininu, triglyceridů, HDL cholesterolu nebo kyseliny močové v séru).

Přípravek Afexil obsahuje laktózu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

Přidáním metamizolu k metotrexátu se může zvýšit hematotoxicita metotrexátu, a to především u starších pacientů. Je zapotřebí vyvarovat se podávání této kombinace.

Při současném podávání metamizolu může být snížen antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové (ASA). Proto je třeba opatrnosti při této kombinaci u pacientů užívajících nízké dávky ASA jako prevenci srdečních příhod.

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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití metamizolu u těhotných žen.

Na základě publikovaných údajů o užívání metamizolu těhotnými ženami 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 užití 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.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V rozmezí doporučených dávek nejsou známy žádné nežádoucí účinky ovlivňující schopností reagovat a soustředit se. Preventivně, alespoň při podávání vyšších dávek, je třeba vzít v úvahu možnost ovlivnění a pacienti se proto mají vyvarovat používání strojů, řízení vozidel a provádění jiných nebezpečných činností. To platí zejména v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: 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).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Aplastická anemie ¹ Agranulocytóza a pancytopenie včetně fatálních případů ¹ Leukopenie ¹ Trombocytopenie ¹
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktický šok ² Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce ² Kožní a slizniční příznaky (pruritus, pálení, zarudnutí, kopřivka, otoky), dyspnoe a vzácněji gastrointestinální potíže ³
Srdeční poruchy	Není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenzní reakce ⁴
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Gastrointestinální krvácení
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	Vzácné	Vyrážka
	Není známo	Fixní lékový exantém Stevensův-Johnsonův syndrom nebo TEN ⁵ Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁵
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Zhoršení renální insuficience ⁶
	Není známo	Akutní intersticiální nefritida

¹ Tyto reakce jsou pravděpodobně imunologické. Mohou se projevit i přesto, že užívání metamizolu proběhlo již mnohokrát dříve bez komplikací.

Ojedinelé případy ukazují, že riziko agranulocytózy může být potenciálně vyšší, pokud je metamizol podáván déle než 1 týden. Tato reakce není závislá na dávce a může se objevit kdykoli během léčby. Charakteristická je vysoká horečka, zimnice, bolest v krku, potíže s polykáním, stejně tak záněty v dutině ústní, nose, krku a v oblasti genitálií a konečníku. U pacientů užívajících antibiotika mohou být tyto příznaky minimální. K otokům lymfatických uzlin nebo sleziny dochází jen velmi málo nebo vůbec. Rychlost sedimentace erytrocytů je výrazně zrychlena, granulocyty jsou výrazně sníženy nebo chybí úplně. Hodnoty hemoglobinu, erytrocytů a trombocytů jsou obvykle, ale ne ve všech případech, normální (viz bod 4.4).

Mezi typické příznaky trombocytopenie patří zvýšený sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži nebo sliznicích.

² Tyto reakce jsou závažné až život ohrožující, v některých případech dokonce fatální. Mohou se objevit i v případě, že předchozích několik podání metamizolu bylo bez komplikací. Mohou se rozvinout okamžitě po podání metamizolu nebo několik hodin po něm; obvykle se však objeví během první hodiny po podání.

³ Tyto mírné reakce mohou přejít do závažnějších forem, s generalizovanou kopřivkou, závažným angioedémem (včetně laryngeálního edému), závažným bronchospasmem, srdečními arytmiemi, poklesem krevního tlaku (někdy i s předchozím vzestupem krevního tlaku) a oběhovým šokem. U pacientů s analgetickým astmatickým syndromem se nesnášenlivost typicky projevuje jako astmatický záchvat.

⁴ Mohou mít farmakologický původ a nemusí být doprovázeny jinými příznaky anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Taková reakce vede jen zřídka k závažnému poklesu krevního tlaku.

- ⁵ 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).
- ⁶ Ve velmi vzácných případech, zejména u pacientů s onemocněním ledvin v anamnéze, se může objevit akutní selhání ledvin, v některých případech s oligurií, anurií nebo proteinurií.

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 předávkování

Po akutním předávkování byly hlášeny reakce jako nauzea, zvracení, abdominální bolest, porucha funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. v podobě intersticiální nefritidy) a vzácněji příznaky poruchy centrálního nervového systému (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles krevního tlaku, který může progredovat do šoku a také tachykardie. Po velmi vysokých dávkách může exkrece kyseliny rubazonové způsobit červené zabarvení moče.

Léčba předávkování

Není známo žádné specifické antidotum metamizolu. Bezprostředně po požití metamizolu je možné se pokusit omezit další systémovou absorpci léčivé látky opatřeními primární detoxikace (např. výplach žaludku) nebo opatřeními navrženými k omezení absorpce (např. aktivní uhlí).

Hlavní metabolit metamizolu (4-N-methylaminoantipyrin (MAA)), může být odstraněn hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmatickou filtrací.

Léčba intoxikace a prevence závažných komplikací mohou vyžadovat obecné a specifické intenzivní monitorování a léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony;
ATC kód: N02BB02

Mechanismus účinku

Metamizol je derivát pyrazolonu s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky.

Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některá data naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít kombinovaný centrální a periferní mechanismus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je přibližně 90 % a je o něco vyšší po perorálním podání než po

podání parenterálním. Farmakokinetika metamizolu se významnou měrou nemění při současném podání s jídlem.

Distribuce

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.

Biotransformace

Hlavně MAA, ale do jisté míry 4-aminoantipyrin (AA) se podílí na klinické účinnosti. Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % hodnot AUC u MAA. Metabolity 4-N acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) jsou zřejmě farmakologicky neaktivní.

Eliminace

Bylo identifikováno 85 % metabolitů, které se po jednorázové perorální dávce vyloučily močí. Z toho bylo 3 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA a 23 ± 4 % FAA. Po jednorázové perorální dávce 1 g metamizolu byla renální clearance 5 ± 2 ml/min u MAA, 38 ± 13 ml/min u AA, 61 ± 8 ml/min u AAA a 49 ± 5 ml/min u FAA. Odpovídající plazmatické poločasy byly $2,7 \pm 0,5$ hodin u MAA, $3,7 \pm 1,3$ hodin u AA, $9,5 \pm 1,5$ hodin u AAA a $11,2 \pm 1,5$ hodin u FAA.

Linearita/nelinearita

Je nutné si uvědomit, že u všech metabolitů je farmakokinetika nelineární. Klinický význam tohoto jevu není znám. U krátkodobé léčby je kumulace metabolitů nevýznamná.

Starší pacienti

Při léčbě starších pacientů se AUC zvýšila 2 až 3násobně.

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou jater se po jednorázové perorální dávce poločas MAA a FAA zvýšil 3násobně, zatímco u AA a AAA se poločas nezvýšil stejnou měrou. U těchto pacientů je třeba se vyvarovat vysokých dávek.

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje pro pacienty s poruchou funkce ledvin naznačují, že eliminace některých metabolitů (AAA a FAA) je snížena. U těchto pacientů je proto třeba se vyhnout vysokým dávkám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Minimální LD metamizolu u myši a potkanů: přibližně 4 000 mg/kg tělesné hmotnosti perorálně. Známkami intoxikace byly tachypnoe, sedace a premortální konvulze.

Chronická toxicita

Po období 4 týdnů byly intravenózní injekce metamizolu tolerovány u potkanů (150 mg/kg tělesné hmotnosti denně) a u psů (50 mg/kg tělesné hmotnosti denně).

Studie chronické toxicity při perorálním podání byly prováděny u potkanů a psů po dobu 6 měsíců: Denní dávky až do 300 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a až do 100 mg/kg tělesné hmotnosti u psů nezpůsobily žádné příznaky intoxikace. Vyšší dávky u obou druhů způsobily chemické změny v séru a hemosiderózu v játrech a slezině; byly také zaznamenány příznaky anémie a toxicity kostní dřeně.

Mutagenita

V literatuře byly popsány jak pozitivní, tak i negativní výsledky. Avšak, studie *in vitro* a *in vivo* se specifikovaným Hoechst tříděným materiálem nepodaly žádné náznaky mutagenní schopnosti.

Kancerogenita

V celoživotních studiích na potkanech a NMRI potkanech nebyly prokázány žádné karcinogenní účinky metamizolu.

Reprodukční toxicita

Studie na potkanech a králících neindikují teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy
Makrogol 6000
Povidon (K 25)
Magnesium-stearát
Bramborový škrob

Potahová vrstva

Mastek
Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu
Oxid titaničitý (E171)
Magnesium-stearát
Čištěný ricinový olej

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potahované tablety jsou baleny do neprůhledných PVC/Al fóliových blistrů a krabičky.
Velikost balení: 12, 20, 30, 50, 100 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Reg. č.: 07/527/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 5. 2022