

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizol Sandoz 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje metamizolum natriicum monohydricum 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

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, s půlicí rýhou na jedné straně.

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 Sandoz je indikován u dospívajících od 15 let 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 Sandoz.

Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky.

Dospělí

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		Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
kg	věk	počet tablet	mg	počet tablet	mg
>53	≥15 let	1-2	500-1 000	8	4 000

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

V případě dlouhodobější léčby metamizolem je třeba pravidelně monitorovat krevní obraz, včetně diferenciálního krevního obrazu.

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 Sandoz 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 nesmí kousat a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. jedna sklenice vody).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny (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 (např. urtikarie, rinitida, angioedém) na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, jako je diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen
- porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo porucha hematopoézy
- vrozený deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy)
- akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko porfyrické ataky)
- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Metamizol Sandoz obsahuje pyrazolonový derivát 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 metamizolu, je riziko vzniku podobných reakcí na jiná, nenarkotická analgetika obzvláště vysoké.

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

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktická reakce nebo jiná imunitně zprostředkovaná reakce na jiné pyrazolony a pyrazolidiny nebo nenarkotická analgetika, je také vysoké riziko vzniku podobných reakcí na metamizol (viz bod 4.3).

Agranulocytóza

Jakmile se objeví neutropenie (< 1500 neutrofilů/mm³), léčba musí být ukončena a má být monitorován celkový krevní obraz až do jeho normalizace.

Pacienti musí být upozorněni, že pokud se objeví následující známky a příznaky, podávání metamizolu musí být okamžitě ukončeno a musí se poradit s lékařem:

- nečekané zhoršení celkově dobrého zdravotního stavu (jako je horečka, zimnice, bolest v krku, obtíže při polykání)
- nevymizení nebo znovupropuknutí horečky nebo bolestivých změn na sliznicích, zejména v ústech, nose nebo hrdle, nebo na genitáliích či řitním otvoru.

Podávání metamizolu musí být okamžitě ukončeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Ukončení léčby nesmí být odkládáno do doby, kdy budou k dispozici výsledky laboratorních testů.

Trombocytopenie

Pokud se objeví známky trombocytopenie, jako je zvýšené riziko krvácení a petechie na kůži a sliznicích (viz bod 4.8), podávání metamizolu musí být okamžitě ukončeno a musí být monitorován krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu). Ukončení léčby nesmí být odkládáno do doby, kdy budou k dispozici výsledky laboratorních testů.

Pancytopenie

Pokud se objeví pancytopenie, léčba musí být ihned přerušena a celkový krevní obraz musí být kontrolován, dokud se nevrátí k normálu (viz bod 4.8). Všechny pacienty je třeba upozornit, že musí neprodleně vyhledat lékaře, když během léčby zpozorují výskyt známek a příznaků krevní dyskrázie (např. malátnost, infekce, přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost).

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

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

- syndrom analgetického astmatu, intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém (viz bod 4.3)
- bronchiální astma, zejména u pacientů se souběžně probíhající rinosinuitidou a nosními polypy
- chronická 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 zarudnutí obličeje (flush). Taková alkoholová intolerance může ukazovat na dříve nedidiagnostikovaný syndrom analgetického astmatu.

Anafylaktický šok se může vyskytnout zejména u citlivých pacientů. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podání u pacientů s astmatem nebo atopií.

Před podáním metamizolu musí být s pacientem náležitě promluveno. U pacientů se zvýšeným rizikem anafylaktoidních reakcí má být metamizol podáván pouze po pečlivém zvážení potenciálních rizik a očekávaných přínosů. Pokud je metamizol v takových případech podáván, pacient má být důkladně monitorován lékařem a má být v dosahu pohotovostní služby.

Závažné kožní reakce

Při podávání metamizolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se objeví známky nebo příznaky SJS či TEN (jako je progresivní vyrážka, často kombinovaná s puchýři nebo slizničními lézemi), musí být léčba ihned přerušena a již nikdy nesmí být znovu zahájena.

Pacienty je třeba informovat o známkách a příznacích těchto reakcí a zejména v prvních týdnech léčby je nutná pečlivá kontrola.

Hypotenzní reakce

Metamizol může vyvolat hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závislé na dávce. Pravděpodobnější výskyt je u parenterálních než u enterálních forem metamizolu. Riziko těchto reakcí je také 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.

Z tohoto důvodu je u těchto pacientů 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).

U pacientů, u nichž nesmí dojít za žádných okolností k poklesu krevního tlaku, což jsou pacienti s těžkým koronárním onemocněním srdce nebo významnou stenózou cév zásobujících mozek, smí být metamizol podáván pouze tehdy, když jsou pečlivě monitorovány hemodynamické parametry.

Metamizol má být pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater podáván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik a po zavedení vhodných preventivních opatření (viz bod 4.2).

Interference s laboratorními testy

Během léčby metamizolem byla hlášena interference s laboratorními testy, které používají Trinderovu, případně jí podobnou reakci (např. při určení sérové koncentrace kreatininu, triglyceridů, HDL cholesterolu a kyseliny močové).

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,42 mmol (nebo 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

Metamizol může snižovat plazmatické hladiny cyklosporinu. Při současném podání musí být hladiny obou látek monitorovány.

Souběžné podání metamizolu a chlopromazinu může mít za následek těžkou hypotermii.

Současné podávání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoxicitu methotrexátu, a to především u starších pacientů. Je zapotřebí vyvarovat se podávání této kombinace.

Při současném podávání metamizolu může být snížena účinnost kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček. Proto je třeba opatrnosti při této kombinaci u pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové jako prevenci srdečních příhod.

Metamizol může způsobit snížení koncentrace bupropionu v krvi. Proto je třeba opatrnosti při současném podávání bupropionu a metamizolu.

Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů mají známý potenciál interakce s perorálními antikoagulancii, kaptoprilem, lithiem a triamterenem a mohou ovlivnit účinnost antihypertenziv a diuretik. Není známo, do jaké míry k těmto interakcím může vést také metamizol.

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. Jako preventivní opatření, zejména při podávání vyšších dávek, je třeba vzít v úvahu možnost ovlivnění, 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

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

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 případech, kdy při předchozím podání metamizolu k žádným komplikacím nedošlo.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: leukopenie

Velmi vzácné: agranulocytóza včetně fatálních případů nebo trombocytopenie

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

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

Existují některé důkazy, že riziko vzniku agranulocytózy se zvyšuje, pokud je metamizol podáván déle než jeden týden. Tato reakce není závislá na dávce a může se objevit kdykoli v průběhu léčby. Je charakterizována vysokou horečkou, zimnicí, bolestí v krku, potížemi s polykáním stejně jako zánětem v oblasti úst, nosu, krku nebo v oblasti genitálií a konečníku. 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, ale ne vždy, v normě (viz bod 4.4).

Pro uzdravení je nutné ihned léčbu ukončit. Z tohoto důvodu se důrazně doporučuje, aby byl metamizol okamžitě vysazen, aniž by se čekalo na výsledky laboratorních vyšetření, pokud se objeví neočekávané zhoršení celkového stavu, přetrvává nebo se znovu objeví horečka, nebo pokud se objeví bolestivé změny na sliznici (hlavně v oblasti úst, nosu a krku).

Typické známky trombocytopenie zahrnují zvýšený sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži a sliznicích.

Objeví-li se pancytopenie, léčba musí být okamžitě přerušena a kompletní krevní obraz kontrolován, dokud se nevrátí k normálu (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce*

Velmi vzácné: syndrom analgetického astmatu

U pacientů se syndromem analgetického astmatu se nesnášenlivost obvykle projevuje ve formě astmatických záchvatů.

Není známo: anafylaktický šok*

* Tyto reakce se mohou objevit převážně během parenterálního podání metamizolu a mohou být závažné a život ohrožující, v některých případech dokonce fatální. Mohou se objevit i v případech, že metamizol byl dříve snášen bez komplikací.

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 obvykle mají podobu kožních nebo slizničních reakcí (např. svědění, pocit pálení, zarudnutí, kopřivka, otok), dyspnoe a vzácněji gastrointestinálních obtíží (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 krevního tlaku (někdy také s předchozím zvýšením krevního tlaku) a oběhovém šoku. U pacientů se syndromem analgetického astmatu mají hypersenzitivní reakce obvykle 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. Z těchto důvodů, pokud se objeví kožní reakce, metamizol musí být ihned vysazen.

Srdeční poruchy

Není známo: Kounisův syndrom

Cévní poruchy

Méně časté: hypotenzní reakce během podání nebo po podání, které mohou být farmakologického původu a nejsou doprovázeny dalšími známkami anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Takové reakce mohou vést k výraznému poklesu krevního tlaku.

V závislosti na dávce se může v případě hyperpyrexie objevit kritický pokles krevního tlaku bez dalších známek hypersenzitivity.

Gastrointestinální poruchy

Není známo: gastrointestinální krvácení

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: fixní lékový exantém

Vzácně: vyrážka (makulo-papulární exantém)

Velmi vzácně: Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (okamžitě přerušit léčbu, viz bod 4.4)

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácně: akutní zhoršení renálních funkcí, které může velmi vzácně progredovat v proteinurii, oligurii nebo anurii, nebo akutní selhání ledvin, akutní intersticiální nefritidu

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Bylo hlášeno červené zbarvení moči. Toto může být způsobeno neškodným metabolitem metamizolu kyselinou rubazonovou, která se vyskytuje v nízkých koncentracích.

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-nejadouci-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 (závrať, 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. 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 (4-N-methylaminoantipyrin) může být vyloučen hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmaferézou.

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

Okamžitá opatření v případě závažné hypersenzitivní reakce (šoku)

Metamizol musí být vysazen při prvních známkách hypersensitivní reakce (např. kožní reakce jako je kopřivka a zarudnutí, neklid, bolest hlavy, záchvaty pocení, nauzea). Je třeba zajistit žilní přístup. Kromě běžných pohotovostních opatření jako je Trendelenburgova pozice, udržení průchodnosti dýchacích cest a podání kyslíku, může být zapotřebí podání sympatomimetik, expandérů objemu nebo glukokortikoidů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Metamizol je derivát pyrazolonu s analgetickým, antipyretickým a spasmolytickým účinkem. Mechanismus jeho účinku není plně 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

Absorpce a biotransformace

Po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je přibližně 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 jevu není známý. Při krátkodobé léčbě není kumulace metabolitů významná.

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.

Eliminace

Po intravenózním podání je plazmatický poločas metamizolu přibližně 14 minut. Zhruba 96 % radioaktivně značené dávky se po intravenózním podání vyloučí močí a přibližně 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.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Po jednorázovém perorálním podání se poločas MAA a FAA u pacientů s cirhózou jater prodloužil přibližně 3násobně, zatímco poločas AA a AAA se ve stejném rozsahu nezvýšil. U těchto pacientů je zapotřebí vyvarovat se podávání vysokých dávek.

Porucha funkce ledvin

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

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 Heinzových 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.

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.

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 mláďat.

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

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka. Neexistují zkušenosti týkající se účinku u kojenců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Makrogol 6000
Krospondon (typ A)
Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v PVC/Al blistrech vložených v krabici.

Velikosti balení:
10, 20, 30, 50 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/104/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 1. 2020