

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizol Auxilto 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 40,0 mg laktózy 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 x 8,2 mm s 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 Metamizol Auxilto je indikován u dospělých a dospívajících od 15 let k léčbě:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Perorální podání je v mnoha případech dostačující k dosažení uspokojivé analgezie. Pokud je vyžadován rychlý nástup analgetického účinku nebo v případech, kde perorální podání není vhodné (např. při zvracení, poruchách polykání apod.), doporučuje se podání intravenózní nebo intramuskulární. Je však třeba 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 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 přípravku a účinek přetrvává obvykle asi 4 hodiny.

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

V následující tabulce je uvedena doporučená jednotlivá dávka a maximální denní dávka v závislosti na hmotnosti a věku:

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater a ledvin

Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovanému podávání 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 Metamizol Auxilto se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 15 let vzhledem k danému množství 500 mg metamizolu obsaženému v jedné tabletě. K dispozici jsou jiné lékové formy/sily, které jsou vhodnější pro dávkování u dětí a mladších dospívajících.

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění. V případě dlouhodobější léčby přípravkem Metamizol Auxilto je třeba pravidelně monitorovat krevní obraz, včetně diferenciálního krevního rozpočtu.

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se tablety polykat vcelku, bez kousání a zapíjet je dostatečným množstvím vody (asi polovina sklenice).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na nebo jiné pyrazolony (např. fenazon, propyfenazon) nebo pyrazolidiny (např. fenylobutazon, oxyfenbutazon); to se týká také pacientů, u nichž se již dříve vyskytla agranulocytóza po podání některé z těchto látek; nebo hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě) nebo poruchy hematopoézy.
- Analgetické astma nebo analgetická intolerance typu urtikarie/angioedém, tj. pacienti reagující bronchospasmem nebo jinými typy anafylaktoidních reakcí (např. urtikarie, rinitida, angioedém) na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, jako je diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen.
- Vrozený deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Akutní intermitentní hepatická porfyrie (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 mohly by 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 třeba neprodleně vyšetřit kompletní krevní obraz. V monitorování krevního obrazu se má pokračovat, dokud se neupraví na původní hodnoty.

V případě dlouhodobějšího podávání metamizolu je třeba pravidelně monitorovat krevní obraz (včetně diferenciálního rozpočtu) (viz také bod 4.2).

Pancytopenie

V případě výskytu pancytopenie musí být léčba ihned ukončena a musí být kontrolován krevní obraz, dokud se neupraví na normální hodnoty. Všechny pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich během léčby metamizolem objeví známky a příznaky nasvědčující poruchám krve (např. celková slabost, infekce, přetrvávající horečka, vznik modřin, krvácení, bledost).

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.).

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Riziko možného vzniku těžkých anafylaktoidních reakcí na metamizol je zvláště zvýšeno u pacientů:

- s astmatem indukovaným analgetiky nebo s intolerancí analgetik typu urtikarie/angioedém (viz bod 4.3).
- s bronchiálním astmatem, zejména se současnou rinosinuitidou nebo nosními polypy.
- s chronickou urtikarií.
- s intolerancí barviv (např. tartrazin) nebo konzervačních látek (např. benzoáty).
- s intolerancí alkoholu. Tito pacienti reagují 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 provést podrobnou anamnézu. U pacientů se zvýšeným rizikem anafylaktoidních reakcí smí být metamizol podán pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému přínosu léčby. Jestliže je i za těchto okolností metamizol podáván, je nutný přísný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici prostředky ke zvládnutí život ohrožujícího stavu. Anafylaktický šok se vyskytuje hlavně u citlivých pacientů. Proto je nutná opatrnost u astmatických nebo atopických pacientů (viz bod 4.3).

Izolované hypotenzní reakce

Podání metamizolu může vyvolat hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce zřejmě závisí na dávce. Jejich výskyt je pravděpodobnější po parenterálním podání, spíše než po perorálním podání.

Riziko reakcí tohoto typu je rovněž zvýšeno:

- u pacientů s preexistující hypotenzí, hypovolemii nebo dehydratací, s nestabilním oběhem nebo s počínajícím oběhovým selháním.
- u pacientů s vysokou horečkou.

U těchto pacientů musí být indikace stanovena zvláště pečlivě, a je nutné je pečlivě monitorovat. Ke snížení rizika hypotenzní reakce mohou být nezbytná preventivní opatření (např. stabilizace oběhu).

U pacientů, u nichž je absolutně nezbytné vyhnout se snížení krevního tlaku, tj. pacienti s těžkou koronární srdeční chorobou nebo pacienti s významnou stenózou cév zásobujících kreví mozek, se smí metamizol podávat pouze za přísného sledování hemodynamických parametrů.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je zapotřebí 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 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.

Ovlivnění laboratorních metod

U pacientů užívajících metamizol byly hlášeny abnormální výsledky laboratorních a diagnostických testů, které vyžívají Trinderovu reakci nebo podobné reakce (např. k měření sérových hladin kreatininu, triacylglycerolů, HDL cholesterolu a kyseliny močové).

Metamizol Auxilto 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 potahované tabletě, což odpovídá 1,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou dle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přidáním metamizolu k methotrexátu se může zvýšit hematotoxicita methotrexátu, 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 kyseliny acetylsalicylové jako prevenci srdečních příhod.

Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů:

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.

Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, methadonem, 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 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 podání metamizolu

během třetího trimestru se má plodová voda a ductus arteriosus kontrolovat 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 kojene 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

Klinické údaje o účinku metamizolu na fertilitu nejsou dostupné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při doporučených dávkách metamizolu není ovlivněna pacientova schopnost reagovat a soustředit se. 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, 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 ($\geq 1/100$ 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).

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Třídy 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 Anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce ² Kožní a slizniční reakce (svědění, pálení, zarudnutí, kopřivka, otoky, dušnost a gastrointestinální obtíže) ³
Srdeční poruchy	Není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenzní reakce ⁴
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, poléková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Zhoršení nedostatečnosti ledvin ⁵
	Není známo	Akutní intersticiální nefritida

- ¹ Tyto reakce jsou považovány za reakce imunologické povahy. Mohou se objevit i přesto, že byl metamizol již dříve užíván bez komplikací.
Tato reakce není závislá na dávce a může se objevit kdykoli v průběhu léčby. Agranulocytóza je charakterizována vysokou horečkou (která přetrvává nebo se znovu objeví), bolestí v krku, potíženími 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. Zvětšení lymfatických uzlin je mírné nebo žádné. Rychlost sedimentace erytrocytů je výrazně zvýšena. Typické známky trombocytopenie zahrnují zvýšený sklon ke krvácení a výskyt petechií na kůži a sliznicích.
- ² Tyto reakce se mohou být závažné a život ohrožující, v některých případech i fatální. Mohou se objevit i v případě, že metamizol byl dříve podáván bez komplikací. Mohou se objevit ihned po podání nebo také několik hodin po podání metamizolu; ve většině případů se ale objevují do jedné hodiny po podání.
- ³ Mírnější reakce se mohou rozvinout do těžkých forem s generalizovanou urtikarií, těžkým angioedémem (včetně angioedému laryngu), těžkým bronchospasmem, srdeční arytmií, poklesem krevního tlaku (kterému někdy předchází zvýšení krevního tlaku) a oběhovým šokem. U pacientů se syndromem analgetického astmatu se poruchy imunitního systému typicky projevují formou astmatických záchvatů.
- ⁴ Mohou být farmakologického původu a nejsou doprovázeny dalšími známkami anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Takové reakce mohou vést k výraznému izolovanému poklesu krevního tlaku.
- ⁵ Akutní zhoršení renálních funkcí může především u pacientů s anamnézou onemocnění ledvin progredovat v oligurii, anurii, proteinurii nebo v akutní selhání ledvin.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

V případech akutního předávkování byly hlášeny příznaky jako je nauzea, zvracení, abdominální bolest, zhoršení funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. ve formě intersticiální nefritidy) a vzácněji centrálně nervové příznaky (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles tlaku krve, který může progredovat do šoku a tachykardie. Po velmi vysokých dávkách může vylučování kyseliny rubazonové způsobit červené zbarvení moče.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum pro metamizol. Bezprostředně po požití metamizolu je možné se pokusit omezit další systémovou absorpci léčivé látky opatřeními primární detoxikace (např. výplach žaludku) nebo opatřeními 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 může vyžadovat obecnou a specifickou intenzivní léčbu a monitorování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Metamizol je pyrazolové analgetikum s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky. Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některé výsledky ze studií naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit MAA mohou mít jak centrální, tak periferní způsob účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na farmakologicky aktivní složku MAA. Biologická dostupnost MAA je přibližně 90% a je o něco vyšší po perorálním podání oproti parenterálnímu podání. Při podání společně s jídlem se farmakokinetika metamizolu významnou měrou nemění.

Biotransformace

Na klinickém účinku se podílí hlavně MAA, ale do jisté míry také 4-aminoantipyrin (AA). Hodnoty AUC u AA představují asi 25 % hodnot AUC u MAA. Zdá se, že metabolity 4-N acetylaminoantipyrin (AAA) a 4- N-formylaminoantipyrin (FAA) nemají klinický účinek. Kumulace metabolitů při krátkodobé léčbě je nevýznamná.

Distribuce

Metamizol prochází placentární bariérou. Metabolity metamizolu se vylučují do mateřského mléka. Stupeň vazby na bílkoviny je 58 % u MAA, 48 % u AA, 18 % u FAA a 14 % u AAA.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce bylo identifikováno 85 % metabolitů vylučovaných močí. Z toho byla 3 % ± 1 % MAA, 6 % ± 3 % AA, 26 % ± 8 % AAA, 23 % ± 4 % FAA. Renální clearance po jediné perorální dávce 1 g metamizolu byla 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. Související plazmatické poločasy byly 2,7 ± 0,5 hod u MAA, 3,7 ± 1,3 hod u AA, 9,5 ± 1,5 hod u AAA a 11,2 ± 1,5 hod u FAA.

Linearita/nelinearita

Je třeba poznamenat, že farmakokinetika všech metabolitů je nelineární. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce jater

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

Pacienti s poruchou 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

Akutní toxicita

Minimální LD metamizolu u myši a potkanů: přibližně 4000 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 anemie a toxicity kostní dřevě.

Mutagenita

V literatuře byly popsány pozitivní i negativní výsledky. Studie *in vitro* a *in vivo* se specifikovaným Hoechst tříděným materiálem však nepodaly žádné náznaky mutagenní schopnosti.

Kancerogenita

Ve studiích doby života 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 tablety

Mastek
Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu
Oxid titaničitý (E 171)
Magnesium-stearát
Čištěný ricinový olej

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny v PVC/Al foliovém blistru a v krabici.

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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Auxilto Healthcare s.r.o.
Bucharova 2657/12, Stodůlky
158 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/166/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 5. 2022