

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Afexil 500 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Jedna 2ml ampulka injekčního roztoku obsahuje 1 000 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Jedna 5ml ampulka injekčního roztoku obsahuje 2 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 32,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prostý viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Afexil je indikován k léčbě

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Metamizol nesmí být podán parenterálně pacientům s hypotenzí nebo pacientům hemodynamicky nestabilním.

U dětí a dospívajících do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8-16 mg/kg tělesné hmotnosti. V případě horečky u dětí je obvykle dostačující dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu v jednotlivé dávce,

kteřou lze podávat až 4krát denně v intervalech 6-8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4 000 mg. Zřetelný účinek lze očekávat 30 minut po parenterálním podání.

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

Tělesná hmotnost	Věk	Jednotlivá dávka		Maximální denní dávka	
		(ml)	(mg)	(ml)	(mg)
5-8	3-11 měsíců	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 roky	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1 000
16-23	4-6 let	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1 600
24-30	7-9 let	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2 000
31-45	10-12 let	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1 000-2 800
46-53	13-14 let	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1 600-3 600
> 53	≥ 15 let	1,0-2,0*	500-1 000*	4,0-8,0*	2 000-4 000*

* Je-li to nutné, může být jednotlivá dávka zvýšena na 5 ml (odpovídá 2 500 mg metamizolu) a denní dávka na 10 ml (odpovídá 5 000 mg metamizolu).

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 dávku snížit. 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 podává kojencům, dětem a dospívajícím intravenózně nebo intramuskulárně.

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání.

Je nutné zajistit, aby při prvních známkách anafylaktické/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8) mohlo být podávání přerušeno a riziko izolované hypotenze reakce sníženo na minimum. Při parenterálním podání je nezbytné zajistit, aby pacient zůstal ležet a byl pod přísným lékařským dohledem. Navíc musí být v zájmu prevence hypotenze reakcí intravenózní injekce aplikována velmi pomalu, tj. nejvýše 1 ml (500 mg metamizolu) za minutu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné pyrazolony (např. fenazon, propyfenazon) nebo pyrazolidiny (např. fenylobutazon, oxyfenbutazon) což zahrnuje i pacienty, u nichž se po podání těchto látek rozvinuly závažné kožní reakce (viz body 4.4 a 4.8); nebo hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolem, jinými pyrazolony nebo pyrazolidiny.
- Porucha funkce kostní dřeně nebo onemocnění krvetvorného systému.
- Použití u pacientů se syndromem analgetiky vyvolaného astmatu nebo s intolerancí analgetik typu urtikarie/angioedém, tj. u pacientů, kteří reagují 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.

- Vrozený deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Akutní intermitentní hepatická porfýrie (riziko vyvolání porfýrické ataky).
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Přípravek Afexil nesmí být podáván parenterálně pacientům s hypotenzí nebo nestabilním oběhem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Agranulocytóza

Léčba metamizolem může způsobit agranulocytózu, která může být fatální (viz bod 4.8). Může se objevit i poté, kdy předchází používání metamizolu bylo bez komplikací.

Metamizolem indukovaná agranulocytóza je idiosynkratický nežádoucí účinek. Není závislá na dávce a může se objevit kdykoli během léčby, dokonce i krátce po jejím ukončení.

Pacienti musí být poučeni, aby přerušili léčbu a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví kterékoli příznaky naznačující agranulocytózu (např. horečka, zimnice, bolest v krku a bolestivé změny sliznic, zejména v ústech, nose a krku nebo v oblasti genitálií nebo konečníku).

Pokud je metamizol užíván při horečce, některé příznaky vznikající agranulocytózy mohou zůstat nepovšimnuty. Podobně mohou být příznaky maskovány také u pacientů léčených antibiotiky.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující agranulocytózu, je třeba okamžitě provést kompletní krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu) a během čekání na výsledky musí být léčba ukončena. Pokud se agranulocytóza potvrdí, léčba nesmí být znovu zahájena (viz bod 4.3).

Pancytopenie

V případě výskytu pancytopenie musí být léčba ihned ukončena a krevní obraz musí být monitorován, dokud se neupraví. Všechny pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud se u nich během léčby objeví známky a příznaky svědčící o poruchách krve (např. zhoršení celkového zdravotního stavu, infekce, přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost).

Anafylaktický šok

Tyto reakce se vyskytují hlavně u citlivých pacientů. Metamizol proto má být předepisován s opatrností u pacientů s astmatem nebo atopií (viz bod 4.3).

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

Při volbě způsobu podání je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vyšším rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí.

Riziko možnosti vzniku těžkých anafylaktoidních reakcí na metamizol je u výrazně zvýšeno u pacientů s:

- astmatem indukovaným analgetiky nebo s intolerancí analgetik typu urtikarie-angioedém (viz bod 4.3).
- bronchiálním astmatem, zejména u pacientů se současnou rinosinuitidou nebo nosními polypy.
- 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 dispoziční resuscitační vybavení.

Izolované hypotenzní reakce

Metamizol může vyvolat hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce zřejmě závisí na dávce a jejich výskyt je pravděpodobnější po parenterálním podání než po podání perorálním.

Riziko takových reakcí se také zvyšuje:

- jestliže se intravenózní injekce podává rychle.
- u pacientů s hypotenzí, hypovolemií 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 nutný přísný lékařský dohled. Ke snížení rizika hypotenzních reakcí mohou být nezbytná preventivní opatření (např. oběhová stabilizace).

U pacientů, u nichž nesmí dojít k poklesu krevního tlaku, např. u pacientů s těžkou ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientů s významnou cerebrovaskulární stenózou, se smí metamizol podávat pouze za přísného sledování hemodynamických parametrů.

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

Je nutné zajistit, aby při prvních známkách anafylaktické/anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8) mohlo být podávání přípravku přerušeno a riziko izolované hypotenzní reakce sníženo na minimum.

Intravenózní injekce musí být podávána velmi pomalu (nejvýše 1 ml za minutu).

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. Známky a příznaky zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu dalších lékových hypersenzitivních reakcí (např. kožní vyrážky, krevní dyskrázie, horečky 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 příznaky naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů musí 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, triacylglycerolů, HDL-cholesterolu nebo kyseliny močové v séru).

Přípravek Afexil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,7 mg sodíku v jednom ml injekčního roztoku, 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 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 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 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.

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 schopnosti reagovat a soustředit se. Preventivně, alespoň při podávání vyšších dávek, je třeba vzít v úvahu možnost ovlivnění, a pacienti se proto mají vyvarovat obsluhování strojů, řízení vozidel či 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
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Reakce v místě vpichu ⁷

¹ Tyto reakce jsou pravděpodobně imunologické. Mohou se projevit i v případě, že předchozí podání metamizolu proběhlo bez komplikací.

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 bezprostředně po podání metamizolu nebo několik hodin po něm; obvykle se však objeví během první hodiny po podání.

³ Tyto mírné reakce mohou přejít do těžkých forem s generalizovanou kopřivkou, těžkým angioedémem (včetně laryngeálního edému), těžkým bronchospasmem, srdečními arytmiemi, poklesem krevního tlaku (někdy i s předchozím vzestupem krevního tlaku) a oběhovým šokem.

- U pacientů se syndromem analgetiky vyvolaného astmatu 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. Rychlá intravenózní injekce může riziko takové hypotenzní reakce zvyšovat.
- 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.
- 7 V místě vpichu se může objevit bolest a lokální reakce. Ty mohou někdy zahrnovat i flebitidu.

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 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

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 celkovou 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 derivát pyrazolonu s analgetickými, antipyretickými a spasmolytickými účinky. Mechanismus účinku není zcela objasněn. Údaje z některých klinických studií naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit MAA (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít jak centrální tak periferní mechanismus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biotransformace

Na klinické účinnosti se podílí převážně MAA a do jisté míry také metabolit 4-aminoantipyrin (AA). Hodnoty AUC pro AA představují asi 25 % hodnot AUC pro MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) jsou zřejmě farmakologicky neaktivní.

Distribuce

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

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

Eliminace

Po intravenózní dávce je plazmatický poločas metamizolu přibližně 14 minut. Přibližně 96 % intravenózní dávky značené radioaktivním izotopem bylo vyloučeno v moči a přibližně 6 % ve stolici.

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 jednorázovém perorálním podání 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 vyvarovat vysokých dávek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Minimální LD metamizolu u myší a potkanů: přibližně 2 300 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg MAA na kg tělesné hmotnosti intravenózně. 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 známky 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 neprokázaly žádné náznaky mutagenní schopnosti.

Kancerogenita

V celoživotních studiích u potkanů a u NMRI potkanů nebyly prokázány žádné kancerogenní účinky metamizolu.

Reprodukční toxicita

Studie u potkanů a králíků neindikují teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina sírová 10%

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen společně s jinými injekčními léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hnědá 2ml ampulka z borosilikátového skla, neutrální hydrolytické třídy typu I, s vyznačeným šedým bodem lomu a 2 identifikačními zelenými kroužky obsahuje 2 ml přípravku Afexil.

Hnědá 5ml ampulka z borosilikátového skla, neutrální hydrolytické třídy typu I, s vyznačeným šedým bodem lomu a 2 identifikačními zelenými kroužky obsahuje 5 ml přípravku Afexil.

Velikost balení:

2ml ampulky: 5, 10, 100 ampulek.

5ml ampulky: 5, 10 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok může být naředěn v 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy, 0,9% (9 mg/ml) roztoku NaCl nebo Ringerově roztoku.

Po naředění musí být tyto roztoky podány okamžitě, protože jejich stabilita je omezená.

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/454/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 4. 2025