

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml (20 kapek) obsahuje metamizolum natricum monohydricum 500 mg

1 kapka obsahuje metamizolum natricum monohydricum 25 mg

Pomocné látky se známým účinkem

1 ml (20 kapek) přípravku METAMIZOL STADA obsahuje 1,5 mmol (nebo 33,4 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Popis přípravku: čirý, žlutý roztok s malinovou příchutí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

METAMIZOL STADA je indikován ve všech věkových skupinách k léčbě:

- Akutní silné posttraumatické nebo pooperační bolesti
- Bolestivých kolik
- Nádorové bolesti
- Jiné akutní nebo chronické silné bolesti, pokud je jiná léčba kontraindikována
- Vysoké horečky, která neodpovídá na jinou léčbu

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

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

Dětem a dospívajícím do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8-16 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. V případě horečky u dětí je obvykle dostačující dávka 10 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1 000 mg. V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4x denně v intervalech 6-8 hodin.

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 kapek	mg	počet kapek	mg
< 9	< 12 měsíců	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 let	3-10	75-250	12-40	300-1000
16-23	4-6 let	5-15	125-375	20-60	500-1500
24-30	7-9 let	8-20	200-500	32-80	800-2000
31-45	10-12 let	10-30	250-750	40-120	1000-3000
46-53	13-14 let	15-35	375-875	60-140	1500-3500
> 53	≥ 15 let	20-40	500-1000	80-160	2000-4000

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

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.

Způsob podání

Perorální podání.

Kapky se užívají nakapané do trochy vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na pyrazolony nebo pyrazolidiny, např. léčivé přípravky obsahující sodnou sůl metamizolu, propyfenazon, fenazon nebo fenylobutazon, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolem, jinými pyrazolony nebo pyrazolidiny
- analgetické astma nebo intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, tj. pacienti reagující bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, např. diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen
- porucha funkce kostní dřeně (např. po cytostatické léčbě);
- porucha funkce kostní dřeně nebo onemocnění krvetvorného systému
- vrozený defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy;
- akutní hepatická porfyrie
- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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).

METAMIZOL STADA obsahuje pyrazolonový derivát sodné soli metamizolu a je spojován se vzácně se vyskytujícím, ale život ohrožujícím rizikem vzniku šoku (viz bod 4.8).

U pacientů, u kterých se objeví anafylaktoidní reakce po podání přípravku METAMIZOL STADA, je riziko vzniku podobných reakcí na jiná, nenarkotická, analgetika obzvlášť vysoké.

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

Pancytopenie

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

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

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

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

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

Těžké kožní reakce

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

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

sledovány.

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

Hypotenzní reakce

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

- pacienti s preexistující hypotenzí, hypovolémií nebo dehydratací, pacienti s nestabilním oběhem nebo počátečním oběhovým selháním (např. pacienti s infarktem myokardu nebo s polytraumatem)
- pacienti s vysokou horečkou.

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

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

Léky indukované poškození jater

U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Symptomy zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka, krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie) nebo doprovázené projevy autoimunitní hepatitidy. Většina pacientů se po přerušení léčby metamizolem zotavila; v ojedinělých případech však byla hlášena progresse vedoucí až k akutnímu selhání jater vyžadujícímu transplantaci.

Mechanismus poškození jater vyvolaného metamizolem není zcela objasněn, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů má být léčba metamizolem přerušena a mají být posouzeny jaterní funkce.

Metamizol nesmí být znovu nasazen pacientům s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 33,4 mg sodíku v jednom ml (20 kapek), což odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetická indukce metabolizujících enzymů:

Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4.

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

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

Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů mají známý potenciál způsobit interakce s perorálními antikoagulanty, kaptoprilem, lithiem, methotrexátem a triamterenem a ovlivnit účinnost antihypertenziv a diuretik. Není známo, jak dalece k těmto interakcím metamizol přispívá.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití metamizolu u těhotných žen.

Na základě publikovaných údajů u těhotných žen vystavených metamizolu během prvního trimestru (n = 568) nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenních nebo embryotoxických účinků. Ve vybraných případech by jednotlivé dávky metamizolu podané během prvního a druhého trimestru mohly být akceptovány, pokud neexistují jiné možnosti léčby. Nicméně obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Použití během třetího trimestru je spojeno s fetotoxicitou (porucha funkce ledvin a uzávěr ductus arteriosus), a proto je používání metamizolu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě neúmyslného použití metamizolu během třetího trimestru mají být plodová voda a ductus arteriosus kontrolovány ultrazvukem a echokardiografií.

Metamizol prochází placentární bariérou.

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

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek METAMIZOL STADA může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

<i>velmi časté</i>	≥ 1/10
<i>časté</i>	≥ 1/100 to < 1/10
<i>méně časté</i>	≥ 1/1,000 to < 1/100
<i>vzácné</i>	≥ 1/10,000 to < 1/1,000
<i>velmi vzácné</i>	<1/10,000
<i>není známo</i>	z dostupných údajů nelze určit

Hlavní nežádoucí účinky metamizolu souvisejí s hypersenzitivními reakcemi. Nejvýznamnějšími

jsou šok a agranulocytóza. Tyto účinky se vyskytují velmi vzácně, ale jsou život ohrožující a mohou se objevit také v případě, kdy při předchozím podání metamizolu se žádné komplikace neobjevily.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: leukopenie

Velmi vzácné: agranulocytóza nebo trombocytopenie

Není známo: pancytopenie, včetně případů s letálním zakončením

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

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

Neočekávané zhoršení zdravotního stavu může ukazovat na agranulocytózu.

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

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce

Velmi vzácné: těžké život ohrožující anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce

Takovéto reakce se mohou objevit během podání, nebo také hodiny po podání přípravku. Ve většině případů se ale objevují do jedné hodiny po podání.

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

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

Cévní poruchy:

Vzácné: hypotenzní reakce během nebo po podání

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

Poruchy jater a žlučových cest:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: lékový nebo jiný exantém (vyrážka)

V ojedinělých případech se může objevit Stevens- Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN).

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

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

Poruchy ledvin a močových cest:

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum metamizolu. Krátce po požití metamizolu lze zahájit opatření ke snížení jeho absorpce do organismu (např. podání aktivního uhlí). Hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) může být vyloučen hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmaferézou. Léčba intoxikace a prevence závažných komplikací může vyžadovat intenzivní resuscitační léčbu a monitorování.

Léčba těžké hypersenzitivní reakce (šoku)

Je třeba zahájit urgentní léčbu dle platných postupů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony.

ATC kód: N02BB02

Mechanismus účinku

Metamizol je derivát pyrazolonu s analgetickým, antipyretickým a mírným protizánětlivým a spazmolytickým účinkem. Má nejsilnější analgetický účinek ze všech pyrazolonových derivátů. Podobně jako u jiných analgetik nebyl mechanismus jeho účinku podrobně objasněn. Zahrnuje inhibici syntézy prostaglandinu (PGE₁ a PGE₂) a reverzibilní inhibici agregace trombocytů. Inhibuje cyklooxygenázu a ovlivňuje účinek arachidonové kyseliny. Zdá se, že účinek má současně i centrálně působící složku. Součástí analgetického účinku je také snížení centrální percepce bolesti stimulací neuronů inhibujících dráhu bolesti.

Antipyretický účinek je zprostředkován centrálním působením na hypothalamické termoregulační centrum. Tento účinek je zvýšen únikem tepla na periferii. Protizánětlivý účinek metamizolu je odvozen z jeho antiexudativních a vazokonstrikčních vlastností, které mohou být, alespoň zčásti, způsobeny inhibicí syntézy endogenních prostaglandinů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je metamizol rychle a téměř kompletně absorbován v gastrointestinálním traktu.

Biotransformace

Metamizol je rychle zcela neenzymaticky hydrolyzován na aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Dalším štěpením vzniká aktivní 4-aminoantipyrin (AA) a 4-N acetylaminoantipyrin (AAA). Další metabolickou cestou je nekompletní oxidace MAA na N-formylaminoantipyrin (FAA). Tyto metabolity představují pouze 65-70 % podané dávky.

Distribuce

Maximální plazmatické koncentrace (všech metabolitů) je dosaženo přibližně za 30-90 minut po podání. Po perorálním podání 1g metamizolu je maximální plazmatická koncentrace MAA (C_{max}) $10,5 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$. Po rektálním podání 1 g metamizolu je maximální plazmatická koncentrace MAA (C_{max}) $6,1 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$.

Stupeň vazby na bílkoviny je 57,6 % u MAA, 47,9 % u AA, 17,8 % u FAA a 14,2 % u AAA.

Eliminace

Farmakokinetická odpověď metabolitů je závislá na dávce. K eliminaci dochází z 90 % ledvinami, kde je hlavním metabolitem AAA, a z 10 % biliární cestou, poločas eliminace je přibližně 10 hodin.

U starších pacientů je eliminační poločas MAA zvýšen z 2,6 hodin (12 dobrovolníků ve věku 21-30 let) na 4,5 hodiny (9 dobrovolníků ve věku 73-90 let).

Po intramuskulárním podání vykazují metabolity metamizolu srovnatelný profil.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická/chronická toxicita

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

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

Mutagenní a kancerogenní potenciál

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

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

Reprodukční toxicita

Studie embryotoxicity u potkanů a králíků neprokázaly žádné teratogenní účinky.

Embryoletální účinky byly pozorovány u králíků při 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 dávkách 250 mg /kg tělesné hmotnosti. Fertilita generace F1 nebyla ovlivněna.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný,
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
dihydrát sodné soli sacharinu,
sukralosa
malinové aroma (obsahuje přírodní a přírodně identická aromata: propylenglykol (E1520),
triacetin (E1518), maltol (E636)
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Doba použitelnosti po prvním otevření: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem a chladem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z tmavého skla (typ III) vybavena LDPE uzávěrem s kapátkem a uzavřena HDPE/PP šroubovacím uzávěrem s dětskou bezpečnostní pojistkou.

Velikost balení: 10 ml, 20 ml, 50 ml nebo 100 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/456/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 11. 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 21. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 4. 2025