

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizol Medreg 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 32,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé kulaté ploché tablety (průměr přibližně 12,5 mm) s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Metamizol Medreg je indikován při:

- silné akutní nebo chronické bolesti.
- vysoké horečky nereagující na jiná opatření.

Metamizol Medreg je indikován k léčbě dospělých a dospívajících od 15 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

V mnoha případech je k dosažení uspokojivé analgezie dostačující perorální podání. Pokud je požadován rychlý nástup analgetického účinku nebo není-li indikováno perorální podání (např. v případě zvracení, při poruchách polykání apod.), doporučuje se intravenózní nebo intramuskulární podání. 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 4krát denně v intervalech 6–8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4 000 mg.

Nástup účinku lze očekávat 30 až 60 minut po perorálním podání a obvykle trvá asi 4 hodiny.

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

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	
kg	věk	počet tablet	mg	počet tablet	mg
> 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 snížena míra eliminace, je třeba se vyhnout opakovanému podání vysokých dávek. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku. Dosavadní zkušenosti s dlouhodobým užíváním metamizolu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

Starší pacienti, oslabení pacienti a pacienti se sníženou clearance kreatininu

Dávka má být snížena u starších pacientů, u oslabených pacientů a u pacientů se sníženou clearance kreatininu, protože může být prodloužena eliminace metabolitů metamizolu.

Pediatrická populace

Dávkování viz tabulka výše.

Metamizol Medreg se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím 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.

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se užívají v celku a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Metamizol Medreg lze užít s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné pyrazolony (např. fenazon, propyfenazon) nebo pyrazolidiny (např. fenylobutazon, oxybutazon), nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Agranulocytóza v anamnéze vyvolaná metamizolem, jinými pyrazolony nebo pyrazolidiny.
- Porucha funkce kostní dřeně (např. po léčbě cytostatiky) nebo onemocnění krvevorného systému.
- Použití u pacientů se známým syndromem analgetického astmatu nebo známou analgetickou intolerancí typu urtikárie/angioedém, tj. u pacientů, kteří reagují bronchospasmem nebo jinými anafylaktoidními reakcemi (např. urtikárie, rinitida, angioedém) na salicyláty, paracetamol nebo jiná nenarkotická analgetika jako je diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen.
- Vrozený defekt glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko vyvolání porfyrické ataky).
- Třetí trimestr těhotenství.

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 předchozí 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 okamžitě přerušena a krevní obraz musí být sledován až do návratu k normálu (viz bod 4.8).

Všichni pacienti mají být informováni, aby vyhledali pomoc svého lékaře, pokud se během léčby u nich objeví symptomy (např. zhoršení celkového zdravotního stavu, infekce, přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost) naznačující krevní dyskrázii.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou metamizolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) 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.

Pacienti musí být upozorněni na symptomy těchto kožních reakcí a tyto reakce u nich 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 vzniku možných závažných anafylaktoidních reakcí na metamizol je významně zvýšeno u pacientů s:

- syndromem analgetického astmatu nebo analgetickou intolerancí typu urtikárie/angioedém (viz bod 4.3),
- bronchiálním astmatem, obzvláště u pacientů se souběžnou rinosinusitidou nebo nosními polypy,
- chronickou urtikárií,
- intolerancí/hypersenzitivitou na barviva (např. tartrazin) nebo konzervanty (např. benzoáty),
- intolerancí na alkohol. Tito pacienti reagují již na malé množství alkoholických nápojů symptomy jako je kýchání, slzení a výrazné zarudnutí obličeje. Taková alkoholová intolerance může indikovat dříve nediodagnostikovaný syndrom analgetického astmatu (viz bod 4.3).

Před podáním metamizolu je u pacientů zapotřebí v souladu s výše uvedeným odebrat anamnézu. U pacientů se zvýšeným rizikem anafylaktoidních reakcí má být metamizol podán pouze po důkladném zvážení potenciálních rizik a očekávaných benefitů léčby. Pokud je v těchto případech metamizol podán, pacient má být pod pečlivým lékařským dohledem a musí být okamžitě k dispozici nutná pohotovostní opatření.

Anafylaktický šok se může objevit zejména u senzitivních pacientů. Je proto zapotřebí věnovat zvláštní pozornost pacientům s astmatem nebo atopií (viz bod 4.3).

Izolované hypotenzní reakce

Metamizol může indukovat hypotenzní reakce (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závislé na dávce. Tyto reakce pravděpodobněji vznikají u parenterálního než u perorálního podání.

Riziko těchto reakcí je též zvýšené u

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

U těchto pacientů je tedy zapotřebí pečlivě stanovit indikaci a mají být pečlivě sledováni. Ke snížení rizika hypotenzních reakcí mohou být nutná preventivní opatření (např. hemodynamická stabilizace). U pacientů, u kterých je nutné vyhnout se snížení krevního tlaku, např. pacientů se těžkou ischemickou chorobou srdeční nebo významnou cerebrální stenózou, může být metamizol podán pouze v případě, kdy jsou pečlivě sledovány hemodynamické parametry.

Léky indukované poškození jater

U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem 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.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Metamizol Medreg má být podáván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik a pouze tehdy, jsou-li u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater přijata vhodná opatření (viz bod 4.2).

Vliv na laboratorní testy

U pacientů podstupujících léčbu metamizolem byly hlášeny abnormality v laboratorních a diagnostických testech na základě Trinderovy reakce nebo podobných reakcí (např. stanovení kreatininu, triglyceridů, HDL cholesterolu nebo sérových hladin kyseliny močové).

Metamizol Medreg obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,7 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,64 % 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 léčiv s možným snížením klinické účinnosti. Při současném podávání metamizolu se proto doporučuje opatrnost; v případě potřeby má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léčiva.

Přidáním metamizolu k methotrexátu se může zvýšit hematotoxicita methotrexátu, a to zejména u starších pacientů. Podávání této kombinace je tedy zapotřebí se vyhnout.

Metamizol může snižovat účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů. Proto je třeba opatrnosti při použití metamizolu u pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové jako kardioprotektiva.

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 užívání 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 k dispozici žádné klinické údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V rámci doporučeného dávkovacího rozmezí není známo žádné zhoršení schopnosti koncentrace nebo schopnosti reagovat. Preventivně, alespoň při vyšších dávkách, má však být zvážena možnost zhoršení těchto schopností a pacienti nemají obsluhovat stroje, řídit vozidla nebo se zapojovat do jiných rizikových činností. To platí zejména v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost nežádoucích účinků uvedených níže je definována pomocí následující konvence: 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).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: aplastická anemie, agranulocytóza, pancytopenie, včetně fatálních případů, leukopenie a trombocytopenie. Tyto reakce jsou považovány za reakce imunologické. Mohou se objevit i v případě, že předchozí podání metamizolu proběhlo bez komplikací. Mezi typické symptomy agranulocytózy patří zánětlivé změny sliznic (např. orofaryngeální, anorektální, genitální), bolest v krku, horečka (přetrvávající nebo opakující se). U pacientů užívajících antibiotika mohou být tyto symptomy minimální. Sedimentace erytrocytů je výrazně zrychlena a zvětšení lymfatických uzlin je mírné nebo zcela chybí.

Mezi typické symptomy trombocytopenie patří zvýšený sklon ke krvácení a petechie na kůži a sliznicích.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktický šok, anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce, které mohou být závažné až život ohrožující, v některých případech dokonce fatální. Mohou se objevit také v případě, že byl metamizol dříve tolerován bez komplikací. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce se mohou objevit ihned po podání nebo i několik hodin po něm; obvykle se však objeví během první hodiny po podání. Mírnější anafylaktické/anafylaktoidní reakce se typicky projevují kožními a slizničními symptomy (např. pruritus, pocit pálení, zarudnutí, urtikárie, otok), dyspnoí a méně často gastrointestinálními potížemi. Tyto mírné reakce se mohou rozvinout do těžkých forem s generalizovanou urtikárií, těžkým angioedémem (včetně laryngeálního edému), těžkým bronchospasmem, srdečními arytmiemi, poklesem krevního tlaku (kterému někdy předchází zvýšení krevního tlaku) a oběhovým šokem. U pacientů se syndromem analgetického astmatu má intolerance typicky formu astmatických záchvatů.

Není známo: Kounisův syndrom (srdeční onemocnění na alergickém základě)

Cévní poruchy

Není známo: izolované hypotenzní reakce (které mohou být farmakologického původu a nejsou doprovázeny jinými známkami anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce). Ve vzácných případech mohou takové reakce vést k závažnému poklesu krevního tlaku.

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 (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: zhoršení renální insuficience

Není známo: intersticiální nefritida

Ve velmi vzácných případech, zejména u pacientů s onemocněním ledvin v anamnéze, se může objevit akutní porucha funkce ledvin (akutní selhání ledvin), v některých případech s oligurií, anurií nebo proteinurií. V ojedinělých případech se může objevit akutní intersticiální nefritida.

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 případě akutního předávkování byly hlášeny symptomy jako nauzea, zvracení, bolest břicha, porucha funkce ledvin/akutní selhání ledvin (např. ve formě intersticiální nefritidy) a vzácněji

symptomy centrálního nervového systému (závrať, somnolence, kóma, křeče) a pokles krevního tlaku, který může progredovat do šoku a tachykardie.

Při velmi vysokých dávkách může vylučování kyseliny rubazonové způsobit červené zabarvení moči.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum pro metamizol. Krátce po požití metamizolu se lze pokusit o snížení systémové absorpce pomocí opatření primární detoxikace (např. gastrická laváž) nebo látek snižujících absorpci (např. podáním aktivního uhlí). Hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) může být eliminován hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmatickou filtrací.

Léčba intoxikace, stejně jako prevence závažných komplikací, může vyžadovat obecné a specializované sledování a léčbu v rámci intenzivní péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Metamizol je derivát pyrazolonu a má analgetické, antipyretické a spasmolytické vlastnosti.

Mechanismus účinku není zcela objasněn. Některé výsledky studií ukazují, že metamizol a hlavní metabolit MMA (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít jak centrální, tak periferní mechanismus účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Metamizol je po perorálním podání zcela hydrolyzován na farmakologicky aktivní 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je asi 90 % a je poněkud vyšší po perorálním podání než po parenterálním podání. Souběžné požití potravy nemá žádný významný vliv na kinetiku metamizolu.

Distribuce

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

Vazba na plazmatické proteiny je 58 % pro MAA, 48 % pro AA, 18 % pro FAA a 14 % pro AAA.

Biotransformace

Klinická účinnost je dána především MAA, ale do určité míry také metabolitem 4-aminoantipyrinem (AA). Hodnoty AUC pro AA představují přibližně 25 % hodnot AUC pro MAA. Metabolity 4-N-acetylaminoantipyrin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyrin (FAA) jsou zjevně farmakologicky neaktivní.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce bylo identifikováno 85 % metabolitů vyloučených močí. Z toho MAA tvořilo 3 ± 1 %, AA 6 ± 3 %, AAA 26 ± 8 % a FAA 23 ± 4 %. 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.

Související plazmatické poločasy byly $2,7 \pm 0,5$ hodiny pro MAA, $3,7 \pm 1,3$ hodiny pro AA, $9,5 \pm 1,5$ hodiny pro AAA a $11,2 \pm 1,5$ hodiny pro FAA.

Linearita/nelinearita

Je třeba poznamenat, že všechny metabolity mají nelineární farmakokinetiku. Klinický význam tohoto jevu není znám. Při krátkodobé léčbě je kumulace metabolitů nevýznamná.

Starší osoby

Při léčbě starších pacientů je AUC zvýšena 2 až 3krát.

Porucha funkce jater

Po jednorázovém perorálním podání se poločas MAA a FAA u pacientů s jaterní cirhózou zvýšil asi 3krát, zatímco poločas AA a AAA se nezměnil ve stejné míře. U těchto pacientů je třeba se vyhnout vysokým dávkám.

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje u pacientů s poruchou funkce ledvin vykazují sníženou rychlost eliminace některých metabolitů (AAA a FAA). U těchto pacientů je proto zapotřebí vyhnout se vysokým dávkám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická/chronická toxicita

Studie subchronické a chronické toxicity byly provedeny na různých druzích zvířat. Potkani dostávali 100–900 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti *per os* po dobu 6 měsíců. Při nejvyšší dávce (900 mg/kg tělesné hmotnosti) bylo po 13 týdnech pozorováno zvýšení počtu retikulocytů a Heinzových vnitřních tělísek.

Psi dostávali metamizol v dávkách 30–600 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců. Od 300 mg/kg tělesné hmotnosti byla pozorována na dávce závislá hemolytická anemie a funkční renální a jaterní změny.

Mutagení a karcinogenní potenciál

Ze studií mutagenity *in vitro* a *in vivo* ve stejných testovacích systémech existují pro metamizol protichůdné výsledky.

Dlouhodobé výzkumy na potkanech neprokázaly žádné známky tumorigenního potenciálu. Ve 2 ze 3 dlouhodobých studií na myších byla při vysokých dávkách pozorována zvýšená incidence hepatocelulárních adenomů.

Reprodukční toxicita

Studie embryotoxicity u potkanů a králíků neprokázaly žádné známky teratogenních účinků.

Embryoletální účinky byly pozorovány u králíků od denní dávky 100 mg/kg tělesné hmotnosti, která ještě nebyla toxická pro matku. U potkanů se při dávkách toxických pro matku objevily embryoletální účinky. Denní dávky nad 100 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů vedly k prodloužené březosti a porodním komplikacím se zvýšenou mortalitou samic a potomků.

Testy plodnosti prokázaly mírně sníženou rychlost březosti u rodičovské generace při dávce nad 250 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Plodnost F1 generace nebyla narušena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Makrogol 6000
Krospovidon (typ A)
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý, neprůhledný, jednodávkový PVC/Al blistr, buď dětský bezpečnostní s Al folií, laminovaný pergamenovým papírem, nebo blistr bez dětského bezpečnostního opatření s Al folií. Blistry jsou umístěny v krabičce.

Velikost balení: 6, 10, 12, 20, 50 nebo 60 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

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/507/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2026