

## 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 krvetvorného 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 rinosinuitidou 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 hypotenzi reakce

Metamizol může indukovat hypotenzi 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 hypotenzi 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  $3 \pm 1$  %, AA  $6 \pm 3$  %, AAA  $26 \pm 8$  % a FAA  $23 \pm 4$  %. Renální clearance po jednorázové perorální dávce 1 g metamizolu byla  $5 \pm 2$  ml/min pro MAA,  $38 \pm 13$  ml/min pro AA,  $61 \pm 8$  ml/min pro AAA a  $49 \pm 5$  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 nezvýšil 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.

### Mutagenní 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 2116/15  
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**

26. 11. 2024