

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metamizol Zentiva 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg monohydrátu sodné soli metamizolu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg laktózy (jako monohydrátu) a 32,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Podlouhlé bílé až slabě nažloutlé potahované tablety o rozměrech přibližně 16,2 × 8,2 mm s jednou půlicí rýhou. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Metamizol Zentiva je indikován k léčbě

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

Přípravek Metamizol Zentiva je indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 15 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Perorální podání je obvykle dostačující k dosažení uspokojivé analgezie. Pokud je vyžadován rychlý nástup analgetického účinku nebo perorální podání není indikováno (např. při zvracení, poruchách polykání apod.), doporučuje se podání intravenózní nebo intramuskulární. Je však nutné 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 4× denně v intervalech 6-8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4 000 mg.

Zřetelný nástup účinku lze očekávat 30-60 minut po perorálním podání.

Účinek přetrvává obvykle asi 4 hodiny.

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

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

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

#### 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 snížit dávku. Dosavadní zkušenosti s dlouhodobým užíváním metamizolu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nejsou dostatečné.

##### *Starší pacienti, oslabení pacienti a pacienti se sníženou clearance kreatininu*

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

##### *Pediatrická populace*

Dávkování viz tabulka výše.

Přípravek Metamizol Zentiva se nedoporučuje podávat dětem mladším 15 let vzhledem k danému množství 500 mg metamizolu obsaženému v jedné tabletě. K dispozici jsou jiné lékové formy/síly, které jsou vhodnější pro dávkování u mladších dětí.

#### Délka léčby

Délka léčby závisí na typu a závažnosti onemocnění.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se polykat tablety v celku bez kousání a zapít je dostatečným množstvím vody (přibližně půl sklenice).

Přípravek Metamizol Zentiva může být užíván s jídlem i bez něj (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné pyrazolony (např. fenazon, propyfenazon) nebo pyrazolidiny (např. fenylobutazon, oxyfenbutazon) nebo 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 analgetického astmatu nebo s analgetickou intolerancí typu urtikarie-angioedém, tj. pacienti se známým vznikem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí (např. urtikarie, rinitida, angioedém) po podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, např. diklofenaku, ibuprofenu, indometacinu nebo naproxenu.
- Vrozený deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (riziko hemolýzy).
- Akutní intermitentní hepatická porfyrie (riziko vyvolání porfyrické ataky).
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Agranulocytóza

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 musí být monitorován kompletní krevní obraz, dokud se neupraví.

Všechny pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich během léčby metamizolem objeví známky a příznaky svědčící o poruchách krve (např. zhoršení celkového stavu, infekce, přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, nauzea).

### 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

Riziko možnosti vzniku těžkých anafylaktoidních reakcí na metamizol je výrazně zvýšené 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.
- precitlivělostí 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.

Anafylaktický šok se může objevit hlavně u citlivých pacientů. Je proto třeba zvláštní opatrnosti u pacientů s astmatem nebo atopií (viz bod 4.3).

#### 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 je také zvýšeno u:

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

U těchto pacientů musí být indikace stanovena zvláště pečlivě a je nutný přísný lékařský dohled. Jsou nezbytná preventivní opatření (stabilizace oběhu) ke snížení rizika těžké hypotenzní reakce. Pacientům, u nichž je absolutně nezbytné se vyhnout snížení tlaku krve, tj. pacienti s těžkou ischemickou chorobou srdeční nebo pacienti s významnou cerebrovaskulární stenózou, se smí metamizol podávat pouze za přísného sledování oběhových funkcí.

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

#### Léky indukované poškození jater

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

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

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

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

#### 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, triglyceridů, HDL cholesterolu nebo kyseliny močové v séru).

#### Přípravek Metamizol Zentiva obsahuje laktózu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 32,7 mg sodíku v jedné tabletě, 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 užití 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 používání strojů, řízení vozidel a 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 <sup>1</sup> Agranulocytóza a pancytopenie včetně fatálních případů <sup>1</sup> Leukopenie <sup>1</sup> Trombocytopenie <sup>1</sup>
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktický šok <sup>2</sup> Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce <sup>2</sup> Kožní a slizniční příznaky (pruritus, pálení, zarudnutí, kopřivka, otoky), dyspnoe a vzácněji gastrointestinální potíže <sup>3</sup>
Srdeční poruchy	Není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenzní reakce <sup>4</sup>
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 <sup>5</sup> Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>5</sup>
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Zhoršení renální insuficience <sup>6</sup>
	Není známo	Akutní intersticiální nefritida

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 okamžitě po podání metamizolu nebo několik hodin po něm; obvykle se však objeví během první hodiny po podání.

<sup>3</sup> Tyto mírné reakce mohou přejít do závažnějších forem, s generalizovanou kopřivkou, závažným angioedémem (včetně laryngeálního edému), závažným 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.

<sup>4</sup> Mohou mít farmakologický původ a nemusí být doprovázeny jinými příznaky anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce. Taková reakce vede jen zřídka k závažnému poklesu krevního tlaku.

<sup>5</sup> 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).

<sup>6</sup> 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.

### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

### Příznaky předávkování

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 zbarvení moče.

### Léčba předávkování

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. Některé výsledky studií naznačují, že metamizol a jeho hlavní metabolit (4-N-methylaminoantipyrin) mohou mít jak centrální, tak periferní mechanismus účinku.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání je metamizol zcela hydrolyzován na farmakologicky aktivní složku 4-N-methylaminoantipyrin (MAA). Biologická dostupnost MAA je přibližně 90 % a je o něco vyšší po perorálním podání, než po podání parenterálním. Současné požití potravy nemá na kinetiku metamizolu žádný relevantní vliv.

### Distribuce

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

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

### Biotransformace

Hlavně MAA, ale do jisté míry také 4-aminoantipyridin (AA) se podílí na klinické účinnosti. Hodnoty AUC u AA tvoří asi 25 % hodnot AUC u MAA. Metabolity 4-N acetylaminoantipyridin (AAA) a 4-N-formylaminoantipyridin (FAA) jsou zřejmě farmakologicky neaktivní.

### Eliminace

Bylo identifikováno 85 % metabolitů, které se po jednorázové perorální dávce vyloučily močí. Z toho bylo 3 ± 1 % MAA, 6 ± 3 % AA, 26 ± 8 % AAA a 23 ± 4 % FAA. Po jednorázové perorální dávce 1 g metamizolu byla renální clearance 5 ± 2 ml/min u MAA, 38 ± 13 ml/min u AA, 61 ± 8 ml/min u AAA a 49 ± 5 ml/min u FAA. Odpovídající plazmatické poločasy byly 2,7 ± 0,5 hodin u MAA, 3,7 ± 1,3 hodin u AA, 9,5 ± 1,5 hodin u AAA a 11,2 ± 1,5 hodin u FAA.

### 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 jednorázové perorální dávce 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 vyhnout vysokým dávkám.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Akutní toxicita

Minimální LD metamizolu u myši a potkanů: přibližně 4 000 mg/kg tělesné hmotnosti perorálně. Známkami intoxikace byly tachypnoe, sedace a premortální konvulze.

### Chronická toxicita

Po období 4 týdnů byly intravenózní injekce metamizolu tolerovány u potkanů (150 mg/kg tělesné hmotnosti denně) a u psů (50 mg/kg tělesné hmotnosti denně).

Studie chronické toxicity při perorálním podání byly prováděny u potkanů a psů po dobu 6 měsíců: Denní dávky až do 300 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a až do 100 mg/kg tělesné hmotnosti u psů nezpůsobily žádné příznaky intoxikace. Vyšší dávky u obou druhů způsobily chemické změny v séru a hemosiderózu v játrech a slezině; byly také zaznamenány příznaky anemie a toxicity kostní dřeně.

### Mutagenita

V literatuře byly popsány jak pozitivní, tak i negativní výsledky. Avšak, studie *in vitro* a *in vivo* se specifikovaným Hoechst tříděným materiálem nepodaly žádné náznaky mutagenní schopnosti.

### Kancerogenita

V celoživotních studiích na potkanech a NMRI potkanech nebyly prokázány žádné karcinogenní účinky metamizolu.

### Reprodukční toxicita

Studie na potkanech a králících neindikují teratogenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kukuřičný škrob  
Monohydrát laktózy  
Makrogol 6000  
Povidon (K 25)  
Magnesium-stearát  
Bramborový škrob

#### Potahová vrstva

Mastek  
Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu  
Oxid titaničitý (E171)  
Magnesium-stearát  
Čištěný ricinový olej

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Potahované tablety jsou baleny do neprůhledných PVC/Al fóliových blistrů a krabičky.  
Velikost balení: 12, 30, 50, 100 potahovaných tablet.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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**

Reg. č.: 07/036/24-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. 7. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 7. 2025