

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PALLADONE-SR capsules 2 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
PALLADONE-SR capsules 4 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
PALLADONE-SR capsules 8 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
PALLADONE-SR capsules 16 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PALLADONE-SR capsules 2 mg:
Jedna kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg hydromorfónium-chloridu.
PALLADONE-SR capsules 4 mg:
Jedna kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg hydromorfónium-chloridu.
PALLADONE-SR capsules 8 mg:
Jedna kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg hydromorfónium-chloridu.
PALLADONE-SR capsules 16 mg:
Jedna kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 16 mg hydromorfónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

PALLADONE-SR capsules 2 mg: tvrdé želatínové kapsuly z vrchnej časti žlté s čiernou potlačou HCR2, zo spodnej časti biele nepriehľadné, obsahujúce biele až takmer biele sférické častice.

PALLADONE-SR capsules 4 mg: tvrdé želatínové kapsuly z vrchnej časti bledomodrej farby s čiernou potlačou HCR4, zo spodnej časti bezfarebné priehľadné, obsahujúce biele až takmer biele sférické častice.

PALLADONE-SR capsules 8 mg: tvrdé želatínové kapsuly z vrchnej časti ružovej farby s čiernou potlačou HCR8, zo spodnej časti bezfarebné priehľadné obsahujúce biele až takmer biele sférické častice.

PALLADONE-SR capsules 16 mg: tvrdé želatínové kapsuly z vrchnej časti hnedej farby s čiernou potlačou HCR16, zo spodnej časti bezfarebné priehľadné obsahujúce biele až takmer biele sférické častice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PALLADONE-SR capsules je indikovaný dospelým a deťom vo veku od 12 rokov na liečbu silnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a deti od 12 rokov

Kapsuly PALLADONE-SR capsules sa majú užívať v 12-hodinových intervaloch. Dávka závisí od intenzity bolesti a anamnézy predchádzajúcej analgetickej liečby pacienta. 4 mg hydromorfónium-chloridu má účinok približne ekvivalentný s 30 mg morfin-sulfátu podaného perorálne. Zvyčajná počiatočná dávka PALLADONE-SR capsules je 2 – 4 mg každých 12 hodín. Pacient trpiaci silnou bolesťou má začať terapiu dávkou 4 mg PALLADONE-SR capsules každých 12 hodín. Nárast intenzity bolesti vyžaduje zvýšenie dávky hydromorfónium-chloridu, aby sa dosiahla primeraná analgézia.

Niektorí pacienti užívajúci PALLADONE-SR capsules podľa pravidelného časového intervalu môžu vyžadovať analgetikum s okamžitým účinkom ako „záchranu“ pri prelomovej bolesti. PALLADONE-SR capsules je lieková forma s predĺženým uvoľňovaním, a preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti.

Pediatrická populácia

Neodporúča sa podávať deťom do veku 12 rokov.

Starší pacienti

Starším pacientom sa dávky PALLADONE-SR capsules titrujú postupne až do dosiahnutia primeranej analgézie. Treba zdôrazniť, že títo pacienti často vyžadujú na dosiahnutie adekvátnej analgézie nižšie dávky.

Poruchy pečene a žľazových ciest

Títo pacienti môžu vyžadovať zníženie dávky. Dávka takýmto pacientom musí byť dôkladne nastavená na základe klinického účinku.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

Kapsuly sa môžu prehltnúť celé alebo sa môžu otvoriť a ich obsah vysypať do studeného kašovitého jedla. Obsah kapsúl sa nikdy nesmie drviť alebo injikovať, môže to viesť k rýchlemu uvoľneniu a absorpcii potenciálne fatálnej dávky hydromorfónium-chloridu.

Ciele a ukončenie liečby

Pred začatím liečby PALLADONE-SR capsules sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom na zhodnotenie potreby pokračujúcej liečby, zváženie ukončenia liečby a podľa potreby úpravu dávkovania. Keď pacient už liečbu hydromorfónom nepotrebuje, môže byť vhodné postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby

Hydromorfón sa nemá užívať dlhšie, ako je nevyhnutné.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- závažná respiračná depresia s hypoxiou a/alebo hyperkapniou
- závažná chronická obštrukčná choroba dýchacích ciest
- závažná bronchiálna astma
- kóma
- akútne brucho
- paralytický ileus
- súčasné podávanie inhibítorov monoaminoxidázy alebo obdobie dvoch týždňov od prerušenia ich užívania

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kapsuly PALLADONE-SR capsules sa majú podávať s opatnosťou starším pacientom alebo pacientom:

- so závažnou poruchou dýchacích funkcií
- so spánkovým apnoe
- užívajúcim lieky tlmiace centrálny nervový systém (pozri nižšie a časť 4.5)
- užívajúcim inhibítory monoaminoxidázy (IMAO, pozri nižšie a časť 4.5)
- s toleranciou, fyzickou závislosťou a pri vysadení lieku (pozri nižšie)
- s psychologickou závislosťou (adikciou), profilom zneužívania a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu (pozri nižšie)
- s úrazom hlavy, intrakraniálnymi léziami alebo zvýšeným intrakraniálnym tlakom, so zníženou úrovňou vedomia neistého pôvodu
- s hypotenziou
- s hypovolémiou
- s pankreatitídou
- s hypotyreoidizmom
- s toxickou psychózou
- s hypertrofiou prostaty
- s adrenokortikálnou nedostatočnosťou (napr. Addisonova choroba)
- so závažnou poruchou funkcie obličiek
- so závažnou poruchou funkcie pečene
- s alkoholizmom
- so zápchou

Hlavným rizikom predávkovania opioidmi je respiračná depresia. Liek sa musí podávať len s opatnosťou pacientom závislým na opiátoch a pacientom s poranением hlavy (v dôsledku rizika zvýšeného intrakraniálneho tlaku), pacientom s konvulzívnymi poruchami, alkoholikom, s delíriom tremens, s toxickými psychózami, hypotenziou a hypovolémiou, s poruchami vedomia, s poruchami biliárneho traktu, so žľovou alebo ureterickou kolikou, pankreatitídou, obštrukčným a zápalovým ochorením čriev, hypertrofiou prostaty, adrenokortikálnou insuficienciou (napr. Addisonova choroba), s hypotyreoidizmom, chronickým obštrukčným ochorením dýchacích ciest, redukovanou respiračnou rezervou (závažná porucha funkcie pľúc), u oslabených starších osôb a pacientov so významnou poruchou funkcie obličiek a pečene (pozri časť 4.2). Pacientom, u ktorých sa vyžaduje pri podávaní opatnosť, odporúča sa redukované dávkovanie lieku.

Respiračná depresia

Primárne riziko nadbytku opioidov je útlm dýchania.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (*central sleep apnoea*, CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky (pozri časť 4.8). U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Súbežné užívanie liekov tlmiacich CNS

Súbežné použitie hydromorfónium-chloridu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní hydromorfónium-chloridu súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu a sedácie. Preto sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Inhibítory monoaminooxidázy (IMAO)

Dihydrokodeín sa musí podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

Tolerancia, fyzická závislosť a vysadenie lieku

U pacientov s chronickým ochorením sa môže vyvinúť tolerancia na liek a na kontrolu bolesti je potrebné navýšenie dávky. Taktiež môže dôjsť ku skríženej tolerancii na ďalšie opioidy. Predĺžené užívanie lieku môže viesť k psychickej závislosti na liek a náhle prerušenie podávania lieku môže vyvolať abstinenčný syndróm. Ak pacient nepotrebuje ďalšiu liečbu hydromorfónium-chloridom, odporúča sa postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo abstinenčným príznakom.

Porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov ako je hydromorfón sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

Opakované užívanie PALLADONE-SR capsules môže viesť k poruche užívania opioidov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko rozvoja OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie PALLADONE-SR capsules môže mať za následok predávkovanie a/alebo úmrtie. Riziko rozvoja OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby liekom PALLADONE-SR capsules a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný tiež o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov je potrebné poučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

U pacientov bude potrebné sledovať prejavy správania pri vyhľadávaní lieku (napr. príliš včasné požiadavky na doplnenie zásob). To sa týka aj prehľadu o súbežne podávaných opioidoch a psychoaktívnych liekoch (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Súbežné používanie alkoholu a PALLADONE-SR capsules môže zvýšiť nežiaduce účinky PALLADONE-SR capsules; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Aby nedošlo k porušeniu mechanizmu predĺženého uvoľňovania liečiva, granuly musia byť prehltnuté celé, nesmú sa porušiť, rozžúť ani rozdrviť. Podávanie porušeného, rozžutého alebo rozdrveného granulátu hydromorfónium-chloridu spôsobí náhle uvoľnenie a absorpciu potenciálne letálnych dávok hydromorfónium-chloridu (pozri časť 4.9)

Liek PALLADONE-SR capsules je určený na perorálne podanie. Pri zneužití perorálnej formy na parenterálne podanie sa dajú predpokladať závažné nežiaduce účinky, ktoré môžu byť fatálne.

PALLADONE-SR capsules sa nesmie podávať pri možnosti vývoja paralytického ilea. Ak je podozrenie na paralytický ileus alebo ak sa počas užívania lieku vyvinie, liečba hydromorfónium-chloridom musí byť okamžite ukončená.

Podávanie lieku PALLADONE-SR capsules sa neodporúča počas prvých 24 hodín po operácii z dôvodu vysokého rizika paralytického ilea v pooperačnej fáze v porovnaní s neoperovanými pacientmi. Po tomto období sa má liek podávať s opatrnosťou, obzvlášť pri abdominálnych chirurgických výkonoch.

Pacienti, ktorí sa majú podrobiť ďalším bolest' potláčajúcim zákrokom (ako napr. chirurgický, plexusová blokáda), nesmú užiť hydromorfónium-chlorid 12 hodín pred zákrokom. Ak je potrebná ďalšia liečba liekom PALLADONE-SR capsules, dávkovanie má byť upravené podľa nových pooperačných požiadaviek.

Pacientovi, u ktorého bola stanovená efektívna dávka určitého opioidu, nesmie byť zmenená liečba na iný opioid bez predchádzajúceho posúdenia klinického stavu a dôslednej nevyhnutnej retitrácie. V opačnom prípade nie je zabezpečená kontinuálna analgézia.

PALLADONE-SR capsules 8 mg a PALLADONE-SR capsules 16 mg nie sú vhodné na iniciálnu liečbu opioidmi. Vyššie dávky lieku (8 mg a 16 mg) sa môžu podávať len tým pacientom, u ktorých na tlmenie chronickej bolesti nepostačujú nízke dávky hydromorfónium-chloridu (PALLADONE-SR capsules 2 mg alebo 4 mg) alebo iných porovnateľných analgetík.

Pri existujúcej adrenálnej nedostatočnosti sa musí sledovať plazmatická hladina kortizolu a v prípade potreby podať kortikosteroidy.

Opioidy ako hydromorfónium-chlorid môžu ovplyvniť os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo os gonád. Z toho dôvodu sa môžu pozorovať niektoré zmeny ako zvýšenie prolaktínu v sére, zníženie plazmatického kortizolu alebo testosterónu. Tieto hormonálne zmeny sa môžu prejaviť aj klinicky.

Hlavne pri podávaní vyšších dávok sa veľmi zriedkavo môže vyskytnúť hyperalgézia, kedy ďalším navyšovaním analgetickej dávky nenastáva odpoveď na liečbu. V takom prípade je potrebné zredukovať dávku hydromorfónium-chloridu alebo zmeniť opioidné analgetikum.

Pečeň a žľazové cesty

Opiáty môžu vyvolať kŕče v žľazových cestách.

4.5 Liekové a iné interakcie

Centrálny nervový systém (CNS):

Súbežné použitie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, zvyšuje riziko sedácie, útlmu dýchania, kómy a smrti kvôli aditívnemu tlmivému účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4). Medzi lieky, ktoré tlmia CNS, patria okrem iného: iné opioidy, anxiolytiká, hypnotiká a sedatíva (vrátane benzodiazepínov), antipsychotiká,

anestetiká (napr. barbituráty), antiemetiká, antidepresíva, antihistaminiká, fenotiazíny a alkohol. Alkohol môže tiež zosilňovať farmakodynamické účinky hydromorfónu. Je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu.

Súbežné používanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a smrti.

Súbežné používanie hydromorfónium-chloridu s inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO), resp. v období 14 dní od ukončenia ich podávania, sa neodporúča.

Nevykonávali sa žiadne formálne štúdie sledujúce liekové interakcie lieku PALLADONE-SR capsules.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

PALLADONE-SR capsules sa neodporúča podávať počas gravidity alebo dojčiacim matkám.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní lieku u gravidných žien.

PALLADONE-SR capsules sa nesmie užívať počas gravidity z dôvodu oslabenia sťahov maternice a rizika neonatálnej respiračnej depresie. Liečba chronických symptómov gravidných žien môže spôsobiť vznik neonatálneho abstinenčného syndrómu.

Dlhodobé užívanie hydromorfónium-chloridu počas gravidity môže spôsobovať abstinenčný syndróm u novorodenca.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priamy alebo nepriamy nepriaznivý účinok hydromorfónium-chloridu na graviditu, embryonálny/fetálny alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3)

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne údaje o užívaní hydromorfónium-chloridu počas laktácie. Z týchto dôvodov sa užívanie PALLADONE-SR capsules dojčiacim matkám neodporúča, resp. v prípade nutnosti užívania sa musí laktácia ukončiť.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve hydromorfónium-chloridu na plodnosť. U potkanov nebol pri liečbe hydromorfónom pozorovaný žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hydromorfón môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. To platí hlavne na začiatku liečby hydromorfónium-chloridom, počas zvyšovania dávky alebo zmeny liečby na iný liek alebo liekovú formu a tiež pri kombinácii hydromorfónium-chloridu so substanciami pôsobiacimi na CNS. Ak je pacient stabilizovaný na špecifickej dávke, nie je nevyhnutné ho obmedzovať. Len jeho lekár musí rozhodnúť, či je pacient schopný viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$
Neznáme	z dostupných údajov

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: precitlivenosť (vrátane orofaryngeálneho opuchu)

Neznáme: anafylaktické reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: znížená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: úzkosť, zmätenosť, nespavosť

Menej časté: agitácia, depresia, eufória, halucinácie, nočné mory

Neznáme: závislosť (pozri časť 4.4), dysfória

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závraty, somnolencia

Časté: bolesť hlavy

Menej časté: myoklónia, parestézia, tremor, svalové kŕče,

Zriedkavé: sedácia, letargia, útlm

Neznáme: kŕče, dyskinéza, hyperalgiezia (pozri časť 4.4), syndróm centrálného spánkového apnoe

Poruchy oka

Menej časté: mióza, zahmlené videnie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: tachykardia, bradykardia, búšenie srdca

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzia

Neznáme: návaly horúčav

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Zriedkavé: respiračná depresia, bronchospazmus

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: obstipácia, nauzea

Časté: abdominálna bolesť, suchosť v ústach, vomitus

Menej časté: dyspepsia, hnačka, poruchy chuti

Neznáme: paralytický ileus

Poruchy pečene a žľazových ciest

Menej časté: zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov

Zriedkavé: žľzníková kolika

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: pruritus, potenie

Menej časté: vyrážka

Neznáme: žihľavka

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Časté: retencia moču,

Menej časté: nalievavosť močenia

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: znížené libido, erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia

Menej časté: abstinenčný syndróm, únava, nevoľnosť, periférny edém

Neznáme: tolerancia, neonatálny abstinenčný syndróm

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lieková závislosť

Opakované užívanie PALLADONE-SR capsules môže viesť k liekovej závislosti, dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky toxicity a predávkovania hydromorfónium-chloridom sa môžu prejaviť ako zúženie zreníc, bradykardia, respiračná depresia, hypotenzia, somnolencia progredujúca do útľmu až kómy, alebo aspiračnej pneumónie. V ťažkých prípadoch sa môže objaviť cirkulačné zlyhanie a prehĺbujúca sa kóma s fatálnymi následkami.

Pri predávkovaní hydromorfónom bola pozorovaná toxická leukoencefalopatia.

Priechodnosť dýchacích ciest musí byť zachovaná. Čisté opioidné agonisty, ako je naloxón, sú špecifické antidotá proti príznakom predávkovania opioidmi. Systémy riadeného uvoľňovania môžu mať predĺženú akciu, čo treba brať do úvahy.

V prípade predávkovania treba aplikovať 0,8 mg naloxónu intravenózne. Ak je to potrebné, opakovať v 2 až 3-minútových intervaloch, alebo podať infúzne 2 mg naloxónu v 500 ml fyziologického roztoku alebo 5 % glukózového roztoku (0,004 mg/ml).

Rýchlosť infúzie má korelovať s predchádzajúcim podaním bolusovej dávky a má byť v súlade s reakciou pacienta. Ak je to nevyhnutné, treba zaviesť riadené dýchanie. Taktiež je potrebné sledovať obsah tekutín a hladinu elektrolytov.

Je nevyhnutné starostlivé sledovanie pacienta (minimálne 24 hodín), kým účinok opioidného antagonistu je kratší ako účinok hydromorfónium-chloridu a dá sa očakávať opakovaný výskyt príznakov predávkovania (napr. respiračná depresia).

Ďalšie podporné opatrenia musia byť použité podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, prírodné ópiové alkaloidy, ATC kód: N02AA03

Hydromorfónium-chlorid je agonista opiátových receptorov bez akéhokoľvek antagonistického účinku. Jeho terapeutický účinok je hlavne analgetický, anxiolytický, antitusívny a sedatívny. Mechanizmus jeho účinku zahŕňa pôsobenie na endogénnych opioidných receptoroch v CNS vykazujúcich aktivitu opioidov.

Endokrinný systém

Opioidy môžu ovplyvniť os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo os gonád. Z toho dôvodu sa môžu pozorovať niektoré zmeny ako zvýšenie prolaktínu v sére, zníženie plazmatického kortizolu alebo testosterónu (pozri časť 4.4).

Ďalšie farmakologické účinky

Štúdie na zvieratách *in-vitro* poukazujú na rôzne účinky prírodných opioidov, ako je napríklad morfín, na rôzne komponenty imunitného systému. Klinický význam týchto účinkov zatiaľ nie je známy. Taktiež nie je známe, či hydromorfón, ako semisyntetický opioid, nemá imunologické účinky podobné morfínu

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Hydromorfón sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu a podlieha presystémovej eliminácii, ktorej výsledkom je približne 32 %-ná perorálna biologická dostupnosť (rozsah 17 – 62 %). Podlieha metabolizácii a vylučuje sa močom hlavne ako konjugovaný hydromorfón a v malom množstve ako nezmenený hydromorfón, dihydroizomorfin a dihydromorfín.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny hydromorfónu je nízka (< 10 %). Toto percento ostáva konštantné až do veľmi vysokej plazmatickej hladiny približne 80 ng/ml, ktorá je dosiahnutá zriedka len pri vysokých dávkach hydromorfónu.

Biotransformácia

Hydromorfón sa metabolizuje priamou konjugáciou alebo redukciou ketoskupiny s následnou konjugáciou. Hydromorfón sa primárne metabolizuje na hydromorfón-3-glukuronid, hydromorfón-3-glukozid a dihydroizomorfin-6-glukuronid. Menšie časti metabolitov dihydroizomorfin-6-glukozid, dihydromorfín a dihydroizomorfin boli tiež nájdené. Hydromorfón sa metabolizuje v pečeni, menšia časť sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme.

Eliminácia

Metabolity hydromorfónu boli nájdené v plazme, moči a pri testoch systémov ľudských hepatocytov. Nič nenasvedčuje tomu, že by sa hydromorfón metabolizoval *in vivo* prostredníctvom cytochrómu P 450 v enzýmovom systéme. Hydromorfón *in vitro* má menší inhibičný účinok ($IC_{50} > 50 \mu M$) na rekombinantné izoformy CYP, vrátane CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 a 3A4. Nepredpokladá sa preto, že by hydromorfón inhiboval metabolizmus iných liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom týchto foriem CYP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

Pri Amesových testoch a *in vivo* testoch vykonávaných na zárodočných bunkách myší sa zistilo, že hydromorfón je negenotoxický, avšak pozitívny pri testovaní tkanív myších lymfómov s metabolickou aktiváciou. Podobné boli zistenia pri testovaní ďalších opioidov, ako je kodeín a oxykodón, avšak kodeín bol negatívny pri testovaní karcinogenity u hlodavcov.

Karcinogenita

Hydromorfón bol negenotoxický v teste bakteriálnej mutácie, v *in vitro* teste ľudskej lymfocyto-chromozómovej aberácie a *in vivo* u myší, ale test myšieho lymfómu s metabolickou aktiváciou bol pozitívny. Podobné nálezy boli hlásené aj pri iných opioidných analgetikách. Dlhodobé štúdie karcinogenity neboli vykonané.

Reprodukčná toxicita

Nebol pozorovaný žiaden účinok na plodnosť alebo obmedzenie spermií.

Hydromorfón nebol u gravidných samíc potkanov a králikov teratogénny pri perorálnom podávaní počas hlavných období vývoja orgánov. V literatúre sú uvádzané dôkazy o teratogénnych účinkoch u myší a škrečkov.

Pre- a post-natálne štúdie na potkanoch preukázali, že došlo k nárastu úmrtnosti mláďat a k zníženiu prírastku telesnej hmotnosti v ranom popôrodnom období v spojitosti s materskou toxicitou.

Neboli pozorované účinky na pokračujúci vývoj mláďat a plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

PALLADONE-SR capsules 2 mg

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
čistená voda
etylcelulóza N10
koloidný oxid kremičitý
dibutylsebakát

Vrchná časť kapsuly:

oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
želatína
chinolínová žltá (E104)

Spodná časť kapsuly:

laurylsíran sodný
želatína
oxid titaničitý (E171)

Potlač kapsuly:

šlak
čierny oxid železitý (E172)

polypropylénglykol

PALLADONE-SR capsules 4 mg

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
čistená voda
etylcelulóza N10
koloidný oxid kremičitý
dibutylsebakát

Vrchná časť kapsuly:

oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
želatína
erytrozín (E127)
indigokarmín (E132)
patentová modrá V (E131)

Spodná časť kapsuly:

laurylsíran sodný
želatína

Potlač kapsuly:

šelak
čierny oxid železitý (E172)
polypropylénglykol

PALLADONE-SR capsules 8 mg

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
čistená voda
etylcelulóza N10
koloidný oxid kremičitý
dibutylsebakát

Vrchná časť kapsuly:

oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
želatína
erytrozín (E127)

Spodná časť kapsuly:

laurylsíran sodný
želatína

Potlač kapsuly:

šelak
čierny oxid železitý (E172)
polypropylénglykol

PALLADONE-SR capsules 16 mg

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
čistená voda
etylcelulóza N10
koloidný oxid kremičitý
dibutylsebakát

Vrchná časť kapsuly:

oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
želatína
oxid železitý – červený, žltý a čierny (E172)

Spodná časť kapsuly:

laurylsíran sodný
želatína

Potlač kapsuly:

šelak
čierny oxid železitý (E172)
polypropylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVdC/PVC blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 28, 30, 56 alebo 60 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne upozornenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Wiedner Gürtel 13
Turm 24, OG 15
1100 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

PALLADONE-SR capsules 2 mg:	65/0248/03-S
PALLADONE-SR capsules 4 mg:	65/0249/03-S
PALLADONE-SR capsules 8 mg:	65/0250/03-S
PALLADONE-SR capsules 16 mg:	65/0251/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júla 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. apríla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025