

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Palladone SR 2 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Palladone SR 4 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Palladone SR 8 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Palladone SR 16 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Palladone SR 24 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Palladone SR 2 mg: jedna tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 2 mg hydromorfonhydrochloridu (což odpovídá 1,78 mg hydromorfonu)
Palladone SR 4 mg: jedna tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg hydromorfonhydrochloridu (což odpovídá 3,56 mg hydromorfonu)
Palladone SR 8 mg: jedna tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 8 mg hydromorfonhydrochloridu (což odpovídá 7,12 mg hydromorfonu)
Palladone SR 16 mg: jedna tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 16 mg hydromorfonhydrochloridu (což odpovídá 14,24 mg hydromorfonu)
Palladone SR 24 mg: jedna tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 24 mg hydromorfonhydrochloridu (což odpovídá 21,36 mg hydromorfonu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

Palladone SR 2 mg: tvrdé želatinové tobolky, černý potisk HCR 2, vrchní část žlutá, spodní část bílá, neprůhledná, uvnitř bílé až téměř bílé kulovité částice o průměru 0,85-1,50 mm
Palladone SR 4 mg: tvrdé želatinové tobolky, černý potisk HCR 4, vrchní část světle modrá, spodní část bezbarvá, průhledná, uvnitř bílé až téměř bílé kulovité částice o průměru 0,85-1,50 mm
Palladone SR 8 mg: tvrdé želatinové tobolky, černý potisk HCR 8, vrchní část růžová, spodní část bezbarvá, průhledná, uvnitř bílé až téměř bílé kulovité částice o průměru 0,85-1,50 mm
Palladone SR 16 mg: tvrdé želatinové tobolky, černý potisk HCR 16, vrchní část hnědá, spodní část bezbarvá, průhledná, uvnitř bílé až téměř bílé kulovité částice o průměru 0,85-1,50 mm
Palladone SR 24 mg: tvrdé želatinové tobolky, černý potisk HCR 24, vrchní část tmavě modrá, spodní část bezbarvá, průhledná, uvnitř bílé až téměř bílé kulovité částice o průměru 0,85-1,50 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně silné až silné bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování přípravku Palladone SR se musí přizpůsobit intenzitě bolesti a individuálním reakcím pacienta.

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá klesnout pod 12 hodin. Při léčbě chronické bolesti je lépe dodržovat při dávkování předem definovaný časový rozvrh.

Dávky se mají zvyšovat postupně, dokud není dosaženo dostatečného analgetického účinku.

Všeobecně se má podávat dostatečně vysoká dávka a v každém případě nejnižší možná analgeticky účinná dávka.

Někteří pacienti užívající Palladone SR podle pravidelného časového rozvrhu mohou vyžadovat analgetika s okamžitým uvolňováním jako záchrannou medikaci ke zvládnutí průlomové bolesti. Palladone SR je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen k léčbě průlomové bolesti.

Doba užívání

Přípravek Palladone SR se nemá podávat déle, než je nezbytně nutné. Pokud typ a intenzita bolesti vyžaduje dlouhodobou léčbu, je třeba pečlivými a pravidelnými prohlídkami zjistit, zda a do jaké míry je pokračování léčby nezbytné. Pokud již není léčba opioidy déle nutná, doporučuje se snižovat denní dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům.

Dospělí a dospívající nad 12 let

Počáteční dávka přípravku Palladone SR je 4 mg každých 12 hodin. Dávka může být opatrně zvyšována v závislosti na intenzitě bolesti a přijatelné míře nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat přípravek Palladone SR dětem do 12 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Palladone SR u dětí do 12 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů může k dosažení adekvátního analgetického účinku dostačovat nižší dávka než u mladších dospělých.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater může být potřeba upravit dávku a pacienti mají být během léčby monitorováni. Dávky mají být pacientům pečlivě titrovány pro dosažení klinického účinku (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je přípravek Palladone SR kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny bez rozkousání. Obsah tobolky nesmí být rozdrcen nebo injekčně aplikován, protože to může vést k rychlému uvolnění a vstřebání potenciálně letální dávky hydromorfonu.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- závažná respirační deprese s hypoxií a/nebo hyperkapnií,
- těžká chronická obstrukční plicní nemoc,

- akutní nebo závažné astma bronchiale,
- kóma,
- paralytický ileus a jiné náhlé příhody břišní,
- těžká porucha funkce jater
- současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy nebo přerušení jejich užívání v posledních dvou týdnech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hydromorfon musí být podáván s opatrností u oslabených nebo starších pacientů a u pacientů:

- s chronickou obstrukční plicní nemocí,
- s astma bronchiale,
- se sníženou respirační rezervou,
- se spánkovou apnoí
- užívajících léky tlumící CNS (viz níže a bod 4.5)
- s tolerancí nebo fyzickou závislostí (viz níže)
- s psychickou závislostí, zneužíváním a anamnézou zneužívání návykových látek (viz níže)
- s poraněním hlavy, intrakraniální lézí nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženou úrovní vědomí nejasného původu
- s hypotenzí s hypovolemií
- s pankreatitidou
- s onemocněním žlučového ústrojí,
- s kolikami žlučových nebo močových cest
- s hypotyreoidismem
- s hypertrofií prostaty
- s nedostatečnou funkcí kůry nadledvin (např. Addisonova choroba)
- s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.2)
- s toxickou psychózou
- s deliriem tremens
- s konvulzivním onemocněním
- s obstrukčním nebo zánětlivým onemocněním střev
- se zácpou

Respirační deprese

Hlavním rizikem předávkování opioidy je respirační deprese.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Palladone SR a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Palladone SR současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD).

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Palladone SR může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

Při dlouhodobém užívání přípravku může u pacientů vzniknout tolerance a k zachování léčebných účinků je třeba progresivně zvyšovat dávky. Dlouhodobé užívání tohoto přípravku může vést k fyzické závislosti a v případě náhlého ukončení léčby k abstinenčním příznakům. Pokud již pacient nevyžaduje léčbu hydromorfonem, doporučuje se snižovat dávky postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům.

Zneužití perorální dávky pro parenterální aplikaci může mít za následek vážné nežádoucí účinky, které mohou být i fatální. Tobolky s prodlouženým uvolňováním nebo jejich obsah (granule/pelety) musí být polknuty vcelku a nesmí se otvírat, lámat, žvýkat ani drtit. Užití rozlámaných, rozžvýkaných nebo rozdrcených granulí hydromorfonu může vést k rychlému uvolnění a absorpci potenciálně fatální dávky hydromorfonu (viz bod 4.9).

Může docházet ke zkřížené toleranci s jinými opioidy.

Souběžné užívání alkoholu a přípravku Palladone SR může zvýšit nežádoucí účinky přípravku; je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

Pacienti před zákrokem za účelem dalšího potlačení bolesti (např. operace, blokáda plexu) nemají užívat přípravek 12 hodin před tímto zákrokem. Pokud je indikována další léčba přípravkem Palladone SR, dávkování musí být upraveno podle nových pooperačních požadavků.

Užívání přípravku Palladone SR se nedoporučuje v prvních 24 hodinách po operačním zákroku vzhledem k vysokému riziku střevní obstrukce v pooperační fázi ve srovnání s neoperovanými pacienty. Po uplynutí této doby se má zejména po operacích v oblasti břicha přípravek užívat opatrně.

Přípravek Palladone SR se nesmí užívat, pokud existuje riziko vzniku paralytického ileu. Vyskytne-li se během užívání hydromorfonu paralytický ileus nebo podezření na něj, je třeba léčbu okamžitě přerušit.

Je třeba zdůraznit, že jakmile jsou pacienti jednou stabilizováni na účinné dávce specifického opioidu, neměli by být převáděni na jiná opioidní analgetika bez provedení patřičných klinických testů a retitrace. Jinak není kontinuální analgetický účinek zajištěn.

U pacientů, kteří vyžadují zvýšenou pozornost, se doporučuje snížené dávkování.

Přípravky Palladone SR 8 mg, 16mg a 24mg nejsou vhodné pro zahájení léčby. Tyto vyšší dávky přípravku Palladone SR (8mg, 16mg nebo 24 mg) používejte pouze u pacientů, u nichž není v rámci léčby chronické bolesti dostatečná odezva na nižší dávky hydromorfonových přípravků (Palladone SR 2 mg, Palladone SR 4 mg) nebo jiných srovnatelně silných přípravků k léčbě bolesti.

Opioidy, jako například hydromorfon, mohou ovlivnit hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální nebo -gonádovou osu. Některé změny mohou zahrnovat zvýšení sérového prolaktinu a snížení plazmatické hladiny kortizolu a testosteronu. Klinické příznaky mohou vyplývat z těchto hormonálních změn.

Ojedinele se může při podávání vysokých dávek hydromorfonu vyskytnout hyperalgezie bez odezvy na zvýšenou dávku. V tomto případě je třeba snížit dávku hydromorfonu nebo změnit opioid.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Centrální nervový systém (CNS)

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). Mezi léky, které tlumí CNS, patří mimo jiné: jiné opioidy, anxiolytika, hypnotika a sedativa (včetně benzodiazepinů), antipsychotika, anestetika (např. barbituráty), antiemetika, antidepressiva, antihistaminika, fenothiaziny a alkohol. Alkohol může také zvýšit farmakodynamické účinky hydromorfonu; je třeba se vyhnout současnému užívání.

Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Užívání hydromorfonu současně s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo v průběhu 14 dnů od jejich vysazení je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití tohoto přípravku je třeba se v maximální možné míře vyhnout u těhotných nebo kojících žen.

Těhotenství

Nedoporučuje se podávat přípravek Palladone SR během těhotenství a porodu. Může dojít k narušení kontraktility dělohy a riziku respirační deprese u novorozence. Dlouhodobé užívání hydromorfonu během těhotenství může vést k syndromu z vysazení léku u novorozence.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní účinky při větších dávkách, než jsou očekávány u člověka (viz bod 5.3). Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na plodnost a reprodukci při

perorálně podávaných dávkách až ve výši 5 mg/kg/den. Perinatální toxicita byla zaznamenána u potkanů vystavených dávkám 2 a 5 mg/kg/den.

Kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o použití hydromorfonu během kojení. Kojící matky nemají přípravek užívat; je-li jeho užití nutné, doporučuje se kojení ukončit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích hydromorfonu na fertilitu u člověka. U potkanů nebyl při léčbě hydromorfonem pozorován žádný účinek na fertilitu samečů nebo samic (viz bod 5.3).

4.7 Vliv na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů

Hydromorfon může ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. To je zejména pravděpodobné na začátku léčby, při zvýšení dávky nebo změně léku, nebo pokud je hydromorfon kombinován s dalšími látkami ovlivňujícími CNS. Pacienti stabilizovaní na určité dávce nemusí být již nadále omezováni. Pacienti by se proto měli poradit se svým lékařem, zda řízení motorových vozidel či obsluhu strojů povolí.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro klasifikaci frekvence nežádoucích účinků se používá následující stupnice:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému:

Není známo: anafylaktická reakce, hypersenzitivita (včetně orofaryngeálního otoku)

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: snížená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy:

Časté: úzkost, zmatenost, insomnie

Méně časté: agitovanost, deprese, euforická nálada, halucinace, noční můry

Není známo: léková závislost (viz bod 4.4), dysforie

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: závrať, ospalost

Časté: bolest hlavy

Méně časté: třes, myoklonie, parestézie

Vzácné: sedace, letargie

Není známo: konvulze, dyskineze, hyperalgie (viz bod 4.4), syndrom centrální spánkové apnoe

Poruchy oka:

Méně časté: poruchy zraku

Není známo: mióza

Srdeční poruchy:

Vzácné: tachykardie, bradykardie, palpitace

Cévní poruchy

Méně časté: hypotenze

Není známo: zrudnutí

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: dyspnoe

Vzácné: respirační deprese, bronchospasmus

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: zácpa, nauzea

Časté: bolest břicha, sucho v ústech, zvracení

Méně časté: poruchy trávení, průjem, dysgeuzie

Není známo: paralytický ileus

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: zvýšená hladina jaterních enzymů

Vzácné: zvýšená hladina pankreatických enzymů

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: pruritus, hyperhidróza

Méně časté: vyrážka

Není známo: urtikarie

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: zadržování moči a nucení na močení

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: snížené libido, erektilní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: astenie

Méně časté: abstinenční syndrom*, únava, malátnost, periferní edém

Není známo: léková tolerance, syndrom z vysazení léku u novorozenců

* abstinenční syndrom zahrnuje symptomy jako neklid, úzkost, nervozitu, nespavost, hyperkinezi, třes a zažívací potíže

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Příznakem toxicity a předávkování hydromorfonem zahrnují miózu, bradykardii, respirační depresi, hypotenzi, ospalost vedoucí k somnolenci, kómatu nebo aspirační pneumonii. V těžkých případech se může objevit cirkulační selhání končící i úmrtím.

Čistý antagonist opioidů, jako je naloxon, je specifické antidotum proti příznakům předávkování opioidy. Doporučuje se podat nitrožilně 0,8 mg naloxonu. Pokud je třeba, opakovat ve 2-3minutových intervalech nebo podat infúzi 2 mg naloxonu v 500 ml fyziologického roztoku nebo v 5% roztoku glukózy (0,004 mg/ml).

Rychlost infúze má korelovat s předcházejícím podáním bolusové dávky a má být v souladu s reakcí pacienta. Systém prodlouženého uvolňování může mít prodloužený účinek, který je třeba vzít v úvahu.

Průchodnost dýchacích cest musí být zachována. Musí se udržovat hladiny tekutin a elektrolytů. V případě potřeby je třeba provést další podpůrná opatření.

Pacient má být pozorně sledován (alespoň 24 hodin), protože účinek opioidních antagonistů je kratší než účinek hydromorfonu, a proto lze očekávat opakované příznaky předávkování (např. respirační deprese).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika (anodyna), přírodní opiové alkaloidy
ATC kód: N02A A03

Hydromorfon je μ -selektivní, čistý opioidní agonista bez antagonistické aktivity. Hydromorfon a příbuzné opioidy mají největší účinek na centrální nervový systém a střevní trakt. Účinky jsou zejména analgetické, anxiolytické, antitusické a sedativní.

Endokrinní systém
Viz bod 4.4.

Jiné farmakologické účinky

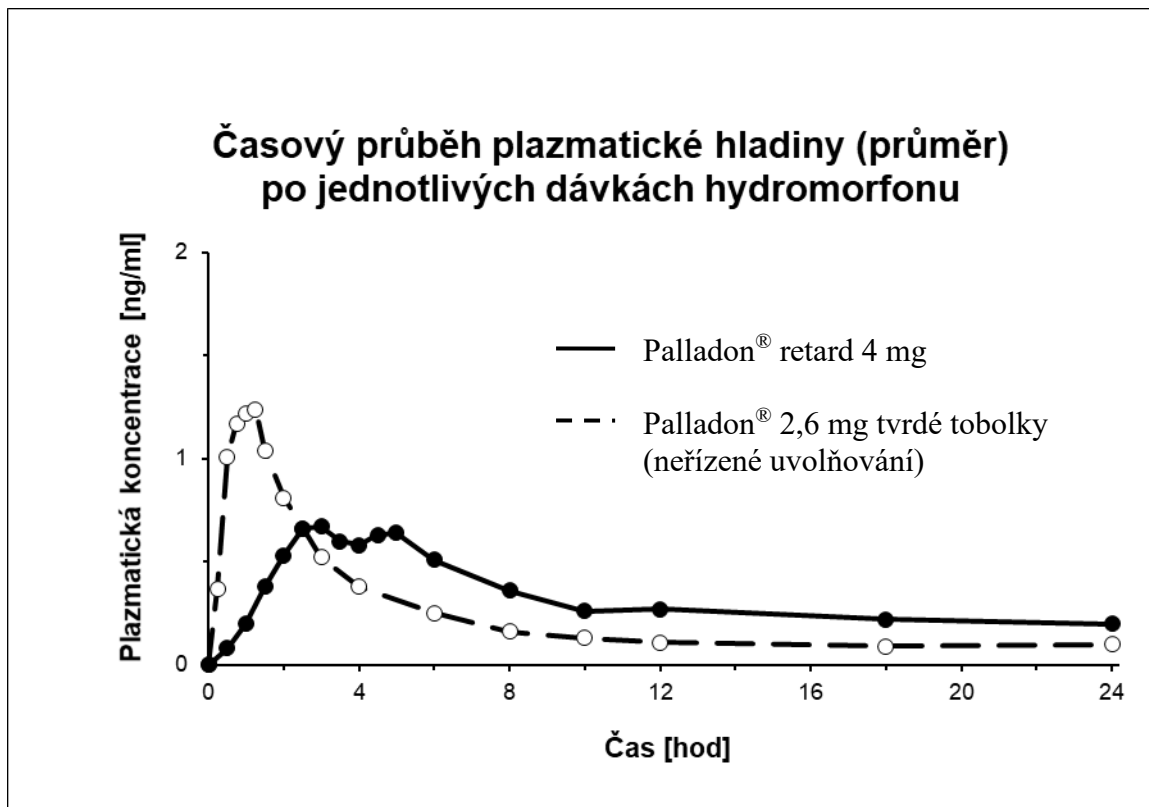
Předklinické studie naznačují různé účinky opioidů na složky imunitního systému; klinický význam těchto poznatků není znám.

Není známo, zda semisyntetický opioid hydromorfon má imunologické účinky podobné morfinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Hydromorfon je absorbován z gastrointestinálního traktu a podléhá presystémové eliminaci. Výše absolutní biologické dostupnosti je 36,4 % (CI 90%: 32,7 - 40,5 %) u přípravku Palladone SR a 32,3 % (CI 90%: 29,0 - 35,9 %) pro roztok hydromorfonu při perorálním podání. Relativní biologická dostupnost přípravku Palladone SR je srovnatelná s běžným uvolňováním hydromorfonhydrochloridu, avšak s nižší fluktuací plazmatické hladiny. Maximální plazmatické hladiny ($C_{max}=1,2 \pm 1,24$ ng/ml) po požití přípravku Palladone SR je dosaženo po 2 až 5 hodinách ($T_{max}=3$ (2 - 5)), po nichž následuje rozsáhlá fáze, kdy se terapeutická plazmatická hladina udržuje na konstantní úrovni po nejméně dalších 12 hodin.



Distribuce

Vazba hydromorfonu na proteiny v plazmě je nízká (< 10 %) a zůstává konstantní počínaje nízkými plazmatickými koncentracemi od 2,46 ng/ml po velmi vysoké (81,99 ng/ml), jichž je dosaženo pouze při velmi vysokých dávkách hydromorfonu.

Hydromorfon-hydrochlorid má relativně vysoký objem distribuce $1,22 + 0,23$ l/kg (CI: 90%: 0,97 - 1,60 l/kg, n=6 zdravých dobrovolníků mužského pohlaví). To svědčí o značné distribuci do tkání.

Z průběhu koncentrací jediné dávky hydromorfon-hydrochloridu ve výši 2 mg i. v. nebo 4 mg perorálně podané nahodile 6 dobrovolníkům byl vypočten relativně krátký eliminační poločas rozpadu $2,64 \pm 0,88$ h (1,68 - 3,87 h).

Biotransformace

Hydromorfon je metabolizován přímou konjugací nebo redukcí ketonové funkce a následnou konjugací. Po absorpci je hydromorfon přeměněn zejména na hydromorfon-3-glukuronid, hydromorfon-3-glukosid a dihydroizomorfin-6-glukuronid. V menší míře jsou detekovány metabolity dihydroizomorfin-6-glukosid, dihydromorfin a dihydroizomorfin. Hydromorfon je metabolizován v játrech a vylučován ledvinami, v malém množství jako původní sloučenina.

Eliminace

Metabolity hydromorfonu byly detekovány v plazmě, moči a jaterními testy. Není potvrzeno, že je hydromorfon metabolizován *in vivo* prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. *In vitro* je hydromorfon pouze v malé míře inhibován rekombinantními CYP-izoformami ($IC_{50} > 50 \mu M$) včetně CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 a 3A4. Proto se nepředpokládá, že hydromorfon inhibuje metabolismus jiných látek, které tyto CYP-izoformy metabolizují.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Hydromorfon nebyl genotoxický při testu mutace bakterií, v *in vitro* testu aberací na lidských lymfocytech a v *in vivo* mikronukleárním testu u myši, ale byl pozitivní v testu na buňkách lymfomu s metabolickou aktivací u myši. Podobná zjištění byla hlášena i u jiných opioidních analgetik. Dlouhodobé studie týkající se kancerogenity nebyly prováděny.

Reprodukční toxicita

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost obou pohlaví nebo kvalitu spermií při perorálně podaných dávkách hydromorfonu až 5 mg/kg/den (30 mg/m²/den nebo 1,4násobek očekávané dávky u člověka na základě specifického povrchu).

Hydromorfon nebyl teratogenní u březích samic potkanů ani králíků při podání perorálních dávek během hlavního období vývoje orgánů. Poruchy vývoje plodu byly pozorovány u králíků při 50 mg/kg (bez účinku na vývoj jsou dávky 25 mg/kg nebo 380mg/m²/den, AUC, přibližně 4násobek dávky očekávané u člověka). Při perorálně podávaných dávkách hydromorfonu až 10 mg/kg (308 mg/m²/den, při AUC přibližně 1,8násobku dávky očekávané u člověka) nebyla u potkanů a králíků pozorována toxicita pro plod. V literatuře byl zaznamenán průkaz teratogenních účinků u myši a křečků.

Prenatální a postnatální studie u potkanů prokázaly, že došlo k nárůstu úmrtí mláďat a snížení tělesné hmotnosti v časném postnatálním období ve spojitosti s mateřskou toxicitou. Nebyly pozorovány žádné účinky na pokračující vývoj mláďat nebo reprodukční schopnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Palladone SR 2 mg:

Obsah tobolek

Mikrokrytalická celulóza, hypromelosa 2910/15.

Potahová vrstva

Ethylcelulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, dibutyl-sebakát.

Vrchní část tobolek

Chinolinová žluť (E 104), oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Spodní část tobolek

Oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Potisk tobolek

Černý inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol

Palladone SR 4 mg:

Obsah tobolek

Mikrokrytalická celulóza, hypromelosa 2910/15.

Potahová vrstva

Ethylcelulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, dibutyl-sebakát.

Vrchní část tobolky

Erythrosin (E 127), indigokarmín (E 132), oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Spodní část tobolky

Natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Potisk tobolky

Černý inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol

Palladone SR 8 mg:

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza, hypromelosa 2910/15.

Potahová vrstva

Ethylcelulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, dibutyl-sebakát.

Vrchní část tobolky

Erythrosin (E 127), oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát, želatina

Spodní část tobolky

Natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Potisk tobolky

Černý inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol

Palladone SR 16 mg:

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza, hypromelosa 2910/15.

Potahová vrstva

Ethylcelulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, dibutyl-sebakát.

Vrchní část tobolky

Červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Spodní část tobolky

Natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Potisk tobolky

Černý inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol

Palladone SR 24 mg:

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza, hypromelosa 2910/15.

Potahová vrstva

Ethylcelulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, dibutyl-sebakát.

Vrchní část tobolky

Indigokarmín (E 132), oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Spodní část tobolky

Natrium-lauryl-sulfát, želatina.

Potisk tobolky

Černý inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý bezbarvý blistr Al/PVdC/PVC, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56 a 60 tobolek.

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

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.

Wiedner Gürtel 13

Turm 24, OG 15

1100 Vídeň

Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Palladone SR 2 mg: 65/117/03-C

Palladone SR 4 mg: 65/118/03-C

Palladone SR 8 mg: 65/119/03-C

Palladone SR 16 mg: 65/120/03-C

Palladone SR 24 mg: 65/121/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 4. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 3. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 12. 2022