

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Medepidol 4 mg compresse a rilascio prolungato
Medepidol 8 mg compresse a rilascio prolungato
Medepidol 16 mg compresse a rilascio prolungato
Medepidol 24 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di idromorfone cloridrato (equivalente a 3,55 mg di idromorfone).
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 8 mg di idromorfone cloridrato (equivalente a 7,09 mg di idromorfone).
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 16 mg di idromorfone cloridrato (equivalente a 14,19 mg di idromorfone).
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 24 mg di idromorfone cloridrato (equivalente a 21,28 mg di idromorfone).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Medepidol 4 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse rivestite con film di colore bianco-biancastro, rotonde, biconvesse, con diametro di 7,0 mm, altezza di 2,6-3,6 mm e con linee di frattura su entrambi i lati.

Medepidol 8 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse rivestite con film rosa, rotonde, biconvesse con una dimensione di 11,1 mm x 5,1 mm x 4,1-5,1 mm e con linee di frattura su entrambi i lati.

Medepidol 16 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse con una dimensione di 14,2 mm x 6,7 mm x 5,0-6,0 mm e con linee di frattura su entrambi i lati.

Medepidol 24 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse rivestite con film di colore bianco-biancastro, rotonde, biconvesse con una dimensione di 16,3 mm x 7,8 mm x 5,8-6,8 mm e con linee di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore severo negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere adattata alla gravità del dolore e alla risposta individuale del paziente.

In generale, si deve somministrare una dose sufficientemente elevata, mentre si deve scegliere la più bassa dose efficace analgesica per il singolo caso.

La dose deve essere aumentata fino al raggiungimento di un adeguato sollievo dal dolore.

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

In generale, la dose iniziale di Medepidol è di 4 mg da assumere ogni 12 ore.

La dose può essere titolata attentamente in risposta ad un livello accettabile di analgesia.

I pazienti che già ricevono regolarmente oppioidi possono iniziare il trattamento con dosi più elevate di Medepidol tenendo conto della precedente dose giornaliera di oppioidi.

Nel trattamento del dolore cronico è preferibile la somministrazione secondo uno schema fisso.

Pertanto, l'intervallo tra le dosi non deve essere inferiore a 12 ore.

Deve essere presa in considerazione un'appropriata profilassi per le reazioni avverse note correlate agli oppioidi (come la stitichezza).

Durata della somministrazione

Medepidol non deve essere impiegato più del necessario. Se, a causa della tipologia e della severità della malattia, è necessario un trattamento a lungo termine, è necessario un monitoraggio attento e regolare per determinare se e in quale misura il trattamento debba essere continuato.

Fine del trattamento

Nei pazienti con dipendenza fisica da oppioidi possono verificarsi sintomi di astinenza in seguito alla brusca interruzione della terapia con idromorfone. Se la terapia con idromorfone non è più indicata, la dose di idromorfone deve essere ridotta del 50% a giorni alterni fino al raggiungimento della dose più bassa che consenta un'interruzione sicura.

Se si verificano sintomi di astinenza, la riduzione della dose deve essere interrotta.

La dose deve quindi essere leggermente aumentata fino alla scomparsa dei sintomi di astinenza da oppioidi. Successivamente la riduzione della dose di idromorfone deve essere continuata aumentando l'intervallo tra ciascuna riduzione della dose di idromorfone o sostituendo la dose ridotta con una dose equianalgesica di un altro oppioide.

Passaggio dei pazienti dall'uso di idromorfone parenterale a quello orale

Quando si passa dalla terapia parenterale alla terapia orale con idromorfone, si deve considerare la diversa sensibilità individuale dei pazienti. La dose orale iniziale non deve essere sovrastimata (per la biodisponibilità orale vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono richiedere una dose inferiore a quella raccomandata per gli adulti per ottenere un'analgesia adeguata.

Compromissione epatica e/o renale

Questi pazienti possono richiedere una dose inferiore a quella raccomandata per ottenere un'analgesia adeguata. La dose deve essere attentamente adattata in risposta all'analgesia.

Bambini < 12 anni

La sicurezza e l'efficacia di Medepidol nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con una quantità sufficiente di liquido. Le compresse a rilascio prolungato non devono essere masticate o frantumate per garantire un rilascio prolungato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Severa depressione respiratoria con ipossia e/o ipercapnia
- Severa malattia polmonare cronica ostruttiva
- Asma bronchiale severo
- Coma
- Addome acuto
- Ileo paralitico
- Somministrazione concomitante di inibitori della monoamminossidasi o entro 2 settimane dalla sospensione del loro utilizzo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'idromorfone deve essere somministrato con cautela in:

- pazienti anziani e debilitati
- funzione respiratoria gravemente compromessa
- apnea del sonno
- broncopneumopatia cronica ostruttiva
- ridotta riserva respiratoria
- cosomministrazione di depressori del SNC (vedere di seguito e paragrafo 4.5)
- tolleranza agli oppioidi, dipendenza fisica e astinenza (vedere di seguito)
- dipendenza psicologica (dipendenza), profilo di abuso e storia di abuso di sostanze e/o alcol (vedere di seguito)
- trauma cranico, lesioni intracraniche o aumento della pressione intracranica, ridotto livello di coscienza di origine incerta (dovuta al rischio che gli oppioidi causino un aumento della pressione intracranica)
- ipotensione con ipovolemia
- pancreatite
- ipotiroidismo
- psicosi tossica
- ipertrofia prostatica
- malattie delle vie biliari
- colica biliare o ureterale
- insufficienza corticosurrenalica (ad esempio, morbo di Addison)
- funzionalità renale ed epatica gravemente compromessa
- alcolismo
- delirium tremens
- disturbi convulsivi
- stitichezza preesistente
- disturbi intestinali ostruttivi e infiammatori

In tutte queste condizioni può essere consigliabile una dose inferiore.

La depressione respiratoria rappresenta il rischio maggiore di sovradosaggio da oppioidi.

Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno inclusa l'apnea centrale del sonno (ACS) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di ACS in modo dose-dipendente (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che presentano ACS, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose totale di oppioidi.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o principi attivi correlati

L'uso concomitante di Medepidol e medicinali sedativi come le benzodiazepine o principi attivi correlati può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili

opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Medepidol in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la più bassa dose efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo proposito, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste affinché siano consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

tolleranza e Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

In caso di somministrazione ripetuta di oppioidi si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (opioid use disorder, OUD).

L'abuso o l'uso improprio intenzionale di Medepidol può provocare overdose e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con un'anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori attuali di tabacco o nei pazienti con un'anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

I pazienti dovranno essere monitorati per individuare eventuali segnali di comportamento di ricerca di sostanza d'abuso (ad esempio, richiesta di una nuova dose a distanza molto ravvicinata rispetto alla precedente). Ciò include il controllo di oppioidi e di psicofarmaci assunti in concomitanza (come le benzodiazepine). Per i pazienti che presentano segni e sintomi di OUD, si deve prendere in considerazione la consultazione di uno specialista delle dipendenze.

Il paziente può sviluppare tolleranza al medicinale con l'uso cronico e richiedere dosi progressivamente più elevate per mantenere il controllo del dolore. Potrebbe anche verificarsi una tolleranza crociata con altri oppioidi. L'uso prolungato di questo medicinale può portare a dipendenza fisica e può verificarsi una sindrome da astinenza in caso di brusca interruzione della terapia. Se la terapia con idromorfone non è più necessaria, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose giornaliera per evitare il verificarsi di una sindrome da astinenza (vedere paragrafo 4.2).

Medepidol non deve essere utilizzato laddove esiste la possibilità che si verifichi ileo paralitico. Qualora si sospettasse o si verificasse un ileo paralitico durante l'uso, il trattamento con idromorfone deve essere interrotto immediatamente.

In particolare, a dosi elevate può verificarsi iperalgesia che non risponde ad un ulteriore aumento della dose di Medepidol. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose o il passaggio ad un altro oppioide.

Medepidol non è raccomandato nel preoperatorio e nelle prime 24 ore postoperatorie a causa del maggior rischio di ileo postoperatorio rispetto al mancato intervento chirurgico. Trascorso questo periodo Medepidol deve essere usato con cautela, in particolare dopo un intervento chirurgico addominale.

I pazienti che stanno per ricevere una terapia del dolore aggiuntiva (ad esempio un intervento chirurgico, un blocco del plesso) non devono ricevere idromorfone 12 ore prima dell'intervento. Se è indicato un ulteriore trattamento con Medepidol, la dose deve essere adattata alla nuova necessità postoperatoria.

È opportuno sottolineare che i pazienti, una volta titolata la dose efficace di un determinato oppioide, non devono passare ad altri medicinali analgesici oppioidi senza una valutazione clinica e un'attenta rititolazione, se necessario. In caso contrario non è garantita un'azione analgesica continuativa.

Medepidol 8 mg, 16 mg, 24 mg non sono adatti per una terapia iniziale con oppioidi. Dosi più elevate di Medepidol (8 mg, 16 mg, 24 mg) devono essere usate solo nei pazienti in cui, nonostante la terapia del dolore cronico con le più basse dosi di idromorfone (4 mg) o altri analgesici comparabilmente potenti, non si ottiene più un sufficiente sollievo dal dolore.

Gli oppioidi, come idromorfone, possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadici. Alcuni cambiamenti che possono essere osservati includono un aumento della prolattina sierica e una diminuzione

del cortisolo e del testosterone plasmatici. I sintomi clinici possono manifestarsi a causa di questi cambiamenti ormonali.

Gli oppioidi possono indurre coliche biliari.

Medepidol è destinato esclusivamente all'uso orale. L'abuso di Medepidol per via parenterale può comportare eventi avversi gravi, che possono essere fatali.

Per evitare di danneggiare le proprietà di rilascio prolungato dei pellet contenuti nelle compresse, le compresse a rilascio prolungato non devono essere masticate o frantumate. La somministrazione di compresse masticate o frantumate porta al rapido rilascio e assorbimento di una dose potenzialmente fatale di idromorfone (vedere paragrafo 4.9).

L'uso concomitante di alcol e Medepidol può aumentare gli effetti indesiderati di Medepidol; l'uso concomitante deve essere evitato.

Avvertenza antidoping

Gli atleti devono essere consapevoli che questo medicinale può causare una reazione positiva ai test "antidoping".

L'uso di Medepidol come agente dopante può diventare pericoloso per la salute.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sistema nervoso centrale (SNC)

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o principi attivi correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul sistema nervoso centrale. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). I principi attivi che deprimono il sistema nervoso centrale includono, ma non sono limitate a: altri oppioidi, ansiolitici, ipnotici e sedativi (incluse benzodiazepine), antipsicotici, anestetici (ad esempio barbiturici), antiemetici, antidepressivi, sostanze antistaminiche, fenotiazine e alcol. L'alcol può anche potenziare gli effetti farmacodinamici dell'idromorfone; l'uso concomitante deve essere evitato.

L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di overdose da oppioidi, depressione respiratoria e morte.

La somministrazione concomitante di inibitori delle monoaminoxidasi (IMAO) e oppioidi può avere effetti stimolanti o depressivi sul sistema nervoso centrale o può indurre ipotensione o ipertensione. L'uso concomitante di Medepidol e degli IMAO è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medepidol può potenziare l'azione dei medicinali neuromuscolari e produrre un grado eccessivo di depressione respiratoria.

L'alcol può potenziare gli effetti farmacodinamici di Medepidol; l'uso concomitante deve essere evitato.

Non sono stati condotti studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di idromorfone nelle donne in gravidanza. L'idromorfone attraversa la barriera placentare. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'idromorfone non deve essere utilizzato in gravidanza e durante il travaglio a causa della ridotta contrattilità uterina e del rischio di depressione respiratoria neonatale. L'uso prolungato di idromorfone durante la gravidanza può causare la sindrome da astinenza nel neonato.

Allattamento

L'idromorfone viene escreto nel latte materno in piccole quantità.

Non esistono dati adeguati sull'uso di idromorfone nelle donne che allattano. Medepidol non deve essere utilizzato dalle donne che allattano. Se si ritiene necessaria l'assunzione di Medepidol, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Non vi sono dati sufficienti sull'effetto di idromorfone in relazione alla tossicità riproduttiva nell'uomo. Studi sui ratti non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi diretti o indiretti di idromorfone nei maschi o nelle femmine per la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Medepidol può influenzare la capacità di guidare e di usare macchinari. Ciò è particolarmente probabile all'inizio del trattamento con idromorfone, dopo un aumento della dose o una rotazione del medicinale e se l'idromorfone è usato in combinazione con altri medicinali che deprimono il sistema nervoso centrale. I pazienti stabilizzati con uno specifico dosaggio non saranno necessariamente soggetti a restrizioni. Pertanto i pazienti devono consultare il proprio medico per sapere se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni sono nausea (in particolare all'inizio del trattamento) e costipazione.

La classificazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Non comune	(da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raro	(da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Molto raro	($< 1/10.000$)
Non nota	(la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Ipersensibilità (incluso gonfiore orofaringeo), reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Diminuzione dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: Ansia, stato confusionale, insonnia
Non comune: Agitazione, depressione, euforia, allucinazioni, incubi,
Non nota: Dipendenza (vedere paragrafo 4.4), disforia

Disturbi del sistema nervoso

Molto comune: Vertigini, sonnolenza
Comune: Mal di testa
Non comune: Tremore, mioclono, parestesia
Raro: Sedazione, letargia
Molto raro: Convulsioni, discinesia, iperalgesia (vedere paragrafo 4.4)
Non nota: Sindrome da apnea centrale del sonno

Disturbi dell'occhio

Non comune: Disturbi della vista
Non nota: Miosi

Disturbi cardiaci

Raro: Tachicardia, bradicardia, palpitazioni

Disturbi vascolari

Comune: Ipotensione

Non nota: Vampate

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea

Raro: Depressione respiratoria, broncospasmo

Disordini gastrointestinali

Molto comune: Stitichezza, nausea

Comune: Dolore addominale, secchezza delle fauci, vomito

Non comune: Dispepsia, diarrea, disgeusia

Non nota: Ileo paralitico

Patologie epatobiliari

Non comune: Aumento degli enzimi epatici

Raro: Aumento degli enzimi pancreatici

Molto raro: Colica biliare

Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Comune: Prurito, iperidrosi

Non comune: Eruzione cutanea

Raro: Rossore al viso

Non nota: Orticaria

Patologie renali e urinarie

Comune: Urgenza

Non comune: Ritenzione urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile, diminuzione della libido

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Astenia

Non comune: Sindrome da astinenza*, affaticamento, edema periferico, malessere

Non nota: Tolleranza, sindrome da astinenza neonatale

* Può verificarsi una sindrome da astinenza che comprende sintomi quali agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

I segni e sintomi di tossicità e sovradosaggio da idromorfone sono caratterizzati da disturbi quali “sensazione di stranezza”, mancanza di concentrazione, sonnolenza e vertigini quando ci si alza in piedi.

Altri potenziali sintomi caratteristici di sovradosaggio sono depressione respiratoria (diminuzione della frequenza respiratoria e/o del volume corrente, respirazione di Cheyne-Stokes, cianosi), sonnolenza estrema che progredisce fino allo stupore o al coma, miosi, flaccidità dei muscoli scheletrici, pelle umida, bradicardia e ipotensione. Può verificarsi polmonite da aspirazione. Un'intossicazione eccessiva può indurre apnea, insufficienza circolatoria, arresto cardiaco e morte.

Trattamento del sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, le condizioni circolatorie e respiratorie del paziente devono essere attentamente monitorate e devono essere adottate adeguate misure di supporto. Uno specifico antagonista degli oppioidi come il naloxone può abolire gli effetti indotti da idromorfone. Occorre considerare che la durata dell'azione degli oppioidi può essere più lunga di quella del naloxone e la depressione respiratoria può ripresentarsi. Se sono state ingerite grandi quantità di Medepidol, si deve prendere in considerazione la lavanda gastrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, oppioidi, alcaloidi naturali dell'oppio, codice ATC: NO2AA03

L'idromorfone è un oppioide-agonista puro μ -selettivo. L'idromorfone e gli oppioidi correlati esercitano i loro effetti principali sul sistema nervoso centrale e sull'intestino. Gli effetti sono principalmente analgesici, ansiolitici, antitussivi e sedativi. Inoltre, possono verificarsi alterazioni dell'umore, depressione respiratoria, diminuzione della motilità gastrointestinale, nausea, vomito e alterazioni del sistema endocrino e del sistema nervoso autonomo.

Sistema endocrino
Vedere paragrafo 4.4.

Gli studi preclinici indicano vari effetti degli oppioidi sui componenti del sistema immunitario; il significato clinico di questi risultati non è noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

L'idromorfone viene assorbito dal tratto gastrointestinale e subisce un'eliminazione pre-sistemica con conseguente biodisponibilità orale di circa il 32% (intervallo 17-62%). Il legame proteico dell'idromorfone si è dimostrato basso (< 10%). Questa percentuale rimane costante fino a livelli plasmatici molto elevati di 80 ng/ml, che si raggiungono solo con dosi molto elevate di idromorfone.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'idromorfone viene metabolizzato tramite coniugazione diretta o riduzione del gruppo chetonico e successiva coniugazione. Dopo l'assorbimento l'idromorfone viene metabolizzato principalmente in idromorfone-3-glucuronide, idromorfone-3-glucoside e diidroisomorfina 6-glucuronide. In misura minore sono stati osservati i metaboliti diidroisomorfina 6-glucoside, diidromorfina e diidroisomorfina.

L'idromorfone viene metabolizzato a livello epatico e solo una piccola quantità della dose di idromorfone viene escreta immutata nelle urine. Metaboliti dell'idromorfone sono stati rilevati nel plasma, nelle urine e nei sistemi di test sugli epatociti umani. Non ci sono prove che l'idromorfone sia metabolizzato *in vivo* dal sistema enzimatico del citocromo P450. L'idromorfone *in vitro* è un debole inibitore delle isoforme CYP ricombinanti umane, tra cui CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 e 3A4 con un

IC50 >50 µM. Pertanto, non si prevede che l'idromorfone inibisca il metabolismo di altre sostanze attive metabolizzate da queste isoforme del CYP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile o sui parametri spermatici nei ratti a dosi di idromorfone per via orale fino a 5 mg/kg/die (30 mg/m²/die o 1,4 volte la dose umana prevista su base superficiale). Un numero leggermente ridotto di impianti è stato osservato a 6,25 mg/kg/die.

L'idromorfone non è risultato teratogeno in ratti e conigli gravidi a cui sono state somministrate dosi orali durante il periodo principale di sviluppo degli organi. Nei conigli è stata osservata una riduzione dello sviluppo fetale alla dose di 50 mg/kg (il livello di dose senza effetto sullo sviluppo di 25 mg/kg o 380 mg/m² a un'esposizione al farmaco (AUC), circa 4 volte quella attesa nell'uomo). Non è stata osservata alcuna evidenza di tossicità fetale nei ratti a dosi di idromorfone per via orale fino a 10 mg/kg (308 mg/m² con un'AUC circa 1,8 volte quella attesa nell'uomo). In letteratura è stata riportata l'evidenza di un effetto teratogeno nei topi e nei criceti.

Uno studio pre- e post-natale sui ratti ha mostrato un aumento della mortalità dei cuccioli e una riduzione dell'aumento di peso corporeo dei cuccioli nel primo periodo postnatale a dosi di idromorfone cloridrato di 2 e 5 mg/kg/die, associate a tossicità materna. Non sono stati osservati effetti sul proseguimento dello sviluppo dei cuccioli o sulle prestazioni riproduttive.

Cancerogenicità

L'idromorfone è risultato non genotossico in un test di mutazione batterica, nel test di aberrazione cromosomica dei linfociti umani *in vitro* e nel test del micronucleo del topo *in vivo*, ma positivo nel test del linfoma del topo con attivazione metabolica. Risultati simili sono stati riportati con altri analgesici oppioidi.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Etilcellulosa
Iprolosa
Glicole propilenico
Talco
Carmellosa sodica
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Macrogol 6000
Talco
Biossido di titanio (E171)

In aggiunta

Medepidol 8 mg compresse a rilascio prolungato
Ossido di ferro rosso (E172)

Medepidol 16 mg compresse a rilascio prolungato
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in Alu/PVC-PE-PVDC: 4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC-PE-PVDC a prova di bambino.

Confezioni

10, 30, 60 compresse a rilascio prolungato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 050971011 "4 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971023 "4 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971035 "4 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971047 "8 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971050 "8 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971062 "8 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971074 "16 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971086 "16 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971098 “16 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971100 “24 mg compresse a rilascio prolungato” 10 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971112 “24 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

AIC 050971124 “24 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse in blister Al/PVC-PE-PVDC con tappo a prova di bambino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2024