

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PALLADONE 2 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
PALLADONE 4 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
PALLADONE 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
PALLADONE 16 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
PALLADONE 24 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina je hidromorfonijev klorid.

Ena trda kapsula zdravila PALLADONE vsebuje:

2 mg hidromorfonijevega klorida (kar ustreza 1,78 mg hidromorfona)
4 mg hidromorfonijevega klorida (kar ustreza 3,56 mg hidromorfona)
8 mg hidromorfonijevega klorida (kar ustreza 7,12 mg hidromorfona)
16 mg hidromorfonijevega klorida (kar ustreza 14,24 mg hidromorfona)
24 mg hidromorfonijevega klorida (kar ustreza 21,36 mg hidromorfona)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Trda kapsula (želatinska) vsebuje bele do sivobelega, kroglaste pelete s podaljšanim sproščanjem (velikosti med 0,85-1,500 mm).

Kapsule po 2 mg imajo belo, neprozorno telo in rumeno, neprozorno kapico, z oznako HCR2 (v črni barvi).

Kapsule po 4 mg imajo prozorno telo in svetlo modro, neprozorno kapico, z oznako HCR4 (v črni barvi).

Kapsule po 8 mg imajo prozorno telo in rožnato, neprozorno kapico, z oznako HCR8 (v črni barvi).

Kapsule po 16 mg imajo prozorno telo in rjavo, neprozorno kapico, z oznako HCR16 (v črni barvi).

Kapsule po 24 mg imajo prozorno telo in temno modro, neprozorno kapico, z oznako HCR24 (v črni barvi).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palladone je namenjeno lajšanje hude bolečine pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila PALLADONE moramo prilagoditi jakosti bolečine in predhodni potrebi po analgetikih v preteklosti.

Pri tem je pomembno, da časovni interval jemanja zdravila ne sme biti krajši od 12 ur. Za zdravljenje kronične bolečine je boljše, če odmerjanje poteka po točno določenem urniku.

Zdravila PALLADONE 8/16/24 mg niso primerna za začetno zdravljenje z opiodi. Odmerke višjih jakosti zdravila PALLADONE (8 mg, 16 mg, 24 mg) lahko uporabljamo le pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z odmerki nižjih jakosti hidromorfona (zdravili PALLADONE 2 mg, 4 mg) ali z drugimi primerljivimi analgetiki ne zadostuje za ustrezno olajšanje bolečine.

Zdravljenje z opiodi je treba vedno začeti z najnižjimi možnimi odmerki zdravila PALLADONE ali z ekvivalentnimi odmerki drugih opioidov.

Odmerek povečujemo postopoma dokler ne dosežemo zadostne analgezije.

V splošnem je treba dati dovolj velik, vendar najmanjši možen odmerek, s katerim dosežemo ustrezen analgetski učinek.

Zdravilo PALLADONE ne smemo uporabljati dlje kot je potrebno. Če vrsta in resnost bolezni zahtevata dolgotrajno zdravljenje, moramo zagotoviti natančne in redne preiskave, kjer ugotavljamo, če in do katerega obsega je nadaljevanje zdravljenja še potrebno. Če zdravljenje z opiodi ni več upravičeno, je priporočljivo dnevni odmerek postopoma zmanjševati, da ne pride do pojava odtegnitvenih simptomov.

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

Običajni začetni odmerek je 2 mg do 4 mg hidromorfonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem vsakih 12 ur.

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo PALLADONE po rednem urniku, potrebujejo analgetike s takojšnjim sproščanjem kot "rešilno" zdravilo za prebijajočo bolečino.

Zdravilo PALLADONE je formulacija s podaljšanim sproščanjem in zato ni namenjeno zdravljenju prebijajoče bolečine.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj uporaba zdravila PALLADONE pri otrocih, mlajših od 12 let, ni priporočljiva.

Starejši

Pri starejših bolnikih lahko za ustrezno analgezijo zadoščajo manjši odmerki kot pri ostalih odraslih bolnikih.

Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Pri teh bolnikih bodo za nadzor nad bolečino lahko potrebni manjši odmerki kot pri ostalih skupinah bolnikov. Bolnikom moramo odmerke do kliničnih učinkov previdno titrirati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Trde kapsule naj bolnik zaužije z dovolj tekočine brez žvečenja.

Vsebino kapsule se ne sme nikoli drobiti ali injicirati, ker to lahko pripelje do hitrega sproščanja in absorpcije potencialno usodnega odmerka hidromorfona.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila s hidromorfonom so kontraindicirana pri bolnikih s

- preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- z depresijo dihanja (s hipoksijo ali zvišanimi vrednostmi ogljikovega dioksida v krvi),
- hudo kronično obstruktivno boleznijo dihal,
- hudo bronhialno astmo,
- komo,
- akutnim abdomnom,
- paralitičnim ileusom,
- ob sočasnem jemanju zaviralcev monoaminooksidaze ali še 2 tedna po njihovi ukinitvi (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila PALLADONE je potrebna previdnost pri oslabljenih starostnikih in pri bolnikih:

- z močno oslABLJENO dihalno funkcijo,
- s spalno apnejo,
- ki sočasno jemljejo zaviralce osrednjega živčnega sistema,
- z razvito toleranco, fizično odvisnostjo ali ob odtegnitvi zdravila
- s psihično odvisnostjo (zasvojenostjo), z nagnjenostjo k zlorabi ali z anamnezo zlorabe drog in/ali alkohola,
- s poškodbo glave, z intrakranialnimi lezijami ali povišanim intrakranialnim pritiskom ter pri bolnikih v šoku ali z moteno zavestjo neznanega izvora,
- s hipotenzijo s hipovolemijo,
- s pankreatitisom,
- s hipotiroidizmom,
- s toksično psihozo,
- s hipertrofijo prostate,
- z adrenokortikalno insuficienco (npr. Addisonova bolezen),
- s hudo okvarjeno jetrno ali ledvično funkcijo,
- z alkoholizmom,
- z zaprtjem.

Pri uporabi zdravila je potrebna previdnost pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami, boleznimi biliarnega trakta, z žolčno koliko ali koliko uretra, z obstruktivnimi in vnetnimi črevesnimi motnjami.

Depresija dihanja

Največje tveganje pri prekomernem odmerjanju opioidov je depresija dihanja.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA – central sleep apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju celokupnega odmerka opioidov.

Sočasna uporaba zaviralcev centralnega živčnega sistema

Sočasna uporaba zdravila PALLADONE in sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s temi pomirjevali namenjeno za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja. V primeru odločitve za sočasno predpisovanje zdravila PALLADONE in pomirjeval je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnike in njihove negovalce seznaniti s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov se lahko razvijeta toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnje uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder).

Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Palladone lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. velika depresija, anksioznost in osebne motnje) v osebni anamnezi.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Toleranca, fizična odvisnost in odtegnitev zdravila

Bolniki lahko pri dolgotrajni uporabi razvijejo toleranco na zdravilo in za vzdrževanje nadzora nad bolečino potrebujejo postopoma večje odmerke. Z drugimi opioidi lahko pride do navzkrižne tolerance. Dolgotrajna uporaba zdravila lahko vodi do fizične odvisnosti in pri nenadni prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi odtegnitveni sindrom. Ko bolnik zdravljenja s hidromorfonom ne potrebuje več, priporočamo za preprečitev odtegnitvenih simptomov postopno zmanjševanje odmerka.

Psihična odvisnost, profil zlorabe in anamneza zlorabe drog in/ali alkohola

Pri opioidnih analgetikih, vključno s hidromorfonom, obstaja možnost zlorabe in razvoja psihološke odvisnosti (zasvojenosti).

Sočasna uporaba alkohola in zdravila PALLADONE lahko okrepi neželene učinke zdravila PALLADONE; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Zdravilo PALLADONE je namenjeno za peroralno uporabo. Pri zlorabi peroralnih farmacevtskih oblik za parenteralno uporabo lahko pričakujemo resne neželene učinke, ki so lahko usodni.

Da bi se izognili neustreznemu mehanizmu podaljšanega sproščanja pelet, teh ne smemo lomiti, žvečiti ali zdrobiti. Uporaba zlomljenih, prežvečenih ali zdrobljenih pelet

hidromorfona vodi do hitrega sproščanja in absorpcije smrtonosnega odmerka hidromorfona (glejte poglavje 4.9).

Zdravila PALLADONE ne smemo uporabljati kadar obstaja možnost pojava paraličnega ileusa. Pri sumu nanj ali kadar se paralični ileus pojavi med uporabo, moramo zdravljenje s hidromorfonom takoj prekiniti.

Zdravila PALLADONE ne priporočamo pred operacijo in v prvih 24 urah po operaciji zaradi večjega tveganja za pojav ileusa po operaciji v primerjavi z neoperiranimi bolniki. Po tem času jih je treba dajati previdno, zlasti po operacijah v trebušni votlini.

Bolniki, pri katerih se bodo izvajali dodatni postopki za lajšanje bolečin (npr. operacija, blokada pleksusa), ne smejo prejeti hidromorfona 12 ur pred posegom. Če je potrebno nadaljnje zdravljenje z zdravilom PALLADONE, moramo odmerke prilagoditi novim postoperativnim zahtevam.

Upoštevati moramo, da ko bolniku enkrat s titracijo določimo učinkovit odmerek določenega opioida, tega ne smemo zamenjati z drugim opioidnim analgetikom brez klinične ocene in če je potrebno, previdne ponovne titracije. V nasprotnem primeru kontinuiran analgetski učinek ni zagotovljen.

Opioidi, kot je hidromorfon, lahko vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica ali os hipotalamus-hipofiza-gonada. Nekatere spremembe, ki jih lahko vidimo, vključujejo povečanje prolaktina v serumu in padec kortizola in testosterona v plazmi. Iz teh hormonskih sprememb se lahko manifestirajo klinični simptomi.

Pri jemanju visokih odmerkov zdravila PALLADONE lahko pride do pojava hiperalgezije, ki se na dodatno povečevanje odmerka hidromorfona ne odziva. V tem primeru je možno zmanjšanje odmerka ali zamenjava opioida.

Opioidi lahko povzročijo žolčno koliko.

Pri bolnikih z obstoječo adrenalno insuficienco moramo preverjati vsebnosti kortizola v plazmi in ko je potrebno, dajati kortikosteroide.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba hidromorfona in drugih zaviralcev osrednjega živčevja lahko vodi do povečanega tveganja za respiratorno depresijo, globoko sedacijo, komo ali smrt. Zdravila, ki zavirajo osrednje živčevje, in niso omejena samo na naslednje, so: drugi opioidi, anksiolitiki, hipnotiki in sedativi (vključno z benzodiazepini), antipsihotiki, anestetiki (npr. barbiturati), antihistaminiki, antiemetiki, antidepresivi, fenotiazini, in alkohol.

Sočasna uporaba opioidov in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zaradi aditivnega učinka na depresijo CŽS povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) povečuje tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Alkohol lahko poveča farmakodinamične učinke zdravila PALLADONE; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Uporaba hidromorfona sočasno ali še 14 dni po prekinitvi jemanja zaviralcev monoaminooksidaze ni primerna.

Študij medsebojnega delovanja zdravila PALLADONE z drugimi zdravili niso izvajali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu, ni na razpolago.

Zdravila PALLADONE ne smemo uporabljati med nosečnostjo in med porodom zaradi zmanjšanega krčenja maternice in tveganja za depresijo dihanja pri novorojenčku. Dolgotrajna uporaba hidromorfona med nosečnostjo lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku.

Dojenje

O uporabi hidromorfona med dojenjem ni podatkov. Zaradi tega zdravila PALLADONE ne smemo uporabljati pri doječih materah oziroma je treba ob njihovi uporabi dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu hidromorfona na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Hidromorfon ni vplival na plodnost samcev in samic pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Hidromorfon lahko poslabša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. To je mogoče zlasti na začetku zdravljenja s hidromorfonom, po povečanju odmerka ali zamenjavi zdravila in če hidromorfon jemljemo sočasno z drugimi zdravili, ki zavirajo centralno živčni sistem. Pri bolnikih, ki se ustalijo na določenem odmerku, omejitev ni nujno potrebna. Glede tega ali so jim vožnja ali upravljanje s stroji dovoljena, se morajo bolniki posvetovati s svojim zdravnikom.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z zdravilom PALLADONE, so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti:	$\geq 1/10$
Pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki:	$< 1/10.000$
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	neznana	preobčutljivost (vključno z otekanjem žrela), anafilaktične reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost, zmedenost, insomnija
	občasni	agitacija, depresija, evforično razpoloženje, halucinacija, nočne more
	neznana	Odvisnost (glejte poglavje 4.4), disforija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica, somnolenca
	pogosti	glavobol
	občasni	tremor, parestezija, mioklonus
	redki	sedacija, letargija
	neznana	konvulzije, diskinezija, hiperalgezija (glejte poglavje 4.4), sindrom centralne apneje med spanjem
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (kot je zamegljen vid)
	neznana	mioza
Srčne bolezni	redki	tahikardija, bradikardija, palpitacije
Žilne bolezni	občasni	hipotenzija
	neznana	rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja
	redki	depresija dihanja, bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	zaprtje, slabost
	pogosti	bolečina v trebuhu, suha usta, bruhanje
	občasni	dispepsija, diareja, disgevizija
	neznana	paralitični ileus
Bolezni jeter, žolčnika in	občasni	zvišanje vrednosti jetrnih encimov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
žolčevodov	redki	povečanje števila encimov trebušne slinavke
Bolezni kože in podkožja	pogosti	pruritus, hiperhidroza
	občasni	izpuščaj
	redki	rdečica
	neznana	urtikarija
Bolezni sečil	občasni	zastoj urina, občutek potrebe po uriniranju
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	zmanjšan libido, erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
	občasni	utrujenost, slabo počutje, periferni edem, odtegnitveni sindrom (vključuje agitacijo, anksioznost, razdražljivost, insomnijo, hiperkinezijo, tremor in gastrointestinalne simptome)
	neznana	toleranca, odtegnitveni sindrom pri novorojenčku

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksični znaki prevelikega odmerjanja hidromorfona so zožitev zenice (mioza), bradikardija, depresija dihanja, hipotenzija, somnolenca, ki napreduje do stuporja in kome ali aspiracijske pljučnice. V hujših primerih se lahko pojavi odpoved obtočil in poglobljajoča se koma, ki sta lahko smrtna.

Dihalne poti morajo biti proste. Čisti opioidni antagonisti, kot je nalokson so specifični antidoti zoper simptome prevelikega odmerka opioidov.

Pri nezavestnih bolnikih z zastojem dihanja je lahko potrebna intubacija in asistirano dihanje.

Intravensko moramo injicirati 0,8 mg naloksona. Po potrebi moramo to ponavljati v presledkih po 2 do 3 minute ali nastavimo infuzijo in dajemo 2 mg naloksona s 500 ml raztopine natrijevega klorida ali s 5 % raztopino glukoze (0,004 mg/ml). Hitrost infundiranja moramo prilagoditi glede na začetne bolusne odmerke in bolnikovo odzivanje. Če je potrebno, uvedemo asistirano dihanje. Vzdržujemo raven tekočine in elektrolitov.

Sistem z nadzorovanim sproščanjem ima lahko podaljšano delovanje, kar je treba upoštevati.

Potreben je skrben nadzor bolnika (najmanj 24 ur), ker je učinek opioidnih antagonistov krajši kot učinek hidromorfona, tako da lahko simptome prevelikega odmerjanja (na primer depresija dihanja) ponovno pričakujemo.

Druge podporne ukrepe je treba uporabiti, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Opioidi, Opiati

Oznaka ATC: N02AA03

Mehanizem delovanja

Hidromorfon je μ -selektivni, čisti opioidni agonist (brez antagonističnega delovanja). Poglavitni učinki hidromorfona in sorodnih opioidov so učinki na centralni živčni sistem in črevesje. Učinki so v glavnem analgetski, anksiolitični, antitusični in sedativni.

Dodatno pa se lahko pojavijo spremembe v razpoloženju, depresija dihanja, zmanjšana motiliteta prebavil, navzea, bruhanje in spremembe v delovanju endokrinega in avtonomnega živčnega sistema.

Mehanizem delovanja vključuje opioidne receptorjev za endogene snovi z opioidom podobno aktivnostjo v centralnem živčnem sistemu.

Endokrini sistem

Glejte poglavje 4.4.

Hepatobiliarni sistem

Glejte poglavje 4.4.

Drugi farmakološki učinki

In vitro študije in študije na živalih kažejo na različne učinke naravnih opioidov, kot je morfin, na sestavine imunskega sistema; klinična pomembnost teh odkritij je neznana. Ni znano ali ima hidromorfon, polysintezni opioid, imunološke učinke, podobne morfinovim.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Hidromorfon se absorbira iz prebavil in predsistemske izloča.

Obseg absolutne biološke uporabnosti je 36,4 % (90 % interval zaupanja: [32,7 % - 40,5 %]) za zdravilo PALLADONE in 32,3 % (90 % interval zaupanja: [29,0 % - 35,9 %]) za peroralno raztopino hidromorfona. Relativna biološka uporabnost zdravila

PALLADONE je primerljiva z normalnim sproščanjem hidromorfonijevega klorida, vendar pa so njegove spremembe koncentracij v plazmi manjše.

Porazdelitev

Največje koncentracije v plazmi ($C_{\max} = 1,2 \pm 1,24$ ng/ml) so po zaužitju zdravila PALLADONE dosežene po 2 do 5 urah ($T_{\max} = 3$ (2-5)). Temu sledi široka plato faza z dejansko konstantnimi terapevtskimi plazemskimi koncentracijami za najmanj 12 ur. Vezava hidromorfona na plazemske beljakovine je nizka (<10 %). Ta odstotek ostane konstanten ne glede ali so koncentracije v plazmi nizke 2,46 ng/ml ali zelo visoke 81,99 ng/ml. Tako visoke koncentracije se dosežejo le pri zelo visokih odmerkih hidromorfona.

Hidromorfonijev klorid ima precej visok volumen porazdelitve $1,22 \pm 0,23$ l/kg (90 % interval zaupanja: [0,97 – 1,60 l/kg], N= 6 zdravih moških prostovoljcev). To kaže na izrazito porazdelitev v tkivo.

Presnova

Hidromorfon se metabolizira z neposredno konjugacijo ali z redukcijo ketonske skupine in njeno poznejšo konjugacijo. Po absorpciji, se hidromorfon v glavnem metabolizira v hidromorfon 3 – glukuronid, hidromorfon 3 - glukozid in dihidroizomorfin – 6 – glukuronid. V manjšem obsegu pa so odkrili še metabolite dihidroizomorfin – 6 – glukozida, dihidromorfina in dihidroizomorfina. Hidromorfon se v glavnem metabolizira v jetrih, največ se ga izloči preko ledvic, v manjših količinah pa ostaja nespremenjen.

Izločanje

Metabolite hidromorfona so zaznali v plazmi, urinu in pri sistemskih hepatocitnih testih pri ljudeh. Ni dokazov, da bi se hidromorfon *In-vivo* metaboliziral z encimskim sistemom citokrom P 450. *In-vitro* hidromorfon zavira z $IC_{50} > 50\mu M$ rekombinantne CYP-izoforme, vključno CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 in 3A4 vendar v manjšem obsegu. Zato ni pričakovati, da bo hidromorfon zaviral metabolizem drugih substanc, ki so metabolizirane s temi CYP-izoformami.

Iz poteka krivulje koncentracija v odvisnosti od časa za hidromorfonijev klorid pri enkratnem odmerku 2 mg i.v. ali 4 mg peroralno 6 zdravim prostovoljcem, pri randomizirani, navzkrižni študiji, je bil izračunan kratek razpolovni čas eliminacije $2,64 \pm 0,88$ h (1,68 – 3,87 h).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri samcih ali samicah podgan niso opazili nobenih učinkov na plodnost ali na parametre v spermi.

Hidromorfon ni bil teratogen pri brejih podganah in kuncih, ki so prejeli peroralne odmerke v pomembnem obdobju razvoja organov. V literaturi so poročali o teratogenih učinkih pri hrčkih in miših.

Pre- in postnatalna študija na podganah je pokazala povečano umrljivost in zmanjšanje telesne mase mladičev, kar pa je bilo v povezavi s toksičnostjo za matere. Učinkov na nadaljnji razvoj in reprodukcijsko sposobnost mladičev niso opazili.

Kancerogenost

Hidromorfon ni bil genotoksičen pri bakterijskem testu mutacij, pri in vitro testu kromosomskih aberacij na humanih limfocitih in pri in vivo mikronukleus testu pri miših. Vendar je bil pozitiven pri testu mišjega limfoma z aktivacijo presnove. O podobnih ugotovitvah so poročali tudi pri drugih opioidnih analgetikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
etilceluloza (E462)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
dibutilsebakat

Ovojnica kapsule:

želatina (E441)
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171).

V ovojnicah kapsul so vključena še naslednja barvila:
kapsule po 2 mg: kinolinsko rumeno (E104).
kapsule po 4 mg: eritrozin (E127) in indigotin (E132).
kapsule po 8 mg: eritrozin (E127).
kapsule po 16 mg: železovi oksidi (E172).
kapsule po 24 mg: indigotin (E132).

Tiskarsko črnilo:

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
črn železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnicini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polivinilklorida z oblogo iz polivinilidenklorida in oporno aluminijevo folijo.

Velikost pakiranja: 30, 56 ali 60 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Mundipharma Gesellschaft m. b. H.
Wiedner Gürtel 13
Turm 24, OG 15,
1100 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

PALLADONE 2 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

H/02/01210/001 30 kapsul

H/02/01210/002 60 kapsul

PALLADONE 4 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

H/02/01210/003 30 kapsul

H/02/01210/004 56 kapsul

H/02/01210/005 60 kapsul

PALLADONE 8 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

H/02/01210/006 30 kapsul

H/02/01210/007 56 kapsul

H/02/01210/008 60 kapsul

PALLADONE 16 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

H/02/01210/009 30 kapsul

H/02/01210/010 56 kapsul

H/02/01210/011 60 kapsul

PALLADONE 24 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

H/02/01210/012 30 kapsul

H/02/01210/013 60 kapsul

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.05.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 08.08.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 2. 2023