RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Palladone *Slow Release* 4 mg, gélules à libération prolongée
Palladone *Slow Release* 8 mg, gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Palladone *Slow Release* 4 mg, gélules à libération prolongée:
Chaque gélule à libération prolongée contient 4 mg de chlorhydrate d'hydromorphone.

Palladone *Slow Release* 8 mg, gélules à libération prolongée:
Chaque gélule à libération prolongée contient 8 mg de chlorhydrate d'hydromorphone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules à libération prolongée.
Palladone *Slow Release* 4 mg, gélules à libération prolongée, bleu/ transparentes.
Palladone *Slow Release* 8 mg, gélules à libération prolongée, rose/ transparentes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement des douleurs sévères et persistantes.
Palladone *Slow Release* est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de 12 ans et plus
Les capsules ***Palladone*** *Slow Release* doivent être absorbées à 12 heures d'intervalle. Le dosage dépend de l'intensité de la douleur et des antécédents du patient sur le plan de l'utilisation des analgésiques. L'action de 4 mg d'hydromorphone est approximativement similaire à l'action de 30 mg de sulfate de morphine par voie orale. Chez les patients présentant des douleurs sévères et incontrôlables et n'ayant encore absorbé aucun opioïde, la posologie de départ sera de 4 mg de ***Palladone*** *Slow Release* toutes les 12 heures. En cas d'aggravation de la douleur, il sera nécessaire d'augmenter la dose d'hydromorphone pour procurer un soulagement adéquat.

Transfert de patients entre l'hydromorphone orale et parentérale
Le passage des patients de l'hydromorphone parentérale à l'hydromorphone orale doit être guidé par la sensibilité de chaque patient. La dose orale initiale ne doit pas être surestimée (pour la biodisponibilité orale, voir rubrique 5.2).

Personnes âgées
Chez les personnes âgées, la dose d'hydromorphone doit être adaptée progressivement pour obtenir un niveau d'analgésie adéquat. Il convient toutefois d'observer qu'une dose inférieure peut suffire pour soulager la douleur chez les personnes âgées.

Enfants de moins de 12 ans
Utilisation non recommandée.

Insuffisance rénale ou hépatique
La posologie peut être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, surrénale et hépatique. Les patients doivent être soigneusement titrés sur le plan clinique.

Mode d'administration
Voie orale.

Les capsules ***Palladone*** *Slow Release* doivent être avalées en entier. Il est également possible de les ouvrir et de répandre leur contenu sur de la nourriture molle et froide (p. ex. compote de pommes).

Le contenu des capsules ne peut être broyé, dissout ou mâché. Le fait de mâcher, de broyer ou de dissoudre les capsules ***Palladone*** *Slow Release* peut accélérer la libération et entraîner l'absorption d'une dose potentiellement fatale d'hydromorphone (voir également rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Objectifs et arrêt du traitement
Avant l'instauration du traitement par Palladone Slow Release, une stratégie thérapeutique comportant la durée du traitement et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan pour la fin du traitement doit être convenue avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, des contacts fréquents entre le médecin et le patient doivent avoir lieu afin d'évaluer la nécessité de la poursuite du traitement, d'envisager son arrêt et d'ajuster les posologies si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement par hydromorphone, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la survenue possible d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement
L'hydromorphone ne doit pas être utilisée plus longtemps que nécessaire.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- dépression respiratoire sévère avec hypoxie et/ou hypercapnie ;
- maladie pulmonaire obstructive sévère ;
- asthme bronchique sévère ;
- alcoolisme ;
- maladies convulsives ;
- iléus paralytique ;
- ralentissement de la vidange gastrique ;
- grossesse ;hypertension intracrânienne ;
- coma ;
- douleurs abdominales aiguës ;
- détérioration grave de la fonction hépatique ;
- administration simultanée d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (inhibiteurs de MAO) ou arrêt depuis moins de 2 semaines de leur utilisation.

L'administration des capsules ***Palladone*** *Slow Release* n'est pas recommandée avant une intervention chirurgicale et ne représente pas une indication enregistrée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tous les narcotiques l'hydromorphone doit être administrée avec précaution chez les patients présentant :

- dépendance des opioïdes ;
- les personnes âgées affaiblies ;
- enfants de moins de 12 ans ;
- co-administration de dépresseurs du SNC (voir ci-dessous et rubrique 4.5) ;
- tolérance, dépendance physique et retrait (voir ci-dessous) ;
- dépendance psychologique [addiction], profil d'abus et antécédents d'abus de substances et/ou d'alcool (voir ci-dessous) ;
- apnée du sommeil (voir ci-dessous) ;
- hypothyroïdie ;
- délire alcoolique ;
- psychose toxique ;
- insuffisance adrénocorticale (par ex. la maladie d'Addison) ;
- diminution sévère de la fonction respiratoire ;
- rénale ou hépatique ;
- blessure à la tête ;
- hypertrophie de la prostate ;
- troubles de la conscience ;
- un état de choc ;
- une réduction de la réserve respiratoire ;
- pancréatite ;
- hypotension accompagnée d'hypovolémie ;
- maladies des voies biliaires ;
- colique biliaire ou urétérale
- troubles intestinaux obstructifs ou inflammatoires.
- Constipation

Chez tous ces patients, un dosage réduit est recommandé.

<u>Dépression respiratoire</u>
Le risque le plus important couru en cas de consommation excessive d'opioïdes est la dépression respiratoire.

<u>Troubles respiratoires liés au sommeil</u>
Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels qu'une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au

sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente de façon dose-dépendante le risque d'ACS (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

Risques émanant de l'administration concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés
L'utilisation concomitante d'hydromorphone et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, toute prescription concomitante d'opioïdes et de sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels les autres alternatives de traitement ne sont pas appropriées.
Si la décision est prise de prescrire hydromorphone en concomitance avec des sédatifs, il convient de choisir les doses efficaces les plus faibles possibles avec des durées d'utilisation concomitante minimales.

Les patients doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tout signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins afin de connaître ces symptômes (voir rubrique 4.5).

La prise concomitante d'alcool et de ***Palladone*** *Slow Release* doit être évitée car elle peut entraîner une augmentation des effets indésirables du ***Palladone*** *Slow Release*.

Tolérance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)
Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que l'hydromorphone.

Une utilisation répétée de Palladone Slow Release peut entraîner un trouble d'utilisation d'opioïde (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïde peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de Palladone Slow Release peuvent entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à l'utilisation de substance (y compris un trouble lié à la consommation d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par Palladone Slow Release et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé sur les risques et les signes d'un TUO. Il convient d'informer le patient qu'il doit contacter son médecin en cas de survenue de ces signes.

Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportement de recherche compulsive du produit (par exemple, demande de renouvellement trop précoce de la prescription). Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.

En cas d'utilisation prolongée, on peut constater l'apparition d'une tolérance et des dosages plus importants peuvent s'avérer nécessaires pour soulager la douleur de manière adéquate. L'utilisation prolongée peut provoquer une dépendance physique. L'arrêt brutal d'un traitement prolongé entraîne des symptômes d'accoutumance tels entre autres : l'agitation, l'anxiété, la nervosité, l'insomnie, l'hypercinésie, les tremblements et des symptômes gastro-intestinaux. Ces symptômes d'accoutumance peuvent être évités par une diminution progressive du dosage.

Effets endocriniens
Les opioïdes, tels que le hydromorphone, peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou gonadique. Les modifications pouvant être constatées sont entre autres une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Ces modifications hormonales peuvent engendrer des symptômes cliniques.

Hyperalgésie
Il peut survenir une hyperalgésie qui ne réagit pas à une augmentation supplémentaire de la dose d'hydromorphone, particulièrement en cas de dosages élevés. Une diminution de la dose ou un changement d'opioïde peut alors s'avérer nécessaire.

Iléus paralytique
Les capsules ***Palladone*** *Slow Release* ne peuvent être utilisées en cas de possibilité d'iléus paralytique. La prise des capsules ***Palladone*** *Slow Release* doit être arrêtée si l'on suspecte ou constate la présence d'un iléus paralytique pendant l'utilisation.

Opérations
L'administration des capsules de ***Palladone*** *Slow Release* n'est pas recommandée pendant les premières 24 heures suivant une intervention chirurgicale. Passé ce délai, le médicament doit être consommé avec précaution, en particulier après une chirurgie abdominale.

La prise des capsules ***Palladone*** *Slow Release* doit être arrêtée 24 heures avant une cordotomie ou toute autre opération destinée à soulager la douleur. S'il est indiqué de poursuivre le traitement avec ***Palladone*** *Slow Release*, la posologie doit être adaptée aux nouvelles indications postopératoires.

L'administration parentérale de produits destinés à l'administration orale, comme les capsules de ***Palladone*** *Slow Release*, peut avoir des effets secondaires graves, voire fatals.

Les capsules ***Palladone*** *Slow Release* doivent être avalées en entier et ne doivent être ni brisées, ni moulues. L'administration du contenu d'une capsule brisée, mâchée ou moulue peut entraîner une libération accélérée et l'absorption d'une dose potentiellement fatale (voir également rubrique 4.9 'Surdosage').

Patients pédiatriques (moins de 12 ans)
Palladone *Slow Release* n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'administration simultanée d'hydromorphone et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase ou pendant les deux semaines suivant l'interruption de leur utilisation est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques du ***Palladone*** *Slow Release*, la prise concomitante d'alcool et de ***Palladone*** *Slow Release* doit être évitée.

Système nerveux central (SNC)
L'usage concomitant d'opioïdes et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'usage concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4). Les médicaments qui dépriment le SNC comprennent, sans s'y limiter : autres opioïdes, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs (y compris les benzodiazépines), antipsychotiques, anesthésiques (p. ex. barbituriques), antiémétiques, antidépresseurs, antihistaminiques, phénothiazines et alcool. L'alcool peut également augmenter les effets pharmacodynamiques de l'hydromorphone ; un usage concomitant doit être évité.

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

Les médicaments avec un effet anticholinergique (par ex. les psychotropes, les antiémétiques, les antihistaminiques ou les médicaments antiparkinsoniens) peuvent augmenter les effets indésirables anticholinergiques des opioïdes (par ex. constipation, bouche sèche ou rétention urinaire).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Nous ne disposons pas de données adéquates relatives à l'utilisation de l'hydromorphone chez les femmes enceintes. Des études menées chez les animaux ont montré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez les humains est inconnu. L'hydromorphone ne peut pas être utilisée pendant la grossesse sauf absolue nécessité.

Palladone *Slow Release* ne peut pas être utilisé pendant la grossesse et l'accouchement du fait de la diminution de la contractilité utérine et du risque de dépression respiratoire néonatale. L'usage prolongé d'hydromorphone pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal.

Allaitement
L'hydromorphone est évacué dans le lait maternel en petites concentrations. ***Palladone*** *Slow Release* ne peut pas être utilisé pendant la période d'allaitement.

Fertilité
Aucune donnée n'est disponible sur les effets de l'utilisation de l'hydromorphone sur la fécondité humaine. Des études toxicologiques non cliniques chez les rats n'ont constaté aucun effet, ni chez le mâle ni chez la femelle, sur la fécondité ni les paramètres du sperme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Palladone *Slow Release* peut entraver la capacité à conduire et à utiliser des machines. C'est plus particulièrement possible au début d'un traitement à base de ***Palladone*** *Slow Release*, après une augmentation de la dose ou le changement de produit et si le ***Palladone*** *Slow Release* est combinée à produits neurodépresseurs. Il n'est pas nécessairement interdit aux patients stabilisés à un dosage spécifique de conduire ou utiliser une machine. Ces derniers doivent par conséquent consulter leur médecin pour savoir s'ils peuvent ou non conduire ou utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

En raison des propriétés pharmacologiques, l'hydromorphone peut supprimer la dépression respiratoire, le myosis, le bronchospasme et le réflexe de la toux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les étourdissements, la somnolence, la constipation et les nausées.
La dépression respiratoire est l'effet indésirable le plus important d'une surdose d'opioïdes et est plus fréquente chez les patients âgés ou affaiblis.

Les catégories de fréquence suivantes constituent la base pour la classification des effets indésirables:

MedDRA	**Très fréquent ≥ 1/10**	**Fréquent ≥ 1/100, < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Très rare < 1/10,000**	**Fréquence indéterminée (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Affections du système immunitaire						des réactions anaphylactiques, des réactions d'hypersensibilité (y compris un gonflement de l'oropharynx)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie				
Affections psychiatriques		anxiété, confusion, insomnie	agitation, dépression, euphorie, hallucinations, cauchemars			Pharmacodépendance, dysphorie
Affections du système nerveux	vertiges, somnolence	maux de tête	tremblements, myoclonus, paresthésie	sédation		convulsions, dyskinésie, hyperalgésie, syndrome d'apnée centrale du sommeil (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			baisse visuelle			myosis
Affections cardiaques				bradycardie, tachycardie, palpitations		
Affections vasculaires			hypotension			rougeur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée	dépression respiratoire, bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	constipation,	douleur abdominale, bouche sèche, vomissement	dyspepsie, diarrhée, dysgueusie			iléus paralytique
Affections hépatobiliaires			augmentation des enzymes hépatiques	augmentation des enzymes pancréatiques		
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		prurit, sudation	éruption	rougeur		urticaire
Affections du rein et des voies urinaires		urgence	rétention urinaire			
Affections des organes de reproduction et du sein			diminution de la libido, dysfonctionnement érectile			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		conditions asthéniques	syndrome de sevrage*, fatigue, malaise, œdème périphérique			tolérance aux médicaments, symptômes de sevrage des médicaments néonatals

* Un syndrome de sevrage peut se présenter et inclure les symptômes tels que l'agitation, l'anxiété, la nervosité, l'insomnie, l'hypercinésie, les tremblements et des symptômes gastro-intestinaux.

Description d'une sélection de réactions indésirables

Pharmacodépendance
L'utilisation répétée de Palladone Slow Release peut entrainer une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risques propres au patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les symptômes du surdosage et de l'empoisonnement par hydromorphone sont le rétrécissement des pupilles (pupilles 'punctiformes'), l'hébétude, la dépression respiratoire et l'hypotension. Dans les cas plus graves, on relève des troubles circulatoires, une bradycardie, un état de stupeur ou une aggravation du coma susceptible d'entraîner une issue fatale.
Une leucoencéphalopathie toxique a été observée lors d'un surdosage d'hydromorphone.

Traitement en cas de surdosage
Il convient tout d'abord de s'assurer que les voies aériennes ne sont pas obstruées et que la respiration est soutenue ou contrôlée.

En cas de surdosage grave, administrer 0,8 mg de naloxone par voie intraveineuse. Au besoin, répéter l'opération en respectant des intervalles de 2 à 3 minutes ou bien installer une perfusion de 2 mg dans 500 ml de sérum physiologique normal ou à 5 % de dextrose (0,004 mg/ml).

La vitesse de la perfusion dépend des dosages déjà administrés en bolus et doit être adaptée à la réaction du patient. Étant donné l'action relativement brève de la naloxone, le patient devra être étroitement surveillé jusqu'au rétablissement fiable de la respiration spontanée. Les capsules ***Palladone*** *Slow Release* continuent à libérer de l'hydromorphone et à compléter la quantité de produit dans l'organisme pendant 12 heures après l'administration. Cette propriété doit donc être prise en compte lors du traitement du surdosage.

En cas de surdosage moins grave, administrer 0,2 mg de naloxone par voie intraveineuse. Si nécessaire, administrer ensuite 0,1 mg de produit à des intervalles de 2 minutes.

La naloxone ne peut être administré en l'absence d'une dépression respiratoire ou circulatoire cliniquement significative due à un surdosage d'hydromorphone. Lors de l'utilisation de la naloxone, des mesures de précaution s'imposent chez les patients présentant une dépendance physique connue ou supposée à l'hydromorphone. Une inversion brutale ou totale de l'action des opioïdes peut provoquer un syndrome de sevrage aigu.

Le cas échéant, un lavage d'estomac peut s'avérer nécessaire pour éliminer le médicament non encore absorbé, en particulier lorsque le patient a utilisé une préparation à libération contrôlée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques opioïdes naturels, alcaloïdes
Code ATC : N02A A03

Mécanisme d'action
Comme la morphine, l'hydromorphone agit sur les récepteurs μ. L'hydromorphone et la morphine exercent une action pharmacologique fortement similaire. D'après une étude clinique comparant l'efficacité analgésique relative de l'hydromorphone à libération contrôlée et de la morphine à libération contrôlée chez des patients souffrant de douleurs cancéreuses, le rapport estimé de la puissance analgésique de l'hydromorphone sur morphine en administration orale était de 7,5:1. L'action de l'hydromorphone et des opioïdes dérivés s'exerce en particulier sur le système nerveux central et sur le système intestinal. Les effets sont multiples et comprennent notamment l'analgésie, l'hébétude, les sautes d'humeur, la dépression respiratoire, la réduction de la motilité gastro-intestinale, les nausées, les vomissements et les changements du système endocrinien et du système nerveux autonome.

Effets pharmacodynamiques
Système endocrinien
Voir rubrique 4.4.

Foie et voies biliaires
Les opioïdes peuvent provoquer des spasmes de la vésicule biliaire

Autres effets pharmacologiques
Des études précliniques tenteraient à prouver que les opioïdes naturels, tel la morphine, pourraient avoir différents effets sur le système immunitaire. La pertinence clinique de cet argument est inconnue. On ignore également si l'hydromorphone, un opioïde semi-synthétique, possède les mêmes actions immunologiques que la morphine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'hydromorphone est absorbée par le tractus gastro-intestinal et subit une élimination pré-systémique qui se traduit par une disponibilité biologique par voie orale d'environ 32 % (intervalle 17-62 %). Une concentration plasmatique maximale est observée en moyenne après 3 heures (2 à 5 heures).

Distribution
La liaison aux protéines plasmatiques de l'hydromorphone est faible (<15 %). Ce pourcentage reste constant jusqu'à des taux plasmatiques très élevés d'environ 80 ng/ml, ce qui est très rarement atteint avec des dosages hydromorphiques très élevés.

Biotransformation
L'hydromorphone est métabolisé par conjugaison directe ou réduction du groupe céto avec une conjugaison ultérieure. L'hydromorphone est principalement métabolisé en hydromorphone-3-glucuronide, hydromorphone-3-glucoside et dihydroisomorphine-6-glucuronide. On trouve également de plus petites quantités des métabolites dihydroisomorphine-6-glucoside, dihydromorphine et dihydroisomorphine. L'hydromorphone est métabolisé par le foie; une plus petite quantité est excrétée inchangée par les reins.

Élimination
In vitro, l'hydromorphone semble n'avoir aucun effet inducteur sur les isoenzymes CYP CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 et 3A4, mais l'hydromorphone a un effet inhibiteur mineur (IC50 > 50M) sur ces isoenzymes CYP. Cela suggère qu'il n'y a pas d'inhibition significative à la dose thérapeutique. L'hydromorphone administré par voie orale a une demi-vie d'élimination de 11 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

La structure de l'hydromorphone, qui est un métabolite de la morphine, de la codéine et de la dihydrocodéine, est liée à celle de la morphine. Les connaissances relatives à la toxicologie de la morphine ne sont guère plus étendues que celles relatives à la toxicologie de l'hydromorphone. Les études sur les animaux ont indiqué qu'à hautes doses, l'hydromorphone exerce un effet tératogène. Comme c'est le cas pour la morphine et les autres opioïdes, l'utilisation de l'hydromorphone doit donc être évitée pendant la grossesse ainsi que durant la période d'allaitement. Sur la base des données disponibles, il semble raisonnable de conclure que le rapport 'risque/sécurité' est identique pour l'hydromorphone et la morphine dans le traitement de la douleur sévère chronique. Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine ou sur les paramètres du sperme n'a été observé chez les rats à des doses d'hydromorphone orale de 5 mg/kg/jour (30 mg/m^2/jour, ce qui est 1,4 fois plus que la dose humaine attendue sur la base du calcul de la surface corporelle).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule :
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylméthylcellulose
Éthylcellulose
Silice colloïdale
Dibutyle sébacate

Enveloppe des capsules :

	4 mg	8 mg
Érythrosine (E127)	x	x
Indigotine (E132)	x	
Dioxyde de titane (E171)	x	x
Sodium laurylsulfate	x	x
Gélatine	x	x

Encre d'imprimerie :
Shellac (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Aucun cas connu.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée PVdC/PVC scellés par une feuille d'aluminium sur la face inférieure.
Plaquettes thermoformées de 14, 28, 30, 56 ou 60 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
Palladone *Slow Release* 4 mg : BE217131
Palladone *Slow Release* 8 mg : BE217156

Luxemburg
Palladone *Slow Release* 4 mg : 2001070020

- 0347861 : 28 gélules à libération prolongée
- 0334845 : 30 gélules à libération prolongée
- 0459397 : 56 gélules à libération prolongée
- 0334859 : 60 gélules à libération prolongée

Palladone *Slow Release* 8 mg : 2001070021

- 0347874 : 28 gélules à libération prolongée
- 0334862 : 30 gélules à libération prolongée
- 0459402 : 56 gélules à libération prolongée
- 0334876 : 60 gélules à libération prolongée

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 août 2000
Date du dernier renouvellement : 4 septembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2026
Date d'approbation AFMPS: 06/2026