SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palladone *Slow Release* 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Palladone *Slow Release* 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Palladone *Slow Release* 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte:
Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 4 mg hydromorfonhydrochloride.

Palladone *Slow Release* 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte:
Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 8 mg hydromorfonhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte.
Palladone *Slow Release* 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte, blauw/transparant.
Palladone *Slow Release* 8 mg, harde capsules met verlengde afgifte, roze/transparant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De verlichting van ernstige en voortdurende pijn.
Palladone *Slow Release* is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder
Palladone *Slow Release* capsules worden ingenomen met een interval van 12 uur. De dosering is afhankelijk van de ernst van pijn en de voorgeschiedenis van de patiënt met betrekking tot de noodzaak om analgetica te gebruiken. Het effect van 4 mg hydromorfon is bij benadering gelijkwaardig aan het effect van 30 mg morfinesulfaat na orale toediening. Een patiënt met ernstige onbeheersbare pijn die tot dan toe geen opioïden heeft gebruikt, zal moeten starten met een dosering van 4 mg ***Palladone*** *Slow Release* capsules iedere 12 uur. Wanneer de ernst van de pijn toeneemt, is verhoging van de dosering hydromorfon noodzakelijk om de gewenste pijnverlichting te bereiken.

Schakelen tussen orale en parenterale hydromorfon bij patiënten
Het overschakelen van patiënten van parenterale hydromorfon naar orale hydromorfon moet worden geleid door de gevoeligheid van de individuele patiënt. De orale startdosering mag niet worden overschat (voor orale biologische beschikbaarheid zie rubriek 5.2).

Ouderen
Bij ouderen moet de dosis hydromorfon geleidelijk ingesteld worden met ***Palladone*** *Slow Release* capsules. Het dient echter opgemerkt te worden dat ouderen mogelijk een lagere dosering behoeven dan volwassenen om adequate pijnstilling te bereiken.

Kinderen jonger dan 12 jaar
Niet aanbevolen.

Nier- of leverinsufficiëntie
Het kan nodig zijn bij patiënten met nier-, bijnier- en leverinsufficiëntie de dosering te verlagen. De patiënten dienen voorzichtig getitreerd te worden tot het klinisch effect.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

Palladone *Slow Release* capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt of worden geopend, waarna de inhoud over koud, zacht voedsel (bijvoorbeeld appelmoes) wordt gestrooid.

De inhoud van de capsule mag niet worden vermalen of opgelost en er mag niet op worden gekauwd. Het kauwen op de capsules of het innemen van vermalen, opgeloste ***Palladone*** *Slow Release* capsules kan leiden tot een snelle afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis hydromorfon (zie ook rubriek 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’).

Behandelingsdoelen en stopzetting
Voordat de behandeling met ***Palladone*** *Slow Release* wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelingsstrategie worden overeengekomen, met inbegrip van de behandelingsduur en
behandelingsdoelen, en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling dient er frequent contact te zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, om te overwegen of de behandeling moet worden gestaakt en, indien nodig, de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met hydromorfon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Indien er geen sprake is van adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van onderliggende ziekten (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling
Hydromorfon mag niet langer gebruikt worden dan noodzakelijk is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie en/of hypercapnie;
- ernstige obstructieve luchtwegaandoeningen;
- ernstige astma bronchiale;
- alcoholisme;
- convulsieve aandoeningen;
- paralytische ileus;
- vertraagde maaglediging;
- zwangerschap;
- verhoogde intracraniale druk;
- coma;
- acute buikpijn;
- sterk verminderde leverfunctie;
- gelijktijdige toediening van monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) of korter dan 2 weken na staken van het gebruik ervan.

Toediening van ***Palladone*** *Slow Release* capsules voorafgaand aan een operatie wordt niet aanbevolen en is geen geregistreerde indicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle narcotica moet hydromorfon met voorzichtigheid worden toegepast bij:

- opioïde-afhankelijke patiënten;
- verzwakte ouderen;
- kinderen jonger dan 12 jaar;
- gelijktijdige toediening van middelen die het CZS onderdrukken (zie hieronder en rubriek 4.5).
- tolerantie, fysieke afhankelijkheid en ontwenning (zie hieronder);
- psychische afhankelijkheid [verslaving], misbruikprofiel en geschiedenis van middelen- en/of alcoholmisbruik (zie hieronder);
- slaapapneu (zie hieronder)
- hypothyreoïdie;
- delirium tremens;
- toxische psychose;
- bijnierschorsinsufficiëntie (bijv. ziekte van Addison);
- ernstig verminderde long, nier of leverfunctie;
- hoofdletsel, prostaathypertrofie, bewustzijnsproblemen;
- shock;
- verminderde respiratoire reserve;
- pancreatitis, hypotensie met hypovolemie;
- galaandoeningen, gal- of niersteenkoliek;
- obstructieve of inflammatoire darmstoornissen;
- Verstopping.

Bij al deze patiënten wordt een dosisverlaging aangeraden.

Ademhalingsdepressie
Het voornaamste risico van overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen
Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraal slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier (zie rubriek 4.8). Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering van opioïden te verlagen.

Risico's van gelijktijdig gebruik met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen
Gelijktijdig gebruik van hydromorfon en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot diepe sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Omwille van deze risico's mogen deze sedativa enkel worden voorgeschreven aan patiënten voor wie er geen adequate behandelingsmogelijkheden zijn. Indien beslist wordt om hydromorfon gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van het gelijktijdig gebruik zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd in verband met tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ***Palladone*** *Slow Release* en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van ***Palladone*** *Slow Release* doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)
Tolerantie en fysieke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden zoals hydromorfon.

Herhaald gebruik van ***Palladone*** *Slow Release* kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis (OUD, opioid use disorder). Een hogere dosis en een langere duur van de opioïdbehandeling kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van ***Palladone*** *Slow* Release kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van aandoeningen gerelateerd aan middelengebruik (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor aanvang van de behandeling met ***Palladone*** *Slow Release* en tijdens de behandeling moeten de behandelingsdoelen en een stopzettingsplan met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en verschijnselen van OUD. Patiënten moet worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts als deze verschijnselen optreden.

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Bij langdurig gebruik kan tolerantie optreden en kunnen er hogere doseringen nodig zijn voor adequate pijnstilling. Langdurig gebruik kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Een plotse stopzetting van een langdurige behandeling veroorzaakt ontwenningsverschijnselen zoals o.a.: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Deze ontwenningsverschijnselen kunnen vermeden worden door een geleidelijke vermindering van de dosis.

Endocriene effecten
Opiaten zoals hydromorfon kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as of de gonadale as beïnvloeden. Veranderingen die gezien kunnen worden, zijn onder andere een stijging van het serumprolactine en een daling van de plasmaspiegel van cortisol en testosteron. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden.

Hyperalgesie
Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van hydromorfon kan optreden met name bij hoge doseringen. Een verlaging van de dosering of een verandering van opioïde kan dan noodzakelijk zijn.

Paralytische ileus
Palladone *Slow Release* capsules mogen niet gebruikt worden wanneer de mogelijkheid van een paralytische ileus aanwezig is. Wanneer een paralytische ileus vermoed wordt of optreedt tijdens het gebruik, moet het gebruik van ***Palladone*** *Slow Release* capsules gestaakt worden.

Operaties
Palladone *Slow Release* capsules worden niet aanbevolen gedurende de eerste 24 uur na een operatie. Na deze periode dienen ze met voorzichtigheid gebruikt te worden, met name na buikoperaties.

Het gebruik van ***Palladone*** *Slow Release* capsules dient 24 uur voor een chordotomie of andere pijnverlichtende operaties te worden gestaakt. Als verdere behandeling met ***Palladone*** *Slow Release* capsules aangewezen is, moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe post-operatieve behoefte.

Het parenteraal toedienen van orale toedieningen, zoals ***Palladone*** *Slow Release* capsules, kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

Palladone *Slow Release* capsules dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gebroken, gekauwd of vermalen te worden. De toediening van gebroken, gekauwde of vermalen capsule-inhoud kan leiden tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis (zie ook rubriek 4.9 'Overdosering').

Pediatrische patiënten (jonger dan 12 jaar)
Palladone *Slow Release* wordt niet aangeraden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van hydromorfon en monoamino-oxidaseremmers of toediening binnen twee weken na het stoppen met hun inname, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van ***Palladone*** *Slow Release* versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Centraal zenuwstelsel (CZS)
Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, onderdrukte ademhaling, coma en overlijden als gevolg van het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4). Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken omvatten, maar zijn niet beperkt tot: andere opioïden, anxiolytica, hypnotica en sedativa (waaronder benzodiazepinen), antipsychotica, anesthetica (bijv. barbituraten), anti-emetica, antidepressiva, antihistaminica, fenothiazinen en alcohol. Alcohol kan ook de farmacodynamische effecten van hydromorfon versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Het gelijktijdige gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op een overdosis van opioïden, onderdrukte ademhaling en overlijden.

Geneesmiddelen met een anticholinergische werking (bijv. psychotrope geneesmiddelen, anti-emetica, antihistaminica of geneesmiddelen tegen Parkinson) kunnen de anticholinergische bijwerkingen van opioïden (bijv. constipatie, droge mond of urineretentie) versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van hydromorfon bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben toxiciteit op de voortplanting getoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet gekend. Hydromorfon mag men tijdens de zwangerschap niet gebruiken, behalve indien dit echt noodzakelijk is.

Palladone *Slow Release* mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en de bevalling omwille van verzwakte samentrekking van de uterus en het risico op neonatale ademhalingsdepressie. Langdurig gebruik van hydromorfon tijdens de zwangerschap kan tot het neonataal abstinentiesyndroom leiden.

Borstvoeding
Hydromorfon wordt in lage concentraties in de moedermelk uitgescheiden ***Palladone*** *Slow Release* mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten van het gebruik van hydromorfon op de fertiliteit bij de mens. Niet-klinische toxiciteitstudies in ratten hebben geen effect aangetoond op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of spermaparameters (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Palladone *Slow Release* beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Deze kans is zeer groot bij het begin van de behandeling met ***Palladone*** *Slow Release*, na dosisverhoging of bij verandering van het product, en als ***Palladone*** *Slow Release* gecombineerd wordt met bestanddelen die een depressie geven van het CZS. Patiënten die zijn ingesteld op een bepaalde dosering zijn niet noodzakelijkerwijs beperkt. Patiënten dienen daarom met hun arts te overleggen of autorijden of het bedienen van machines is toegestaan.

4.8 Bijwerkingen

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen, kan hydromorfon ademhalingsdepressie, miosis, bronchospasmen en de hoestreflex onderdrukken.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn duizeligheid, slaperigheid, constipatie, en misselijkheid.
Ademhalingsdepressie is het belangrijkste nadelige effect van een opioïde-overdosering en komt het meeste voor bij oudere of verzwakte patiënten.

De volgende frequentiegroepen vormen de basis voor de indeling van bijwerkingen:

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen						anafylactische reacties., overgevoeligheidsreacties (met inbegrip van orofaryngeale zwelling)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie				
Psychische stoornissen		angst, verwarde toestand, insomnia	agitatie, depressie, euforie, hallucinaties, nachtmerries			drugsafhankelijkheid, dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, slaperigheid	hoofdpijn	tremor, myoclonus, paresthesie	sedatie		convulsies, dyskinesie, hyperalgesie, centraal slaapapneu syndroom (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen			visusverslechtering			miosis
Hartaandoeningen				bradycardie, tachycardie, hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen			hypotensie			roodheid
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			dyspneu	ademhalingsdepressie, bronchospasmen		
Maagdarmstelselaandoeningen	constipatie, misselijkheid	abdominale pijn, droge mond, braken	dyspepsie, diarree, dysgeusie			paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen			verhoogde leverenzymen	stijging van de pancreasenzymen		
Huid- en onderhuidaandoeningen		jeuk, zweten	huiduitslag	roodheid in het gezicht		urticaria
Nier- en urinewegaandoeningen:		drang	urineretentie			
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			verminderd libido, erectiestoornis			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenische toestand	ontwenningsverschijnselen*, vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem			geneesmiddeltolerantie, neonatale medicatieontwenningsverschijnselen

*Ontwenningsverschijnselen kunnen optreden en bestaan uit de volgende symptomen: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Beschrijving van geselecteerde ongewenste reacties:

Drugsafhankelijkheid
Herhaald gebruik van ***Palladone*** *Slow Release* kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, de dosering en de duur van de opioïdbehandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen van een hydromorfon-vergiftiging en -overdosering zijn zogenaamde pin-point pupillen, sufheid, ademhalingsdepressie en hypotensie. In ernstigere gevallen kunnen circulatiestoornissen, bradycardia, stupor of een zich verdiepend coma voorkomen met mogelijk fatale afloop.
Toxische leukoencefalopathie is waargenomen bij een overdosis hydromorfon.

Behandeling bij overdosering
In eerste instantie moet worden gezorgd voor een niet geobstrueerde luchtweg en voor ondersteunde of gecontroleerde beademing.

Bij ernstige overdosering 0,8 mg naloxon intraveneus toedienen. Naar behoefte met tussenpozen van 2-3 minuten herhalen, dan wel een infuus van 2 mg in 500 ml normale fysiologische zoutoplossing of 5% dextrose (0,004 mg/ml).

De snelheid van het infuus moet gerelateerd zijn aan de reeds toegediende bolusdoseringen en moet in overeenstemming zijn met de reactie van de patiënt. Aangezien de werkingsduur van naloxon relatief kort is, moet de patiënt echter wel zorgvuldig worden bewaakt totdat de spontane ademhaling zich betrouwbaar heeft hersteld. ***Palladone*** *Slow Release* capsules blijven tot 12 uur na toediening hydromorfon afgeven en de hoeveelheid hydromorfon in het lichaam aanvullen; de behandeling van de overdosering moet daarop worden afgestemd.

Bij een minder ernstige overdosering, 0,2 mg naloxon intraveneus toedienen, indien nodig gevolgd door telkens 0,1 mg met tussenpozen van 2 minuten.

Naloxon mag bij afwezigheid van een klinisch significante ademhalings- of circulatiedepressie secundair aan de hydromorfon overdosering niet worden toegediend. Naloxon moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan personen bij wie een lichamelijke afhankelijkheid van hydromorfon bekend is of wordt vermoed. In die gevallen kan een abrupte of volledige omkering van de opioïde effecten uitmonden in een acuut ontwenningssyndroom.

De maag moet eventueel worden leeggepompt om nog niet opgenomen geneesmiddel te verwijderen, met name wanneer een preparaat met gereguleerde afgifte werd ingenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opioïde analgetica, alkaloïden
ATC code: N02A A03

Werkingsmechanisme
Hydromorfon grijpt, net als morfine, aan op de μ-receptoren. De farmacologische werkingen van hydromorfon en morfine wijken weinig van elkaar af. Gebaseerd op één klinische studie waarin de relatieve pijnstillende werkzaamheid van hydromorfon met gereguleerde afgifte en morfine met gereguleerde afgifte werd vergeleken bij patiënten met kankerpijn, was de geschatte verhouding van analgetische potentie bij orale toediening van hydromorfon op morfine 7,5:1. Hydromorfon en aanverwante opioïden werken met name op het centrale zenuwstelsel en het darmstelsel. De effecten zijn veelzijdig en omvatten analgesie, sufheid, stemmingsveranderingen, ademhalingsdepressie, verminderde gastro-intestinale motiliteit, misselijkheid, braken en veranderingen in het endocriene en autonome zenuwstelsel.

Farmacodynamische effecten
Endocrien systeem
Zie rubriek 4.4.

Lever en galwegen
Opioïden kunnen spasmen van de galblaas veroorzaken

Andere farmacologische effecten
Uit preklinische studies bestaan er aanwijzingen dat natuurlijke opioïden, zoals morfine, verschillende effecten op het immuunsysteem kunnen hebben. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Of hydromorfon, een semisynthetische opioïde, dezelfde immunologische effecten heeft als morfine is eveneens onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Hydromorfon wordt vanuit het maagdarmkanaal opgenomen en ondergaat een pre-systemische eliminatie die resulteert in een orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 32% (range 17-62%). Gemiddeld na 3 uur (2-5 uur) wordt een plasma piekconcentratie waargenomen.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van hydromorfon is laag (<15%). Dit percentage blijft constant tot een zeer hoge plasmalevels van ongeveer 80 ng/ml, die slechts zeer zelden bereikt worden met zeer hoge hydromorfondoseringen.

Biotransformatie
Hydromorfon wordt gemetaboliseerd door directe conjugatie of reductie van de keto-groep met een daaropvolgende conjugatie. Hydromorfon wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot hydromorfon-3-glucuronide, hydromorfon-3-glucoside en dihydroisomorfine-6-glucuronide. Kleinere hoeveelheden van de metabolieten dihydroisomorfine-6-glucoside, dihydromorfine en dihydroisomorfine worden ook gevonden. Hydromorfon wordt via de lever gemetaboliseerd; een kleiner hoeveelheid wordt ongewijzigd via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie
In vitro blijkt hydromorfon geen inducerend effect te hebben op de CYP iso-enzymen CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 en 3A4, maar hydromorfon heeft een mineur inhiberend effect (IC50 >50M) op deze CYP iso-enzymen. Dit doet vermoeden dat er geen significante inhibitie optreedt bij de therapeutische dosering.
Oraal toegediende hydromorfon heeft een eliminatie halfwaardetijd van 11 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De structuur van hydromorfon is gerelateerd aan die van morfine en hydromorfon is een metaboliet van morfine, codeïne en dihydrocodeïne. Over de toxicologie van morfine is weinig meer bekend dan over de toxicologie van hydromorfon. In dierenstudies is aangetoond dat hydromorfon teratogeen is bij hoge doses en het gebruik van hydromorfon gedurende zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding dient daarom te worden vermeden, net zoals bij morfine en andere opioïden. Op basis van de beschikbare gegevens, is het aanvaardbaar om te concluderen dat de 'risico/veiligheid ratio' voor hydromorfon en morfine, bij de behandeling van chronische ernstige pijn, dezelfde is. Er werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of spermaparameters gezien bij ratten bij orale doses hydromorfon van 5 mg/kg/dag (30 mg/m^2/dag, dat 1,4 maal hoger is dan de verwachte dosis bij mensen op basis van het lichaamsoppervlak).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylmethylcellulose
Ethylcellulose
Colloïdaal siliciumdioxide
Dibutylsebacaat

Omhulsel van de capsules:

	4 mg	8 mg
Erythrosine (E127)	x	x
Indigotine (E132)	x	
Titaniumdioxide (E171)	x	x
Natriumlaurylsulfaat	x	x
Gelatine	x	x

Opdrukinkt:
Schellak (E904)
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVdC/PVC blisterverpakking met aluminiumfolie aan de onderzijde.
Blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56 of 60 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Luxemburg
Palladone *Slow Release* 4 mg: 2001070020

- 0347861: 28 harde capsules met verlengde afgifte
- 0334845: 30 harde capsules met verlengde afgifte
- 0459397: 56 harde capsules met verlengde afgifte
- 0334859: 60 harde capsules met verlengde afgifte

Palladone *Slow Release* 8 mg: 2001070021

- 0347874: 28 harde capsules met verlengde afgifte
- 0334862: 30 harde capsules met verlengde afgifte
- 0459402: 56 harde capsules met verlengde afgifte
- 0334876: 60 harde capsules met verlengde afgifte

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2000
Datum van laatste verlenging: 4 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026