PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palladon 2 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Palladon 50 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Palladon 2 mg/ml:
1 ampulle inneholder 2 mg hydromorfonhydroklorid (tilsvarende 1,77 mg hydromorfon) i 1 ml oppløsning.
Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml inneholder 0,153 mmol natrium (3,52 mg/ml natrium)

Palladon 50 mg/ml:
1 ampulle inneholder 50 mg hydromorfonhydroklorid (tilsvarende 44,33 mg hydromorfon) i 1 ml oppløsning.
Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml inneholder 0,040 mmol natrium (0,92 mg/ml natrium)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 4,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til behandling av sterke smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering av Palladon skal tilpasses pasientens smertegrad og individuelle respons.

Det anbefales å starte med de lavere dosene og øke dosen til optimal analgetisk effekt oppnås ved lavest mulig dose.

Palladon 50 mg er ikke egnet ved oppstart av opioidbehandling. Denne høydoseformen skal kun brukes som individuelle doser hos pasienter som ikke lenger responderer tilstrekkelig på lavere doser av hydromorfonpreparater (Palladon 2 mg) eller analgetika av tilsvarende styrke, ved kronisk smertebehandling. Beholderen i en smertepumpe kan også fylles med en individuell dose av 50 mg, da dosekontroll sikres ved pumpekalibrering.

Palladon skal ikke gis lengre enn absolutt nødvendig. Ved behov for langtidsbehandling kreves grundig og regelmessig oppfølging for å sjekke om og i hvilken grad videre behandling er nødvendig.

Når en pasient ikke lenger trenger behandling med hydromorfon, kan det være tilrådelig å trappe døgndosen gradvis ned for å forebygge abstinenssymptomer.

Alder	Bolus	Infusjon
Voksne og ungdom (> 12 år)		
subkutan (s.c.) bruk	1-2 mg s.c. hver 3-4. time	0,15-0,45 mg/time 0,004 mg/kg kroppsvekt/time
intravenøs (i.v.) bruk	1-1,5 mg i.v. hver 3-4. time injiseres langsomt i over minst 2-3 minutter	0,15-0,45 mg/time 0,004 mg/kg kroppsvekt/time
PCA (s.c. og i.v.)	0,2 mg bolus, stoppintervall 5-10. minutter	
Barn (< 12 år)	Ikke anbefalt	

Overføring av pasienter mellom oralt og parenteralt hydromorfon:
Overføring av pasienter fra parenteralt administrert hydromorfon til oralt administrert hydromorfon bør styres av sensitiviteten hos den enkelte pasient. Den orale startdosen bør ikke overestimeres.

Eldre pasienter
Eldre pasienter (som en regel over 75 år) kan trenge en lavere dose enn andre voksne for å oppnå tilstrekkelig smertelindring.

Pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon
Disse pasientene kan trenge lavere doser enn andre pasientgrupper for å oppnå tilstrekkelig smertelindring. De bør titreres forsiktig til klinisk effekt (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Palladon er ikke anbefalt til barn under 12 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte
Intravenøs injeksjon eller infusjon.
Subkutan injeksjon eller infusjon.

Legemidlet skal sjekkes visuelt før bruk. Kun klar oppløsning synlig fri for partikler skal brukes.

Etter åpning bør dette legemidlet brukes omgående (se pkt. 6.3).

Kun til engangsbruk.

Behandlingsmål og seponering
Før oppstart av behandling med Palladon skal en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, og en plan for avslutning av behandlingen avtales med pasienten i samsvar med retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for fortsatt behandling, vurdere seponering og justere dose ved behov. Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med hydromorfon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av adekvat smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Varighet av behandling
Hydromorfon bør ikke brukes lenger enn nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Hydromorfonprodukter er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig respirasjonshemming med hypoksi og/eller hyperkapni
- Alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- Alvorlig bronkialastma
- Paralytisk ileus
- Akutt abdomen
- Cor pulmonale
- Koma
- Bruk av monoaminoksidasehemmere samtidig eller i løpet av de siste to ukene

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hydromorfon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- Sterkt nedsatt lungefunksjon
- Søvnapné
- Samtidig forskrivning av CNS-depressiva (se nedenfor og pkt. 4.5)
- Toleranse, fysisk avhengighet og abstinenssymptomer (se nedenfor)
- Kronisk obstruktiv lungesykdom
- Redusert lungekapasitet
- Psykologisk avhengighet (misbruk), misbruksprofil og tidligere alkohol- og stoffmisbruk (se nedenfor)
- Svekkede eldre pasienter
- Barn under 12 år
- Hodeskader, intrakranielle lesjoner eller økt intrakranielt trykk, redusert bevissthetsnivå av usikker opprinnelse
- Hypotensjon med hypovolemi
- Pankreatitt
- Hypotyreose
- Toksisk psykose
- Prostatahypertrofi
- Galleveissykdommer
- Galle- eller urinveiskolikk
- Binyrebarksvikt (f.eks. Addisons sykdom)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alkoholisme
- Delirium tremens
- Krampetilstander
- Forstoppelse
- Obstruktive eller inflammatoriske tarmlidelser

Dosereduksjon kan være tilrådelig hos alle disse pasientene.

<u>Respirasjonshemming</u>
Den største risikoen ved for stort inntak av opioider er respirasjonshemming.

<u>Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser</u>
Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte (se pkt. 4.8). Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

Risiko ved samtidig bruk av sedative legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler
Samtidig bruk av hydromorfon og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan føre til sedasjon, respirasjonshemming, koma og død. På grunn av disse risikofaktorene, bør disse sedative legemidler kun forskrives samtidig til pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulige. Dersom det besluttes å forskrive hydromorfon samtidig med sedativa, bør lavest mulig effektive dose velges og behandlingsvarigheten bør være kortest mulig.

Pasienten bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonshemming og sedasjon (se pkt. 4.5). I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og deres omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Opioidbrukslidelser (misbruk og avhengighet)
Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som hydromorfon.

Gjentatt bruk av Palladon kan føre til opioidbrukslidelser (OUD). Høyere doser og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller forsettlig misbruk av Palladon kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er større hos pasienter med en personlig eller familiær historie (foreldre eller søsken) med rusmiddelrelaterte lidelser (inkludert alkoholmisbruk), hos nåværende tobakksbrukere eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandlingen med Palladon og under behandlingen skal behandlingsmål og en plan for seponering avtales med pasienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen bør pasienten også informeres om risiko og tegn på OUD. Hvis slike tegn oppstår, bør pasienten rådes til å kontakte lege.

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang ved samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

Pasienter kan utvikle toleranse overfor legemidlet ved kronisk bruk og få behov for progressivt høyere doser for å opprettholde smertekontroll. Det kan også foreligge krysstoleranse med andre opioider. Langvarig bruk av dette legemidlet kan medføre fysisk avhengighet og det kan oppstå et abstinenssyndrom ved brå seponering av behandling. Når pasienten ikke lenger trenger behandling med hydromorfon, kan det være tilrådelig å trappe dosen gradvis ned for å forebygge abstinenssymptomer.

Palladon bør ikke brukes når det er mulighet for paralytisk ileus. Dersom paralytisk ileus mistenkes eller oppstår ved bruk, må hydromorfonbehandling seponeres omgående.

Palladon bør brukes med forsiktighet pre- og intraoperativt samt de første 24 timene postoperativt.

Pasienter som skal gjennomgå ytterligere smertelindrende prosedyrer (f.eks. kirurgi, pleksusblokade) bør ikke få hydromorfon de siste 4 timene før prosedyren. Hvis videre behandling med Palladon er indisert, bør dosen tilpasses det postoperative behovet.

Det bør understrekes at pasienter, som er tilpasset (titrert til) en effektiv dose av et bestemt opioid, ikke bør bytte til andre opioidanalgetika uten klinisk vurdering og omhyggelig retitrering etter behov. Ellers sikres ikke kontinuerlig analgetisk effekt.

Bruk av hydromorfon kan gi positive resultater i dopingkontroller.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. så godt som "natriumfritt".

Opioider, slik som hydromorfon, kan påvirke hypotalamus-hypofyse-binyre- eller hypotalamus-hypofyse-gonade-aksen. Noen av endringene som kan sees omfatter økning av serumprolaktin og reduksjon av plasmakortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan oppstå som følge av disse hormonelle endringene

Hyperalgesi som ikke vil respondere på ytterligere doseøkning av hydromorfon, kan oppstå, spesielt ved høye doser. En dosereduksjon av hydromorfon eller bytte av opioid kan være nødvendig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sentralnervesystemet (CNS):
Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonshemming, koma og død på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Legemidler som hemmer sentralnervesystemet inkluderer, men er ikke begrenset til: andre opioider, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inkl. benzodiazepiner), antipsykotika, anestetika (f.eks. barbiturater), antiemetika, antidepressiva, antihistaminer, fenotiaziner og alkohol.
Legemidler med antikolinerg effekt (f.eks. psykotrope midler, antiemetika, antihistaminer og parkinsonmidler) kan øke antikolinerge bivirkninger av opioider (f.eks. forstoppelse, munntørrhet og urinretensjon).

Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og dødsfall.

Bruk av hydromorfon og monoaminoksidasehemmere samtidig eller innen to uker etter seponering er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av hydromorfon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Hydromorfon skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Palladon anbefales ikke under graviditet og fødsel på grunn av nedsatt uterin kontraksjonsevne og risiko for respirasjonshemming hos det nyfødte barnet. Langvarig bruk av hydromorfon under graviditeten kan føre til neonatalt abstinenssyndrom.

Amming
Hydromorfon utskilles i morsmelk i små mengder. Palladon skal derfor ikke brukes ved amming.

Fertilitet
Det er ingen tilgjengelige data fra mennesker om effekten av hydromorfon på fertilitet. Hos rotter var det ingen effekt på fertilitet hos hanner og hunner ved hydromorfonbehandling (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Hydromorfon kan nedsette evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette gjelder spesielt ved behandlingsstart med hydromorfon, etter doseøkning eller bytte av legemiddel eller dersom hydromorfon kombineres med alkohol eller andre CNS-dempende substanser. Pasienter bør derfor rådføre seg med legen om bilkjøring eller bruk av maskiner er tillatt.

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvensgrupper danner grunnlaget for klassifisering av bivirkningene:

Svært vanlige	≥ 1/10
Vanlige	≥ 1/100 til < 1/10
Mindre vanlige	≥ 1/1000 til < 1/100
Sjeldne	≥ 1/10 000 til < 1/1000
Svært sjeldne	< 1/10 000
Ikke kjent	Kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Forstyrrelser i immunsystemet
Ikke kjent: anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhet (inkludert orofaryngeal hevelse)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Vanlige: redusert appetitt

Psykiatriske lidelser
Vanlige: angst, forvirringstilstand, insomni
Mindre vanlige: agitasjon, depresjon, eufori, hallusinasjoner, mareritt
Ikke kjent: legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4), dysfori

Nevrologiske sykdommer
Svært vanlige: svimmelhet, somnolens
Vanlige: hodepine
Mindre vanlige: tremor, myoklonus, parestesi
Sjeldne: letargi, sedasjon
Ikke kjent: krampeanfall, dyskinesi, hyperalgesi, sentralt søvnapnésyndrom (se pkt. 4.4)

Øyesykdommer
Mindre vanlige: synssvekkelse
Ikke kjent: miose

Hjertesykdommer
Sjeldne: bradykardi, palpitasjoner, takykardi

Karsykdommer
Mindre vanlige: hypotensjon
Ikke kjent: flushing

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Mindre vanlige: dyspné
Sjeldne: respirasjonsdepresjon, bronkospasme

Gastrointestinale sykdommer
Svært vanlige: forstoppelse, kvalme
Vanlige: abdominalsmerte, munntørrhet, oppkast
Mindre vanlige: dyspepsi, diaré, dysgeusi
Ikke kjent: paralytisk ileus

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige:	økte leverenzymer
Sjeldne:	økte pankreasenzymer

Hud og underhudssykdommer

Vanlige:	hyperhidrose, kløe
Mindre vanlige:	utslett
Sjeldne:	ansiktsrødme
Ikke kjent:	urtikaria

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige:	akutt vannlatingsbehov
Mindre vanlige:	urinretensjon

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige:	redusert libido, erektil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige:	asteni, reaksjoner på injeksjonsstedet
Mindre vanlige:	legemiddelseponeringssyndrom*, fatigue, malaise, perifert ødem
Svært sjeldne:	indurasjon på injeksjonsstedet (spesielt etter gjentatt s.c. administrasjon)
Ikke kjent:	legemiddeltoleranse, neonatalt legemiddelseponeringssyndrom

*Det kan oppstå et abstinenssyndrom med symptomer som uro, angst, nervøsitet, søvnløshet, hyperkinesi, skjelving og gastrointestinale symptomer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Palladon kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og varighet av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på hydromorfonforgiftning og -overdosering omfatter miose, bradykardi, respirasjonshemming, hypotensjon, søvnighet som utvikles til stupor og koma. Kombinasjon av bevissthetsforstyrrelser og oppkast kan føre til inhalasjon av oppkast eller annet fremmedlegeme. Dette kan lede til aspirasjonspneumoni. Sirkulasjonssvikt og dyp koma kan forekomme i mer alvorlige tilfeller og kan gi fatalt utfall.

Toksisk leukoencefalopati er observert ved overdosering av hydromorfon.

Hos bevisstløse pasienter med pustestans kan intubering og kunstig åndedrett være nødvendig. Opioidantagonist (f.eks. nalokson 0,4 mg, til barn: nalokson 0,01 mg/kg kroppsvekt) bør gis intravenøst. Individuell tilførsel av antagonist bør gjentas med 2-3 minutters intervall etter behov.

Nøye overvåking (i minst 24 timer) er nødvendig, da opioidantagonisten har kortere virketid enn hydromorfon, slik at gjentatt forekomst av overdoseringssymptomer som utilstrekkelig respirasjon må forventes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opioidanalgetika, naturlig opiumsalkaloid, ATC-kode: N02AA03

Hydromorfon er en opioidagonist uten antagonistisk effekt. Hydromorfon og beslektede opioider utøver sine viktigste effekter på sentralnervesystemet og tarmen.

Dens terapeutiske effekt er hovedsakelig analgetisk, angstdempende, hostedempende og sedativ. I tillegg kan humørsvingninger, respirasjonshemming, nedsatt gastrointestinal motilitet, kvalme, oppkast og endringer i det endokrine og autonome nervesystem forekomme.

Hormonsystemet
Se pkt. 4.4.

Hepatobiliærsystemet
Opioider kan indusere galleveisspasmer.

Andre farmakologiske systemer
Prekliniske studier indikerer ulike effekter av opioider på immunsystemets komponenter. Klinisk signifikans av disse funnene er ukjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter intravenøs og subkutan injeksjon inntrer vanligvis effekten i løpet av henholdsvis 5 minutter og 5-10 minutter. Effekten varer i 3-4 timer etter intravenøs og subkutan injeksjon. Etter epidural administrasjon av 1 mg hydromorfonhydroklorid ble det observert en latenstid på 22,5 ± 6 minutter før full smertelindring ble oppnådd. Effekten varte i 9,8 ± 5,5 timer (n=84 pasienter, 22-84 år).

Hydromorfonhydroklorid passerer placentabarrieren. Det foreligger ingen data vedrørende utskillelse av substansen i morsmelk.

Distribusjon
Plasmaproteinbindingen av hydromorfon er lav (< 10 %). Denne andelen ved 2,46 ng/ml er konstant opp til svært høye plasmanivåer på 81,99 ng/ml, som oppnås kun i svært sjeldne tilfeller ved svært høye hydromorfondoser.
Hydromorfonhydroklorid har et relativt stort distribusjonsvolum på 1,22 ± 0,23 l/kg (C.I.: 90 %: 0,97 – 1,60 l/kg) (n = 6 menn), noe som indikerer et uttalt vevsopptak.

Forløpet til plasmakonsentrasjons-tidskurven etter enkeltdoser av hydromorfonhydroklorid på 2 mg i.v. eller 4 mg oralt gitt til 6 friske forsøkspersoner i en randomisert "cross-over"-studie viste relativ kort halveringstid på 2,64 ± 0,88 timer (1,68-3,87 timer).

Metabolisme
Hydromorfon metaboliseres ved direkte konjugering eller ved reduksjon av ketogruppen med påfølgende konjugering. Etter absorpsjon metaboliseres hydromorfon hovedsakelig til hydromorfon-3-glukuronid, hydromorfon-3-glukosid og dihydroisomorfin-6-glukuronid. Mindre mengder av

metabolittene dihydroisomorfin-6-glukosid, dihydromorfin og dihydroisomorfin er også funnet. Hydromorfon metaboliseres i lever, og en liten andel utskilles uendret via nyrene.

Eliminasjon
Hydromorfonmetabolitter ble funnet i plasma, urin og humane levercelletestsystemer. Det er ingen indikasjoner på at hydromorfon metaboliseres *in vivo* via cytokrom P450-enzymsystemet. *In vitro* har hydromorfon bare en svakt hemmende effekt (IC50 > 50 µM) på rekombinante CYP-isoformer, inkludert CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 og 3A4. Hydromorfon forventes derfor ikke å hemme metabolisme av andre virkestoffer som metaboliseres via disse CYP-isoformene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Reproduksjons og utviklingstoksisitet
Det ble ikke observert påvirkning av fertilitet hos hunn- eller hannrotter eller sædparametre ved orale hydromorfondoser på 5 mg/kg/døgn (30 mg/m^2/døgn, som er 1,4 ganger forventet human dose basert på kroppsoverflate).

Hydromorfon var verken teratogent hos drektige rotter eller kaniner som fikk orale doser i den viktigste organutviklingsperioden. Redusert fosterutvikling ble observert hos kaniner ved doser på 50 mg/kg (ikke-effektnivå for utvikling ble satt til en dose på 25 mg/kg eller 380 mg/m^2 med en virkestoffeksponering (AUC) nesten 4 ganger det som forventes hos mennesker). Det ble ikke observert holdepunkter for fostertoksisitet hos rotter behandlet med orale hydromorfondoser så høye som 10 mg/kg (308 mg/m^2 med en AUC på ca. 1,8 ganger det som forventes hos mennesker). Holdepunkter for en teratogen effekt hos mus og hamster er rapportert i litteraturen.

En pre- og postnatal studie hos rotter viste økt dødelighet og redusert kroppsvektøkning hos avkom i tidlig postnatal periode ved hydromorfondoser på 2 og 5 mg/kg/døgn (som er henholdsvis ca. 0,6 og 1,4 ganger den forventede humane dosen på kroppsoverflateareal), forbundet med maternal toksisitet. Det ble ikke observert påvirkning av videre utvikling hos avkom eller reproduksjonsevne.

Karsinogenitet
Langtids karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sitronsyre, vannfri
Natriumsitrat
Natriumklorid
Natriumhydroksidoppløsning (4 %) (til pH-justering)
Saltsyre 3,6 % (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Ampuller: 3 år.

Holdbarhet etter åpning: Brukes omgående.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 7 dager ved 4 °C, 25 °C og 37 °C, unntatt for fortynnede oppløsninger i polykarbonatsprøyter, som ikke bør oppbevares i mer enn 24 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes omgående. Dersom det ikke brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, hvis ikke åpning/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

For ytterligere informasjon vedrørende bruk etter åpning, se pkt. 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller av klart, nøytralt type 1-glass i pakninger på 5 x 1 ml ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det er observert uforlikeligheter med fortynnede oppløsninger på 50 mg/ml ved oppbevaring i polykarbonatsprøyter i mer enn 24 timer ved 25 °C. Det ble imidlertid ikke funnet holdepunkter for uforlikelighet når samme oppløsninger ble oppbevart ved 4 °C i inntil 7 dager.

Det er ikke observert holdepunkter for uforlikeligheter mellom hydromorfonhydroklorid ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller vann til injeksjonsvæsker, og representative merker av polypropylensprøyter og PVC- og EVA-infusjonsposer.

Det er ikke observert holdepunkter for uforlikeligheter mellom hydromorfonhydroklorid ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller vann til injeksjonsvæsker, og representative merker av følgende legemidler til injeksjon, ved oppbevaring som høy- eller lavdosekombinasjoner i polypropylensprøyter i 24 timer ved romtemperatur (25 °C).

Hyoskinbutylbromid
Hyoskinhydrobromid
Deksametasonnatriumfosfat
Haloperidol
Midazolamhydroklorid
Metoklopramidhydroklorid
Levomepromazinhydroklorid
Glykopyrroniumbromid
Ketaminhydroklorid
Feilhåndtering av ufortynnet oppløsning etter åpning av originalampullen, eller av fortynnede oppløsninger kan påvirke preparatets sterilitet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mundipharma AS
Lysaker torg 5
N-1366 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg/ml: 08-5876
50 mg/ml: 08-5879

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.09.2009
Dato for siste fornyelse: 31.10.2013

10. OPPDATERINGSDATO

15.01.2026