

 23. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydofon, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31102

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydofon

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 mg/ml

Hver ampul à 1 ml indeholder 2 mg hydromorphonhydrochlorid (svarende til 1,77 mg hydromorphon).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

1 ml indeholder 0,153 mmol natrium (3,52 mg/ml natrium).

10 mg/ml

Hver ampul à 1 ml indeholder 10 mg hydromorphonhydrochlorid (svarende til 8,87 mg hydromorphon).

Hver ampul à 10 ml indeholder 100 mg hydromorphonhydrochlorid (svarende til 88,7 mg hydromorphon).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

1 ml indeholder 0,128 mmol natrium (2,94 mg/ml natrium).

20 mg/ml

Hver ampul à 1 ml indeholder 20 mg hydromorphonhydrochlorid (svarende til 17,73 mg hydromorphon).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

1 ml indeholder 0,105 mmol natrium (2,41 mg/ml natrium).

50 mg/ml

Hver ampul à 1 ml indeholder 50 mg hydromorphonhydrochlorid (svarende til 44,33mg hydromorphon).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

1 ml indeholder 0,040 mmol natrium (0,92 mg/ml natrium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til lysegul opløsning med en pH på 3,5-4,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af svære smerter hos voksne og unge over 12 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen af Hydofon skal justeres i forhold til smerternes sværhedsgrad og patientens individuelle respons.

Det anbefales at starte med de lave doser og øge dosen, indtil den optimale analgetiske virkning bliver opnået med den laveste mulige dosis.

*Hydofon 10 mg/ml, 20 mg/ml og 50 mg/ml er ikke velegnet til initial opioidbehandling. Disse høje styrker bør kun anvendes som individuelle doser hos patienter, som ikke længere responderer tilstrækkeligt på lavere doser af hydromorphon (Hydofon 2 mg/ml) eller tilsvarende stærke analgetika i forbindelse med kronisk smertebehandling. Der kan også fyldes individuelle doser på 10 mg, 20 mg eller 50 mg i reservoiret på en smertepumpe, eftersom pumpens kalibrering sikrer kontrolleret dosering.*

Hydofon bør ikke administreres i længere tid end absolut nødvendigt. Hvis der er behov for langvarig behandling, skal der gennemføres nøje og regelmæssig monitorering med henblik på at vurdere, om fortsat behandling er nødvendig, og i hvilket omfang. Når patienten ikke længere har brug for behandling med hydromorphon, kan det være hensigtsmæssigt at nedtrappe dosen gradvist for at undgå abstinenssymptomer.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alder** | **Administration** | **Bolus** | **Infusion** |
| Voksne og unge (> 12 år) | subkutan (s.c.) anvendelse | 1-2 mg s.c. hver 3.-4. time | Henholdsvis 0,15-0,45 mg/t og0,004 mg/kg legemsvægt |
| intravenøs (i.v.) anvendelse | 1-1,5 mg i.v. hver 3.-4. time via langsom injektion over mindst 2-3 minutter | Henholdsvis 0,15-0,45 mg/t og0,004 mg/kg legemsvægt |
| PCA (s.c. og i.v.) | 0,2 mg bolus, lockout-interval 5-10 min. |
| Børn (< 12 år) | Anvendelse frarådes |

*Skift mellem oral og parenteral hydromorphon*

Den daglige dosis bør baseres på følgende forhold: 3 mg oral hydromorphon svarer til 1 mg parenteral hydromorphon. Det skal understreges, at doseringsanbefalingerne er vejledende. Som følge af den interindividuelle variabilitet skal dosis titreres forsigtigt til den rette dosis for den enkelte patient.

*Ældre patienter*

Ældre patienter (som regel over 75 år) kan have behov for en lavere dosis end andre voksne for at opnå tilstrækkelig analgesi.

*Patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion*

Disse patienter kan have behov for en lavere dosis end andre patientgrupper for at opnå tilstrækkelig analgesi. Dosen bør titreres forsigtigt, indtil der opnås klinisk virkning (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Hydofon *2 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml og 50 mg/ml* bør ikke anvendes til børn under 12 år på grund af utilstrækkelige data vedrørende sikkerheden og virkning.

Administration

Intravenøs injektion eller infusion.

Subkutan injektion eller infusion.

Hydofon er kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel skal gennemses inden brug. Anvend ikke opløsningen, hvis den indeholder synlige partikler eller er uklar.

Dette lægemiddel bør anvendes umiddelbart efter åbning (se pkt. 6.3).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Hydromorphonpræparater er kontraindicerede hos patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Signifikant respirationsdepression med hypoksi eller forhøjet indhold af kuldioxid i blodet (hyperkapni).
* Svær kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Svær asthma bronchiale.
* Cor pulmonale.
* Koma.
* Akut abdomen.
* Paralytisk ileus.
* Samtidig administration af monoaminooxidasehæmmere (eller inden for de seneste to uger).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hydromorphon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med:

* Svært nedsat vejrtrækningsfunktion.
* Søvnapnø.
* Samtidig behandling med CNS-depressiva (se nedenfor og pkt. 4.5).
* Psykisk afhængighed, misbrugsprofil og alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen (se nedenfor).
* Tolerans, fysisk afhængighed og abstinenser (se nedenfor).
* Hovedtraume (på grund af den øgede risiko for forhøjet intrakranielt tryk), nedsat bevidsthedsniveau af uvis årsag.
* Konvulsive forstyrrelser.
* Alkoholisme.
* Delirium tremens.
* Toksisk psykose.
* Hypotension med hypovolæmi.
* Galdevejssygdom.
* Galde- eller urinvejskolik.
* Pancreatitis.
* Obstruktiv eller inflammatorisk tarmsygdom.
* Obstipation.
* Prostatahypertrofi.
* Binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).
* Hypothyreoidisme.
* Kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Nedsat lungekapacitet.
* Hos børn under 12 år.
* Hos svækkede eller ældre patienter.
* Og hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2).

Hos alle disse patienter kan det være tilrådeligt at reducere doseringen.

Respirationsdepression

Den væsentligste risiko ved overdosering af opioider er respirationsdepression.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider kan øge risikoen for CSA på dosisafhængig vis hos visse patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med CSA bør det overvejes at nedsætte den totale opioiddosis.

Risiko ved samtidig brug af sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler (og andre CNS-depressiva)

Samtidig brug af hydromorphonhydrochlorid og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedering, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af disse sedativa forbeholdes patienter, hos hvem der ikke er andre behandlingsmuligheder. Hvis der tages beslutning om at ordinere hydromorphonhydrochlorid samtidig med sedativa, bør der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig. Patienterne bør følges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedering. I den henseende anbefales det på det kraftigste, at patienterne og deres plejepersoner gøres opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og/eller psykisk afhængighed og opioidmisbrug (opioid use disorder (OUD)) kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider.

Ved længerevarende brug kan patienten udvikle tolerans over for lægemidlet og gradvist få brug for højere doser for at opretholde den ønskede analgetiske virkning. Der kan også være krydstolerans med andre opioider. Kronisk brug af hydromorphonhydrochlorid kan føre til fysisk afhængighed og deraf følgende abstinenssyndrom, hvis behandlingen bliver seponeret brat. Når patienten ikke længere har brug for behandling med hydromorphon, kan det være hensigtsmæssigt at nedtrappe dosen gradvist for at undgå abstinenssymptomer.

Psykisk afhængighed, misbrugsprofil og alkohol- og/eller stofmisbrug i anamnesen

Der er risiko for udvikling af psykisk afhængighed af opioide analgetika, herunder Hydofon.

Misbrug eller forsætligt misbrug af Hydofon kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Ved tegn på lægemiddelsøgende misbrugsadfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt) vil patienter have behov for overvågning. Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

Der kan i meget sjældne tilfælde ses hyperalgesi, som ikke responderer på yderligere dosisøgning af hydromorphonhydrochlorid, især ved brug af høje doser. Det kan være nødvendigt at reducere hydromorphondosen eller at skifte til et andet opioid.

Hydromorphonhydrochlorid bør ikke anvendes i situationer, hvor paralytisk ileus kan forekomme. Ved mistanke eller konstatering af paralytisk ileus skal hydromorphon omgående seponeres.

Hydromorphonhydrochlorid bør anvendes med forsigtighed før og under operationer og i de første 24 timer efter en operation.

Patienter, der skal gennemgå yderligere smertelindrende indgreb (f.eks. kirurgi, plexusblokade), bør ikke få hydromorphon i de sidste 4 timer inden indgrebet. Hvis der er indikation for yderligere behandling med hydromorphonhydrochlorid, bør doseringen justeres i forhold til det postoperative behov.

Det skal understreges, at patienter, som er blevet justeret (titreret) til en effektiv dosis af et specifikt opioid, ikke bør skifte til andre opioide analgetika uden klinisk vurdering og forsigtig retitrering efter behov. I modsat fald kan der ikke sikres en kontinuerlig analgetisk virkning.

Opioider, såsom hydromorphon, kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonade-aksen. Dette kan medføre forandringer såsom øget serumprolaktin og reduceret plasmakortisol og -testosteron. Disse hormonelle forandringer kan manifestere sig som kliniske symptomer.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Centralnervesystemet (CNS):

Samtidig brug af opioider og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedering, respirationsdepression, koma og død som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Stoffer, der dæmper CNS, omfatter, men er ikke begrænset til: andre opioider, anxiolytika, sovemidler og sedativa (herunder benzodiazepiner), antipsykotika, anæstetika (f.eks. barbiturater), antiemetika, antidepressiva, antihistaminer, phenothiaziner og alkohol. Alkohol kan også forstærke hydromorphons farmakodynamiske virkning. Samtidig brug bør undgås.

Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for

opioidoverdosis, respirationsdepression og død.

Lægemidler med antikolinerg virkning (f.eks. psykotropika, antiemetika, antihistaminer eller antiparkinsonmidler) kan forstærke de antikolinerge bivirkninger af opioider (f.eks. obstipation, mundtørhed eller urinretention).

Administration af hydromorphon samtidig med monoaminooxidasehæmmere eller inden for to uger efter seponering af monoaminooxidasehæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af hydromorphon til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Længerevarende brug af hydromorphon i graviditeten kan medføre neonatalt abstinenssyndrom. Hydromorphon bør ikke anvendes i graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Hydofon bør ikke anvendes under fødslen, eftersom det reducerer livmoderens sammentrækningsevne og øger risikoen for neonatal respirationsdepression.

Amning

Hydromorphon udskilles i små mængder i modermælken. Hydofon bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker vedrørende hydromorphons indvirkning på fertiliteten. Prækliniske toksikologistudier hos rotter har ikke vist nogen indvirkning på hannernes eller hunnernes fertilitet eller på sædparametrene (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Hydromorphon påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette gælder især i starten af behandlingen med hydromorphon, efter dosisøgning eller præparatskifte og ved samtidig brug af alkohol eller andre CNS-hæmmende midler. Patienter, som er stabiliseret på en fast dosis, behøver ikke nødvendigvis frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det bør derfor vurderes i hvert enkelt tilfælde, om patienten kan føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er inddelt i følgende hyppighedskategorier:

|  |  |
| --- | --- |
| Meget almindelig | ≥ 1/10 |
| Almindelig | ≥ 1/100 til < 1/10 |
| Ikke almindelig | ≥ 1/1.000 til < 1/100 |
| Sjælden | ≥ 1/10.000 til < 1/1.000 |
| Meget sjælden | < 1/10.000 |
| Ikke kendt | Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data |

|  |
| --- |
| **Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed** |
|  | Meget almindelig | Alminde-lig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Immun-systemet |  |  |  |  |  | anafylak-tiske reaktioner, overføl-somheds-reaktioner (herunder orofaryn-geal hævelse) |
| Metabolis-me og ernæring |  | nedsat appetit |  |  |  |  |
| Psykiske forstyrrel-ser |  | angst, forvirring, insomni | agitation, depres-sion, eufori, hallucina-tioner, mareridt |  |  | lægemid-delafhæn-gighed (se pkt. 4.4), dysfori |
| Nerve-systemet | svimmel-hed, døsighed | hovedpine | tremor, myoklo-nus, paræstesi | sedering, letargi |  | kramper, dyskinesi, hyperalge-si, central søvnapnø-syndrom (se pkt. 4.4) |
| Øjne |  |  | nedsat syn |  |  | miosis |
| Hjerte |  |  |  | takykardi, bradykar-di, palpitatio-ner |  |  |
| Vaskulære sygdom-me |  |  | hypoten-sion |  |  | rødmen |
| Luftveje, thorax og mediasti-num |  |  | dyspnø | respirati-onsdepres-sion, bronko-spasmer |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | obstipati-on, kvalme | mundtør-hed, op-kastning, mave-smerter | dyspepsi, diarré, dysgeusi |  |  | paralytisk ileus |
| Lever og galdeveje |  |  | øgede leverenzy-mer  | øgede pankreas-enzymer |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | pruritus, hyperhi-drose | udslæt | ansigts-rødmen |  | urticaria |
| Nyrer og urinveje |  | øget vandlad-ningstrang | urin-retention |  |  |  |
| Det reproduk-tive system og mammae |  |  | nedsat libido, erektil dys-funktion |  |  |  |
| Almene symptom-er og reak-tioner på admini-strations-stedet |  | asteni, reaktioner på injektions-stedet | abstinenssyndrom\*, træthed, utilpas-hed, perifert ødem |  | induration på injektions-stedet (især efter gentagen s.c. admini-stration) | tolerans-udvikling, neonatalt abstinenssyndrom |

\*Der kan forekomme et abstinenssyndrom med symptomer såsom uro, angst, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Tegnene på hydromorphonforgiftning og -overdosering omfatter miosis, bradykardi, respirationsdepression, hypotension, døsighed progredierende til stupor og koma. Opkastning i forbindelse med bevidsthedsforstyrrelser kan medføre inhalation af maveindhold eller andre faste stoffer, hvilket kan medføre aspirationspneumoni. I svære tilfælde kan der ses kredsløbssvigt og dyb koma, som kan medføre døden.

Hos bevidstløse patienter med vejrtrækningsstop kan intubation og assisteret respiration være påkrævet. Der bør administreres en opioidantagonist intravenøst (f.eks. naloxon 0,4 mg; hos børn: naloxon 0,01 mg/kg legemsvægt). Individuel administration af antagonisten bør gentages med 2 til 3 minutters mellemrum efter behov.

Tæt monitorering (i mindst 24 timer) er påkrævet, eftersom opioidantagonisten har kortere virkningstid end hydromorphon, og der derfor må forventes tilbagevenden af symptomerne på overdosering, såsom respirationsinsufficiens.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; opioider; naturlige opiumalkaloider.

ATC-kode: N 02 AA 03.

Virkningsmekanisme

Hydromorphon er en µ-selektiv, fuld opioidagonist. Hydromorphon og beslægtede opioider udøver deres primære virkninger på centralnervesystemet og tarmen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen er primært analgetisk, anxiolytisk, hostestillende og sedativ. Derudover kan der forekomme humørsvingninger, respirationsdepression, nedsat gastrointestinal motilitet, kvalme, opkastning og påvirkning af det endokrine system og det autonome nervesystem.

Lever og galdeveje

Opioider kan forårsage galdevejskramper.

Andre farmakologiske virkninger

I prækliniske studier har opioider udvist forskellige virkninger på komponenter i immunsystemet. Den kliniske betydning af disse fund er ukendt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Virkningen indtræder som regel i løbet af 5 minutter efter intravenøs injektion og i løbet af 5-10 minutter efter subkutan injektion. Virkningsvarigheden er 3-4 timer efter intravenøs eller subkutan injektion. Efter epidural administration af 1 mg hydromorphonhydrochlorid blev der set en latenstid på 22,5 ± 6 minutter, før der blev opnået fuld analgesi. Virkningen blev opretholdt i 9,8 ± 5,5 timer (n=84 patienter i alderen 22-84 år).

Fordeling

Hydromorphon har en lav plasmaproteinbinding (< 10 %). Denne procentdel på 2,46 ng/ml forbliver konstant op til meget høje plasmaniveauer på 81,99 ng/ml, som kun opnås i meget sjældne tilfælde med meget høje hydromorphondoser.

Hydromorphonhydrochlorid har et relativt højt fordelingsvolumen på 1,22 ± 0,23 l/kg (CI: 90 %: 0,97-1,60 l/kg) (n = 6 mandlige forsøgsdeltagere), hvilket tyder på markant optagelse i væv.

Forløbet af plasmakoncentrations-/ tidskurverne efter enkelt administration af hydromorphonhydrochlorid 2 mg i.v. eller 4 mg oralt til 6 raske frivillige i et randomiseret overkrydsningsstudie viste en relativt kort eliminationshalveringstid på 2,64 ± 0,88 timer (1,68-3,87 timer).

Hydromorphon krydser placentabarrieren. Hydromorphon udskilles i små mængder i modermælken.

Biotransformation

Hydromorphon metaboliseres ved direkte konjugation eller reduktion af ketogruppen med efterfølgende konjugation. Efter absorption metaboliseres hydromorphon primært til hydromorphon-3-glucuronid, hydromorphon-3-glucosid og dihydroisomorphin-6-glucuronid. Der er også fundet mindre mængder af metabolitterne dihydroisomorphin-6-glucosid, dihydromorphin og dihydroisomorphin. Hydromorphon metaboliseres via leveren; en mindre andel udskilles uomdannet via nyrerne.

Elimination

Der blev fundet hydromorphonmetabolitter i plasma, urin og testsystemer med humane hepatocytter. Der er ingen tegn på, at hydromorphon bliver metaboliseret in vivo via cytochrom P450-enzymsystemet. In vitro har hydromorphon en ubetydelig hæmmende virkning (IC50 > 50 µM) på rekombinante CYP-isoformer, herunder CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 og 3A4. Hydromorphon forventes derfor ikke at hæmme metabolismen af andre aktive stoffer, som metaboliseres via disse CYP-isoformer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der blev ikke set nogen indvirkning på hannernes eller hunnernes fertilitet eller på sædparametrene hos rotter ved orale hydromorphondoser på 5 mg/kg/dag (30 mg/m2/dag, hvilket er 1,4 gange højere end den forventede dosis hos mennesker på baggrund af legemsoverfladearealet).

Hydromorphon var ikke teratogent hos drægtige rotter og kaniner ved oral administration i den vigtigste organudviklingsperiode. Der blev set reduceret fosterudvikling hos kaniner ved doser på 50 mg/kg (der blev fundet et niveau uden udviklingsmæssige effekter ved en dosis på 25 mg/kg eller 380 mg/m2 og en eksponering (AUC) for det aktive stof, der var næsten fire gange højere end eksponeringen hos mennesker). Der blev ikke set nogen evidens for føtal toksicitet hos rotter, der blev behandlet med orale hydromorphondoser på helt op til 10 mg/kg (308 mg/m2 ledsaget af et AUC, der var cirka 1,8 gange over det forventede AUC hos mennesker).

I litteraturen er der evidens for, at hydromorphon har teratogene virkninger hos mus og hamstere.

I et præ- og postnatalt studie hos rotter var der en øget dødelig hos rotternes afkom (F1) ved doser på 2 og 5 mg/kg/dag (hvilket er hhv. cirka 0,6 og 1,4 gange højere end den forventede dosis hos mennesker på baggrund af legemsoverfladeareal) og reduceret vægtøgning i den tidlige postnatale periode, der var forbundet med maternel toksicitet.

Der blev ikke set virkninger på den videre udvikling eller reproduktionsevnen.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført langsigtede karcinogenicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Citronsyremonohydrat

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet ampul

3 år.

Efter anbrud

Til øjeblikkelig brug.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 7 dage efter ibrugtagning ved 5 °C og i 48 timer ved 25 °C og 37 °C, med undtagelse af fortyndede opløsninger i polycarbonat-sprøjter, som ikke bør opbevares i mere end 24 timer.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke bliver anvendt med det samme, er opbevaringstiden og -forholdene efter ibrugtagning brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Se yderligere oplysninger om brug efter åbning i pkt. 6.6.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampul af klart glas (type I) à 1 ml eller 10 ml.

Pakningsstørrelser: 5 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Der blev set uforligeligheder med fortyndede opløsninger på 50 mg/ml ved opbevaring i sprøjter af polycarbonat i mere end 24 timer ved 25 °C. Derimod blev det ikke set tegn på uforligelighed ved opbevaring af samme præparater ved 4 °C i op til 7 dage.

Der er ikke set tegn på uforligeligheder mellem Hydofon (ufortyndet og fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning eller vand til injektionsvæsker) og et repræsentativt udvalg af polypropylen-sprøjter, polyethylen- og PVC-slanger eller PVC- eller EVA-infusionsposer.

Der er ikke set tegn på uforligeligheder mellem Hydofon (ufortyndet og fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller vand til injektionsvæsker) og et repræsentativt udvalg af injicerbare former af følgende lægemidler ved opbevaring i høje og lave dosiskombinationer i polypropylen-sprøjter i 24 timer ved rumtemperatur (25 °C):

Hyoscinbutylbromid

Hyoscinhydrobromid

Dexamethasonnatriumphosphat

Haloperidol

Midazolamhydrochlorid

Metoclopramidhydrochlorid

Levomepromazinhydrochlorid

Glycopyrroniumbromid

Ketaminhydrochlorid

Ukorrekt håndtering af den ufortyndede opløsning efter åbning af den originale ampul eller af fortyndet opløsning kan ødelægge produktets sterilitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Østrig

**Repræsentant**

G.L. Pharma Nordic AB

Övägen 1

SE-216 47 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 mg/ml: 60868

10 mg/ml: 60869

20 mg/ml: 60870

50 mg/ml: 60871

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. december 2024