

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**  
**DIACETYLMORFINE HCL 3 G**  
**POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diacetylmorfine HCl 3 g, poeder voor oplossing voor injectie

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke flacon Diacetylmorfine HCl 3 g bevat 3 gram gevriesdroogd Diacetylmorfine hydrochloride (HCl). Na oplossen in 18 ml water voor injecties wordt 20 ml oplossing verkregen. 1 ml oplossing bevat 150 mg Diacetylmorfine HCl.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

Belangrijke mededeling: Diacetylmorfine HCl mag alleen onder toezicht door de gebruiker zelf worden toegediend in gespecialiseerde behandelcentra, die voor dat doel zijn goedgekeurd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De behandelcentra zullen geschikte, schone faciliteiten ter beschikking stellen, evenals alle benodigdheden en medische hulp die nodig is voor het op veilige wijze toedienen van Diacetylmorfine HCl poeder voor oplossing voor injectie.

**4.1 Therapeutische indicaties**

Diacetylmorfine HCl is geïndiceerd als toevoeging aan de behandeling van slecht functionerende, therapieresistente patiënten met een langdurige heroïne (Diacetylmorfine)- verslaving (criteria: DSM IV-TR 304.00), die dit middel (bijna) dagelijks per injectie gebruiken, die niet gereageerd hebben op behandeling in tenminste één regelmatig bezocht methadon onderhoudsprogramma en die nog steeds worden behandeld met methadon.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

Diacetylmorfine HCl dient toegepast te worden als een toevoeging aan de behandeling met oraal methadon (minimum dagdosis 30 mg) en kan tot 3 maal daags door de patiënt zelf intraveneus worden toegediend. De maximaal toegestane dagdosis is 1000 mg Diacetylmorfine en de maximale dosis per keer is 400 mg Diacetylmorfine.

De dosis Diacetylmorfine HCl wordt vastgesteld door een arts en door middel van titratie afgestemd op de behoefte van de individuele patiënt, waarbij rekening wordt gehouden met de tegelijkertijd voorgeschreven dosering methadon, het eventuele (bij)gebruik van illegale heroïne of andere illegale drugs en de gezondheidstoestand.

In klinische studies met een duur tot 12 maanden naar de toevoeging van Diacetylmorfine HCl aan de methadonbehandeling was de gemiddelde dagdosering Diacetylmorfine HCl tussen 434 mg tot 520 mg, verdeeld over 2-3 doses.

### Bijzondere populaties

#### *Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie*

Voorzichtigheid is geboden bij het doseren van Diacetylmorfine bij patiënten met ernstig nier- of leverfalen.

#### *Pediatrische patiënten*

Diacetylmorfine HCl is niet onderzocht bij kinderen; toepassing bij kinderen is derhalve gecontra-indiceerd.

### Wijze van toediening

Diacetylmorfine HCl 3 g wordt geleverd in flacons met elk 3 gram gevriesdroogd Diacetylmorfine HCl, dat in 18 ml water voor injecties dient te worden opgelost. De resulterende oplossing (1 ml bevat 150 mg Diacetylmorfine HCl) wordt gebruikt om de benodigde dosering uit te vullen in spuitjes, die door de patiënten zelf worden gebruikt voor intraveneuze toediening.

#### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Het is belangrijk om steriele naalden en spuitjes te gebruiken, de injectieplaats te desinfecteren en een veilige injectietechniek en injectieplaats te gebruiken.

Alle (gebruikte en ongebruikte) spuitjes en naalden moeten ter vernietiging worden ingeleverd bij het toezicht houdende personeel.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor Diacetylmorfine HCl
- ernstige ademdepressie of cyanose
- exacerbatie van chronisch obstructieve longziekte (COPD)
- Diacetylmorfine HCl poeder voor oplossing voor injectie is niet onderzocht bij kinderen; toepassing bij kinderen is derhalve gecontra-indiceerd.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Diacetylmorfine mag niet toegepast worden bij patiënten met hoofdletsel of een verhoogde intracraniale druk
- Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met milde tot matige ademdepressie of obstructieve longziekte, omdat Diacetylmorfine deze aandoeningen kan verergeren.
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van MAO-remmers (monoamine oxidase remmers) of gebruik binnen twee weken na het stoppen met de behandeling met MAO remmers.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, allergische huidreacties en bij oudere of verzwakte patiënten.
- Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met lever- of nierfalen: er kan accumulatie van morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G) optreden bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen en het metabolisme van Diacetylmorfine kan significant veranderd zijn bij patiënten met ernstig leverfalen.
- Uit de literatuur is bekend dat Diacetylmorfine hypotensie kan veroorzaken bij patiënten die al aandoeningen hebben die de bloeddruk beïnvloeden of bloeddrukmodulerende geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5).

- Extra voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met myxoedeem of hypothyroïdie, adrenocorticale insufficiëntie, toxische psychosen, depressie van het centraal zenuwstelsel, prostaathypertrofie of strictuur van de urethra, kyphoscoliose, alcoholvergiftiging en delirium tremens, ernstige IBD (inflammatory bowel disease) en ernstige diarree.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In de beoogde patiëntenpopulatie dient bij het bepalen van de dosering van Diacetylmorfine HCl rekening gehouden te worden met gelijktijdig gebruik of misbruik van andere centraal-depressieve stoffen zoals sedativa, hypnotica, anesthetica, anxiolytica, antihistaminica, tricyclische antidepressiva, fenothiazinen, butyrofenonen, spierrelaxantia, alcohol of stimulerende drugs, omdat de combinatie van deze middelen de centraal depressieve werking kan versterken met verhoogde kans op ademhalingsdepressie en versterkte sedering

Toediening van middelen met een anti-muscarine werking (atropine en synthetische anticholinergica) kan het risico op ernstige constipatie en/of urine retentie vergroten.

- Er treedt een interactie op met beta-adrenerge receptor-blokkerende stoffen. Hierbij kan een versterkte remming van het centrale zenuwstelsel optreden, alsmede een toename van de werking en de bijwerkingen van beta-adrenerge receptor-blokkerende stoffen
- Ritonavir induceert de hepatische enzymen die de glucuronidatie van morfine verzorgen, waardoor het metabolisme van morfine versneld wordt.
- Bij toevoeging van een (partieel) agonist/antagonist opioïde analgeticum (bijv. nalbuphine, pentazocine) kunnen onthoudingsverschijnselen optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten die Diacetylmorfine tegelijkertijd met oraal of intraveneus morfine gebruiken, omdat beide middelen volgens dezelfde metabole routes worden afgebroken, waardoor accumulatie van metabolieten kan optreden, vooral bij patiënten met lever- of nierfalen.

Het dient opgemerkt te worden dat er geen specifieke studies betreffende interacties tussen geneesmiddelen hebben plaatsgevonden en dat er relatief weinig ervaring is met het langdurig gebruik van Diacetylmorfine (op medisch voorschrift) in combinatie met andere geneesmiddelen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Morfine kan mogelijk het optreden van chromosomale schade in geslachtscellen bevorderen (zie rubriek 5.3.). Daarom dienen mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd adequate maatregelen te treffen om zwangerschap te voorkomen.

##### Zwangerschap

Over het gebruik van Diacetylmorfine tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Opiaten passeren de placenta. Uit de literatuur blijkt dat in onderzoek bij dieren reproductietoxiciteit is aangetoond (zie 5.3). Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk. Bij toediening vlak voor de partus kan Diacetylmorfine ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken. Wanneer opiaten tijdens de zwangerschap en tot aan de partus gebruikt worden, kunnen ontwenningsverschijnselen optreden bij de neonat. Gebruik van Diacetylmorfine wordt niet aanbevolen, tenzij strikt noodzakelijk.

##### Borstvoeding

Er is beperkte informatie over Diacetylmorfine uitscheiding in de moedermelk. Van morfine is bekend dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is te verwachten dat na gebruik van

Diacetylmorfine een onbekende hoeveelheid morfine in de moedermelk overgaat. Met het oog op mogelijke ademhalingsdepressie bij de neonat wordt het geven van borstvoeding door patiënten die Diacetylmorfine gebruiken ontraden.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn bij de mens onvoldoende gegevens beschikbaar om het potentiële risico op vruchtbaarheid te evalueren. Uit dieronderzoek zijn effecten op fertiliteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de invloed van Diacetylmorfine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Gezien de farmacologische effecten van Diacetylmorfine, waaronder sedatie, zou rijden of het bedienen van machines vermeden moeten worden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De belangrijkste gevaren van Diacetylmorfine HCl zijn ademdepressie en –stilstand, terwijl ook cardiovasculaire insufficiëntie, shock en hartstilstand kunnen voorkomen.

De meest voorkomende geobserveerde bijwerkingen, die werden gezien in onderzoek bij patiënten met een chronische therapieresistente heroïneverslaving die 12 maanden of langer Diacetylmorfine kregen, waren infecties, waarbij de incidentie (ca. 36%) gelijk was aan de incidentie bij de patiënten die alleen methadon gebruikten. De infecties zouden ook het gevolg kunnen zijn van de levensstijl van de patiënten, hoewel niet kan worden uitgesloten dat de immunosuppressieve eigenschappen van opiaten een rol spelen.

Bijwerkingen uit de klinische studies worden hieronder per orgaansysteemklassen en frequentie gegeven. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en onbekend (kan met beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie van bijwerkingen		
	Zeer vaak	Vaak	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie	Griepachtige verschijnselen	
Psychische stoornissen		Overdosis, Psychotische stoornis <sup>1</sup> , Paniekaanval, Paniekstoornis, Paranoia, Angst	
Zenuwstelselaandoeningen			Epilepsie <sup>1</sup>
Hartaandoeningen			Hartstilstand, Cardiovasculaire insufficiëntie Bradycardie <sup>2</sup>
Bloedvataandoeningen			Shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Astma, Dyspneu, Hoesten	Pneumonie, Ademstilstand, Onderdrukte ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid,	

		Braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Eczeem, Rash	
<sup>1</sup> Het gebruik van Diacetylmorfine zou het risico op epileptische aanvallen en psychosen kunnen verhogen bij daarvoor gevoelige patiënten. <sup>2</sup> Zeer zelden zijn korte periodes van bradycardie gezien, direct na intraveneuze injectie van Diacetylmorfine.			

In de literatuur is het zeer zeldzame optreden van leuko-encefalopathie gemeld.

#### 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

De symptomen van een ernstige overdosering zijn: ademdepressie, stupor of coma, spierzwakte, koude klamme huid, constrictie van de pupillen en soms bradycardie en hypotensie, convulsies.

In geval van acute overdosering moet worden gezorgd voor een vrije luchtweg en zo nodig ondersteunende beademing. In geval van circulatoire shock en longoedeem moeten ondersteunende maatregelen worden genomen.

Overdosering dient behandeld te worden met zorgvuldige toediening van de opiaat antagonist naloxon. In fysiek Diacetylmorfine-afhankelijke patiënten kan toediening van naloxon, door het tegengaan van de opioïd-werking, resulteren in een abstinentiesyndroom. Raadpleeg de voorschrijfinformatie van naloxon voor details met betrekking tot de juiste toediening.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: opioïden, ATC Code: N02AA09

#### Werkingsmechanisme

Diacetylmorfine is een narcotisch analgeticum, een synthetisch derivaat van morfine, dat voornamelijk aangrijpt op de opioïd receptoren in het centrale zenuwstelsel en in glad spierweefsel. Opioïden, waaronder diacetylmorfine, stimuleren  $\mu$ -opioïd-receptoren en beïnvloeden een grote reeks van fysiologische systemen. Ze veroorzaken analgesie, beïnvloeden de stemming, veranderen beloningsmechanismen in de hersenen zoals aangetoond in gedragsmodellen en veranderen respiratoire, cardiovasculaire, gastro-intestinale en neuroendocriene functies. Het is duidelijk dat in deze context vooral de laatste vier aspecten van belang zijn voor aanpassing van de dosering van diacetylmorfine.

Alle opioïden, inclusief diacetylmorfine veroorzaken tolerantie en fysieke afhankelijkheid bij herhaald gebruik.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van co-prescriptie van intraveneus toegediend Diacetylmorfine HCl op medisch voorschrift is geëvalueerd in een onderzoek met 170 patiënten die deelnamen aan een behandelingsprogramma met methadon. Het voornaamste bewijs voor veiligheid en werkzaamheid komt uit een gerandomiseerde studie van 12 maanden, waarin co-prescriptie van Diacetylmorfine HCl is vergeleken met onderhoudsbehandeling met alleen methadon. Na deze 12 maanden was er een

follow-up periode van 6 maanden waarbij het patiënten die alleen methadon hadden gekregen werd toegestaan om add-on diacetylmorfine te krijgen, terwijl patiënten uit de groep met co-prescriptie van diacetylmorfine de meest geschikte behandeling kregen, echter geen diacetylmorfine.

De onderzoekspopulatie bestond uit slecht functionerende, chronisch therapieresistente patiënten met een diagnose van heroïneverslaving (DSM IV – 304.00), die 5 of meer jaar bestond en die het middel voornamelijk intraveneus gebruikten, op dagelijkse of bijna dagelijkse basis. De deelnemers hadden een lange voorgeschiedenis van polidruggebruik en onbevredigende deelname aan verslavingsbehandelingen, waaronder langdurige onderhoudsbehandeling met methadon. De behandelingsbehoefte van de patiënten had betrekking op hun fysieke gezondheid, hun psychiatrische status en hun sociaal functioneren.

Respons op de behandeling was gedefinieerd als een dichotome, multi-domein uitkomstmaat met aspecten als lichamelijke gezondheid, mentale status en sociaal functioneren. Twaalf maanden behandeling met Diacetylmorfine HCl co-prescriptie met oraal toegediend methadon resulteerde in een significant groter aantal responders dan met alleen oraal toegediend methadon. Patiënten die een respons vertoonden op Diacetylmorfine HCl co-prescriptie lieten in het algemeen een verbetering zien op meer dan één van de onderzoeksgebieden.

De gemiddelde dagdosering van intraveneus toegediend Diacetylmorfine HCl (gebruikt naast methadon) was in het gecontroleerde onderzoek (79 patiënten) gedurende 12 maanden 520.4 mg/dag ( $\pm 207$  mg [sd]), verdeeld over 2-3 doses per dag. In open onderzoek, waarin patiënten gedurende 12 maanden of langer intraveneus Diacetylmorfine HCl kregen, wisselde de gemiddelde dosering tussen 434 mg en 517 mg per dag, verdeeld over 2-3 doses.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie en distributie*

Na intraveneuze toediening van Diacetylmorfine HCl wordt de maximale plasma-concentratie bereikt na 2 minuten. Na het bereiken van de circulatie vindt een snelle distributie van Diacetylmorfine over het lichaam en naar het centrale zenuwstelsel plaats.

### *Biotransformatie*

Diacetylmorfine wordt snel door esterases in plasma en weefsels gehydrolyseerd tot 6-acetylmorfine en vervolgens tot morfine. Diacetylmorfine, 6-acetylmorfine en morfine hebben allen opioïd-agonistische activiteit. De  $C_{max}$  die wordt gevonden voor Diacetylmorfine wisselt sterk, hetgeen in elk geval gedeeltelijk komt door de snel veranderende plasma concentraties van Diacetylmorfine, die vaststelling van de exacte  $C_{max}$  bemoeilijken. De klaring van Diacetylmorfine is meestal 500-2000 l/uur, veel groter dan de renale en hepatische doorbloeding tezamen, ten gevolge van extrahepatische hydrolyse. Plasma halfwaardetijden van Diacetylmorfine, 6-acetylmorfine and morfine zijn respectievelijk ca. 3-5, 20 en 180 minuten, hetgeen tot uiting komt in de veel hogere AUC van morfine vergeleken met die van Diacetylmorfine.

Morfine wordt op zijn beurt geglucuronideerd tot morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide, in een verhouding van ongeveer 7:1.

### *Eliminatie*

De voornaamste eliminatieroute van Diacetylmorfine is via de nieren als 6-acetylmorfine (1.5%), morfine (10%) of morfine glucuronides (55%). Een deel van de morfine glucuronides worden uitgescheiden in gal en komen als morfine terug in de circulatie via een enterohepatische kringloop.

<b>Kinetische parameters na toediening van een intraveneuze bolus injectie van DiacetylmorfineHCl aan opioïd-verslaafde patiënten**</b>						
Dosis		Dosis (mg)	t <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> /D (ng/mL/mg)	AUC <sub>0-∞</sub> /D (h*µg/L/mg)	Cl (L/h)
Onderhoud	Mean	287.7	2.2	11.6	1.32	875
	CV%	-	-	45	40	40

\*\* Ontleend aan: de CCBH.KNL 40058 studie - heranalyse.

#### *Geneesmiddeleninteracties*

Geneesmiddelen die de hydrolyse van diacetylmorfine en 6-acetylmorfine beïnvloeden zullen naar verwachting de blootstelling verhogen. Ethanol verhoogt het risico op een diacetylmorfine overdosis, mogelijk door remming van de hydrolyse.

Geneesmiddelen die de glucuronidering van morfine remmen, kunnen de morfine concentraties doen stijgen, maar kunnen ook de vorming van het opioïd morfine-6-glucuronide remmen. Hoewel veel klassen van geneesmiddelen *in vitro* de glucuronidering remmen, is de klinische relevantie van deze interactie niet duidelijk.

Op een zelfde manier kunnen geneesmiddelen die de efflux-pompen P-glycoproteïne en Organic Anion Transporter Proteïns (OATPs) remmen, theoretisch de blootstelling aan diacetylmorfine verhogen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen specifieke preklinische toxicologische studies uitgevoerd, die zijn opgezet ter ondersteuning van een grondige, kwantitatieve risicoanalyse van Diacetylmorfine HCl.

Echter, de beschikbare informatie, vooral afkomstig van onderzoek met knaagdieren, wijst erop dat voornamelijk het centrale zenuwstelsel betrokken is bij de toxische effecten van Diacetylmorfine. Bij lage doseringen verschijnen klassieke opiaatachtige effecten, bij verhoging van de dosering treden sedatie, ademdepressie en convulsies op, die bij hoge doses tot de dood leiden.

De doelorganen voor toxiciteit na herhaalde toediening van Diacetylmorfine lijken de testes, de skeletspieren en het immuunsysteem te zijn. Uit dierproeven is gebleken dat morfine schade kan brengen aan geslachtsorganen of aan geslachtscellen en door verstoring van de hormoonhuishouding de vruchtbaarheid van zowel de man als de vrouw kan aantasten.

Onderzoek naar de reproductietoxiciteit laten met name zien dat Diacetylmorfine de ontwikkeling van het zenuwstelsel negatief kan beïnvloeden, hetgeen kan leiden tot structurele, functionele en gedragsafwijkingen.

Diacetylmorfine HCl heeft de potentie het ontstaan van chromosoomschade te bevorderen, maar lijkt geen direct genotoxische stof te zijn. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd, maar er kan niet worden uitgesloten dat de indirecte effecten op de chromosomen, in combinatie met een verminderde immunocompetentie van de patiënten leidt tot een verhoogde kans het ontwikkelen van tumoren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

Diacetylmorfine HCl mag niet gemengd worden met andere (genees)middelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

De ongeopende verpakking: 2 jaar.

Na openen en oplossen is het product 12 uur fysisch-chemisch stabiel bij kamertemperatuur, mits bewaard onder 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt zou de oplossing direct gebruikt moeten worden. Als het product niet direct gebruikt wordt, zijn de opslagduur en –condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaliter zou dit niet langer dan 24 uur bij 2-8°C zijn, tenzij het oplossen plaats heeft gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren**

Geen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening en reconstitutie, zie rubriek 6.3

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Elke verpakking bevat tien 30 ml (type I) glazen flacons, gesloten met rubber stoppen en verzegeld met flip-off caps.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Diacetylmorfine HCl 3 g, poeder voor oplossing voor injectie is bedoeld voor meervoudig gebruik. Na reconstitutie dient de oplossing uitgevuld te worden in injectiespuiten in patiënt-specifieke doseringen.

Reconstitutie van Diacetylmorfine HCl dient op aseptische wijze plaats te vinden: er moeten steriele spuiten, naalden, handschoenen en steriel water voor injecties worden gebruikt en er moet op een schoon, gedesinfecteerd werkoppervlak gewerkt worden bij het reconstitueren en het klaarmaken van de patiëntspecifieke doseringen.

Na reconstitutie van het gevriesdroogde poeder met 18 ml water voor injecties ontstaat 20 ml heldere, licht gele, enigszins viskeuze oplossing met een concentratie van 150 mg/ml Diacetylmorfine HCl.

De verpakking voor meervoudig gebruik dient niet aan patiënten te worden gegeven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Di-AcetylM BV  
Postbus 90424  
1006 BK Amsterdam  
Nederland  
Telefoon 020 614 2641  
Fax 020 615 0368  
E-mail info@di-acetylm.nl

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diacetylmorfine HCl 3 g, poeder voor oplossing voor injectie – RVG 33463



**9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft Rubriek: 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 en 5.3.  
30 mei 2016