



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apomorphinhydrochlorid PharmSwed 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 5 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.).

Eine 20 ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) 1 mg/ml.

Enthält Natrium, 3,3 mg pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare und praktisch farblose Lösung
pH-Wert: 2,6–4,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson’scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Auswahl von Patienten, die sich für die Therapie mit Apomorphinhydrochlorid PharmSwed eignen

Patienten, die zur Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid PharmSwed ausgewählt werden, sollten in der Lage sein, sich das Arzneimittel selbst subkutan zu injizieren oder eine verantwortliche Pflegeperson haben, die in der Lage ist, ihnen das Arzneimittel bei Bedarf subkutan zu injizieren.

Die mit Apomorphin behandelten Patienten müssen normalerweise mindestens zwei Tage vor Einleitung der Therapie mit der Anwendung von Domperidon begonnen haben. Die Dosis für Domperidon soll auf die niedrigste Wirkdosis titriert und sobald wie möglich abgesetzt werden. Bevor eine Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit Domperidon und Apomorphin getroffen wird, müssen bei dem einzelnen Patienten die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sorgfältig bewertet werden, um sicherzustellen, dass der Nutzen das Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Apomorphin-Therapie sollte im kontrollierten Umfeld einer Spezialklinik begonnen werden. Der Patient sollte von einem in der Behandlung der Parkinson’schen Krankheit erfahrenen Arzt (z. B. einem Neurologen) überwacht werden. Die Behandlung des Patienten mit Levodopa, mit oder ohne Dopamin-Agonisten, sollte vor Beginn der Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid PharmSwed optimiert worden sein.

Festsetzung der Behandlung

Änderungen in der Dosierung können je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie durchgeführt werden.

Die optimale Dosierung von Apomorphinhydrochlorid ist individuell unterschiedlich, aber einmal ermittelt, bleibt sie für jeden Patienten relativ konstant.

Vorsichtsmaßnahmen bei fortgesetzter Behandlung

Die tägliche Dosis von Apomorphinhydrochlorid variiert von Patient zu Patient erheblich. Sie liegt normalerweise im Bereich zwischen 3 und 30 mg.

Eine tägliche Gesamtdosis von 100 mg Apomorphinhydrochlorid sollte nicht überschritten werden.

In klinischen Studien ist es in der Regel möglich gewesen, die Dosis für Levodopa etwas zu reduzieren; dieser Effekt variiert von Patient zu Patient erheblich und muss von einem erfahrenen Arzt sorgfältig durchgeführt werden.

Sobald die Behandlung festgelegt ist, kann die Therapie mit Domperidon bei einigen Patienten schrittweise reduziert werden. Es kann aber nur bei wenigen Patienten völlig darauf verzichtet werden, ohne dass Erbrechen oder Hypotonie auftreten.

Kinder und Jugendliche

Apomorphinhydrochlorid PharmSwed ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen

Ältere Menschen sind in der Gruppe der Patienten mit Parkinson’scher Krankheit häufig vertreten und stellen einen hohen Anteil der in klinischen Studien mit Apomorphinhydrochlorid untersuchten Patienten dar. Die Behandlung älterer Menschen mit Apomorphinhydrochlorid unterschied sich nicht von der jüngerer Patienten. Dennoch ist bei Beginn der Therapie bei älteren Menschen aufgrund des Risikos einer orthostatischen Hypotonie besondere Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann ein Dosierungsschema angewendet werden, das dem empfohlenen Dosierungsschema bei Erwachsenen und älteren Patienten ähnlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Apomorphinhydrochlorid PharmSwed ist ohne Verdünnung für die Anwendung als kontinuierliche subkutane Infusion mittels Minipumpe und/oder Spritzenpumpe bestimmt.

Apomorphin darf nicht intravenös angewendet werden.

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat. Die Lösung ist vor der Anwendung optisch zu überprüfen. Nur klare und partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden. Siehe Abschnitt 6.6.

Kontinuierliche Infusion

Patienten, die mit einer guten „ON“-Phase während der Initiierungsperiode der Apomorphin-Therapie reagiert haben, deren Zustand jedoch unter intermittierenden Injektionen nicht zufriedenstellend bleibt oder Patienten, die viele und regelmäßige Injektionen benötigen (über 10 pro Tag), können

wie folgt auf eine subkutane kontinuierliche Infusion mittels Minipumpe und/oder Spritzenpumpe ein- oder umgestellt werden:

Die Wahl, welche Minipumpe und/oder Spritzenpumpe zur Anwendung kommt, und welche Dosierungseinstellungen erforderlich sind, wird vom Arzt in Anbetracht der persönlichen Bedürfnisse des Patienten festgelegt.

Die Schwellendosis für die kontinuierliche Infusion sollte folgendermaßen bestimmt werden:

Zu Beginn der kontinuierlichen Infusion beträgt die Infusionsrate 1 mg Apomorphinhydrochlorid (0,2 ml) pro Stunde; anschließend erfolgt eine Erhöhung in Abhängigkeit des individuellen täglichen Ansprechens. Die Infusionsrate sollte nicht um mehr als 0,5 mg erhöht werden, und zwischen den Erhöhungen soll ein mindestens 4-stündiger Abstand eingehalten werden. Die stündliche Infusionsrate kann zwischen 1 mg und 4 mg (0,2 ml und 0,8 ml) liegen, entsprechend 0,014–0,06 mg/kg/Stunde. Die Infusion sollte auf die Wachphase beschränkt sein. Außer wenn der Patient über ausgeprägte motorische Komplikationen während der Nachtstunden klagt, ist eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden nicht ratsam. Eine Toleranz gegenüber der Wirkung von Apomorphinhydrochlorid scheint nicht aufzutreten, solange während der Nachtstunden eine mindestens 4-stündige Behandlungspause eingehalten wird. Die Infusionsstelle sollte alle 12 Stunden gewechselt werden.

Als Ergänzung zur kontinuierlichen Infusion können nach Bedarf und nach ärztlicher Anweisung zusätzliche Bolus-Gaben benötigt werden.

Ein Herabsetzen der Dosis anderer Dopamin-Agonisten kann während der kontinuierlichen Infusion in Betracht gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atemdepression, Demenz, Psychosen oder Leberinsuffizienz.

Apomorphinhydrochlorid darf nicht bei Patienten angewendet werden, die auf Levodopa mit der Entwicklung schwerer Dyskinesien oder Dystonien reagieren.

Apomorphinhydrochlorid PharmSwed ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Apomorphinhydrochlorid PharmSwed darf nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Apomorphinhydrochlorid sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Nieren-, Lungen- oder kardiovaskulären Erkrankungen, sowie bei Patienten, die zu Übelkeit und Erbrechen neigen, angewendet werden.

Besondere Vorsicht ist bei älteren und/oder geschwächten Patienten zu Beginn der Therapie geboten.

Da Apomorphin sogar bei einer Vorbehandlung mit Domperidon zu Hypotonie führen kann, sollte das Arzneimittel bei Patienten mit bestehenden Herzkrankheiten oder bei Patienten, die vasoaktive Arzneimittel, wie z. B. Antihypertensiva, einnehmen, nur mit Vorsicht angewendet werden, ganz besonders bei Patienten mit vorbestehender orthostatischer Hypotonie.

Da Apomorphin, insbesondere in hohen Dosierungen, potenziell zu einer QT-Verlängerung führen kann, ist bei der Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für Torsade-de-Pointes-Arrhythmien Vorsicht geboten.

Bei Anwendung in Kombination mit Domperidon müssen die Risikofaktoren beim einzelnen Patienten sorgfältig beurteilt werden. Dies muss vor Therapiebeginn und während der Therapie geschehen. Wichtige Risikofaktoren sind schwerwiegende zugrunde liegende Herzerkrankungen wie kongestives Herzversagen, schwere Leberfunktionsstörung oder erhebliche Elektrolytstörung. Außerdem sollte eine Beurteilung solcher Arzneimittel erfolgen, die einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt, den CYP3A4-Metabolismus oder das QT-Intervall haben können. Die Überwachung des Patienten in Bezug auf Auswirkungen auf das QT-Intervall ist anzuraten. Ein EKG sollte zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

- vor der Behandlung mit Domperidon
- in der Therapieeinleitungsphase
- danach wie klinisch angezeigt

Der Patient sollte angewiesen werden, mögliche kardinale Symptome wie Palpitationen, Synkopen oder Präsynkopen zu melden. Außerdem sollten klinische Veränderungen gemeldet werden, die eine Hypokaliämie zur Folge haben können, wie Gastroenteritis oder die Einleitung einer Diuretikatherapie.

Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten die Risikofaktoren erneut geprüft werden.

Apomorphin wird mit lokalen subkutanen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Diese lokalen subkutanen Nebenwirkungen können manchmal reduziert werden, indem abwechselnd verschiedene Injektionsstellen gewählt werden. Unter Umständen ist auch eine Reduktion durch den Einsatz von Ultraschall (falls vorhanden) in Knoten- und Verhärtungsbereichen möglich.

Bei Patienten, die mit Levodopa und Apomorphin behandelt wurden, ist über hämolytische Anämie berichtet worden. Hämatologische Untersuchungen sollten bei Patienten regelmäßig wie bei einer Levodopa-Therapie durchgeführt werden, wenn gleichzeitig Apomorphin angewendet wird.

Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, besonders wenn diese eine geringe therapeutische Breite haben (siehe Abschnitt 4.5).

Eine fortgeschrittene Parkinson'sche Erkrankung geht bei vielen Patienten mit neuropsychiatrischen Problemen einher. Es gibt Hinweise, dass sich bei einigen Patienten

neuropsychiatrische Störungen durch Apomorphin verstärken können. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin bei diesen Patienten angewendet wird.

Apomorphin wurde mit Somnolenz in Verbindung gebracht, auch andere Dopamin-Agonisten können mit plötzlichen Schlafepisodes einhergehen, besonders bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit.

Die Patienten müssen darüber informiert werden und angewiesen werden, während der Apomorphin-Behandlung beim Führen eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten mit Somnolenz in der Vorgeschichte müssen das Führen eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen unterlassen. Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Apomorphinhydrochlorid PharmSwed, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Das Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Apomorphin behandelten Patienten zu einer übermäßigen Anwendung des Produktes führt. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden.

Apomorphinhydrochlorid PharmSwed enthält Natriummetabisulfit (Ph. Eur.), welches in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis (3,3 mg/ml), d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Patienten, die für die Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid ausgewählt werden, nehmen fast mit Sicherheit begleitende Arzneimittel für ihre Parkinson'sche Krankheit ein. In den anfänglichen Stadien der Therapie mit Apomorphinhydrochlorid sollte der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Zeichen von Wirkungsverstärkung überwacht werden.

Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin eingesetzt werden. Eine mögliche Wechselwirkung besteht zwischen Clozapin und Apomorphin, jedoch kann Clozapin auch angewendet werden, um die Symptome

neuropsychiatrischer Komplikationen zu reduzieren.

Wenn Neuroleptika bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit, die mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, angewendet werden müssen, kann eine schrittweise Herabsetzung der Apomorphin-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn die Anwendung mittels Minipumpe und/oder Spritzenpumpe erfolgt (Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, wurden bei plötzlichem Absetzen der dopaminergen Therapie selten beobachtet).

Die möglichen Wirkungen von Apomorphin auf die Plasmakonzentration anderer Arzneimittel wurden nicht untersucht. Deshalb ist bei der Kombination von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, speziell denjenigen mit enger therapeutischer Breite, Vorsicht geboten.

Antihypertensiva und herzwirksame Arzneimittel

Selbst bei gemeinsamer Anwendung mit Domperidon kann Apomorphin die blutdrucksenkende Wirkung solcher Arzneimittel verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Verabreichung von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern, zu vermeiden.

Besonderer Hinweis:
Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Apomorphinhydrochlorid PharmSwed zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B 1) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apomorphin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, jedoch können bei Ratten Dosierungen, die für die Muttertiere toxisch sind, bei den Neugeborenen zu Atemstillstand führen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Apomorphinhydrochlorid PharmSwed sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/abgebrochen oder ob die Therapie mit Apomorphinhydrochlorid PharmSwed fortgesetzt/abgebrochen wird, sollte den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen von Apomorphinhydrochlorid PharmSwed für die Frau berücksichtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apomorphinhydrochlorid hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.



Patienten, die mit Apomorphin behandelt werden und bei denen Somnolenz und/oder plötzliche Schlafepisoden auftreten, müssen darüber informiert werden, das Führen eines Fahrzeuges oder Tätigkeiten (z.B. das Bedienen von Maschinen), bei denen verminderte Aufmerksamkeit sie oder andere dem Risiko von schweren Verletzungen oder Tod aussetzen könnte, solange zu unterlassen, bis solche wiederholt auftretenden Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10000, < 1/1000)
Sehr selten (< 1/10000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Besonderer Hinweis: Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) kann es, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt nur wenig klinische Erfahrungen mit der Überdosierung von Apomorphin bei subkutaner Anwendung. Symptome einer Überdosierung können empirisch wie folgt behandelt werden:

Exzessives Erbrechen kann mit Domperidon behandelt werden.

Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden.

Hypotonie: Geeignete Maßnahmen sollten ergriffen werden, z. B. Höherstellung des Bettes am Fußende.

Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopamin-Agonisten, ATC-Code: N04BC07

Apomorphin ist ein direktes Stimulans der Dopamin-Rezeptoren und weist Eigenschaften von D₁- und D₂-Rezeptor-Agonisten auf, wobei es jedoch keine Transportmechanis-

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Gelegentlich</i> <i>Selten</i>	Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems <i>Selten</i>	Allergische Reaktionen durch das enthaltene Natriummetabisulfit (einschließlich Anaphylaxie und Bronchospasmus)
Psychiatrische Erkrankungen <i>Sehr häufig</i> <i>Häufig</i> <i>Nicht bekannt</i>	Halluzinationen Neuropsychiatrische Störungen (einschließlich vorübergehende leichte Verwirrheitszustände und optische Halluzinationen) Impulskontrollstörungen: pathologische Spielsucht, Libidosteigerung und Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Apomorphinhydrochlorid PharmSwed, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i> <i>Nicht bekannt</i>	Vorübergehende Sedierung kann zu Beginn der Therapie bei jeder Dosis von Apomorphinhydrochlorid auftreten. Dieser Effekt verschwindet normalerweise während der ersten Wochen. Somnolenz Schwindel/Benommenheit Apomorphin kann während „ON“-Phasen Dyskinesien auslösen, die unter Umständen schwerwiegend sein können und bei einigen Patienten zum Abbruch der Therapie führen können. Synkope, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen <i>Gelegentlich</i>	Orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Gähnen Atemschwierigkeiten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Häufig</i>	Übelkeit und Erbrechen, besonders zu Beginn der Behandlung mit Apomorphin, ist normalerweise auf das Weglassen von Domperidon zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.2).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Gelegentlich</i>	Lokale und generalisierte Hautausschläge
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Sehr häufig</i> <i>Gelegentlich</i> <i>Nicht bekannt</i>	Bei den meisten Patienten treten Reaktionen an der Injektionsstelle auf, besonders bei kontinuierlicher Anwendung. Diese Reaktionen können subkutane Knoten, Verhärtungen, Erytheme, Empfindlichkeit und Panniculitis beinhalten. Verschiedene andere lokale Reaktionen (wie z. B. Irritationen, Juckreiz, Blutergüsse und Schmerzen) können ebenfalls auftreten. Nekrosen und Ulzerationen an der Injektionsstelle Periphere Ödeme
Untersuchungen <i>Gelegentlich</i>	Positive Coombs-Tests bei Patienten, die Apomorphin und Levodopa erhalten

men oder Stoffwechselwege mit Levodopa gemein hat.

Obwohl die Anwendung von Apomorphin die Aktivität von nigro-striatalen Zellen bei gesunden Versuchstieren unterdrückt und in niedrigen Dosen eine Reduzierung der lokomotorischen Aktivität verursacht (wobei angenommen wird, dass dies auf eine präsynaptische Hemmung der endogenen Dopamin-Ausschüttung zurückzuführen ist), wird seine Wirkung bei der motorischen Beeinträchtigung von Parkinson-Patienten wahrscheinlich durch postsynaptische Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkung ist auch beim Menschen zu beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Injektion kann die Pharmakokinetik von Apomorphin entsprechend einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden, wobei die Verteilungshalbwertszeit ($5 (\pm 1,1)$ Minuten) und die Eliminationshalbwertszeit $33 (\pm 3,9)$ Minuten beträgt. Die klinische Wirkung korreliert gut mit den Apomorphinspiegeln im Liquor. Apomorphin wird schnell und vollständig vom subkutanen Gewebe resorbiert, was mit dem schnellen Einsetzen der klinischen Wirkung (4–12 Minuten) korreliert. Das kurze Andauern der klinischen Wirkung des Wirkstoffes (ca. 1 Stunde) ist mit seiner schnellen Clearance zu erklären. Der Metabolismus von Apomorphin erfolgt durch Glucuronidierung und Sulfonierung von mindestens 10% der Gesamtdosis. Andere Abbauewege wurden nicht beschrieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zeigen bei wiederholter subkutaner Anwendung, neben den in anderen Abschnitten der Fachinformation beschriebenen Informationen, keine Gefahr für den Menschen.

In-vitro Genotoxizitätsstudien zeigten mutagene und klastogene Wirkungen, die höchstwahrscheinlich auf Oxidationsprodukte von Apomorphin zurückzuführen sind. Apomorphin zeigte hingegen in den durchgeführten *in-vivo* Untersuchungen keine Genotoxizität.

Der Effekt von Apomorphin auf die Reproduktion wurde in Ratten untersucht. Apomorphin erwies sich in dieser Spezies als nicht teratogen. Es wurde jedoch festgestellt, dass Dosierungen, die für die Muttertiere toxisch sind, eine Verschlechterung im mütterlichen Pflegeverhalten verursachen und bei den Neugeborenen zu Atemstillstand führen können.

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriummetabisulfit (Ph. Eur.)
Salzsäure 36% (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Öffnen und Einfüllen des Arzneimittels in Spritzen: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 96 Stunden (4 Tage) bei 30–35 °C nachgewiesen, bei lichtgeschützter Lagerung.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung und die weitere Handhabung schließen das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus. Die Lösung sollte sofort verwendet werden.

Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendeter Inhalt muss entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Brombutylgummistopfen und Aluminium-Verschlusskappe, zur Verfügung, enthält 20 ml.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen oder 30 (6 × 5) Durchstechflaschen (Bündelpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu überprüfen. Nur klare und partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden. Siehe Abschnitt 4.2.

Nach der Anwendung sind die Durchstechflaschen, Spritzen und nicht verwendeter Inhalt zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

88102.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

August 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt