

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apomorphine Pharmascope 5 mg/ml infuusioneste esitäytetyssä ruiskussa

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 5 mg apomorfiinihydrokloridia.

Yksi 10 millilitran esitäytetty ruisku sisältää 50 mg apomorfiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Natriummetabisulfiitti (E223), 0,5 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Liuos on kirkas ja käytännössä väritön ja hajuton, eikä siinä näy hiukkasia.

pH 3,0–4,0

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden motoristen tilanvaihteluiden ("on-off" -ilmiön) hoitoon, joita ei saada riittävästi hallintaan suun kautta otettavien parkinsonlääkkeiden avulla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Apomorphine Pharmascope -pistoksiin soveltuvien potilaiden valinta:

Apomorphine Pharmascope -hoitoon valittavien potilaiden tulisi pystyä tunnistamaan "off"-vaiheen alkamiseen liittyvät oireet ja antamaan itselleen pistoksia tai pyytää lähiomaista antamaan pistos tarvittaessa.

**Apomorfiinilla hoitettavien potilaiden on yleensä aloitettava domperidonin käyttö vähintään kaksi päivää ennen hoidon alkua. Domperidoniannos on titrattava pienimpään vaikuttavaan annokseen ja anto on lopetettava mahdollisimman pian. Ennen kuin domperidoni- ja apomorfiinihoidon aloittamisesta pääteään, QT-ajan pitenemisen riskitekijät yksittäiselle potilaalle on arvioitava tarkoin, jotta varmistetaan, että hyöty on haittaa suurempi (ks. kohta 4.4).**

Apomorfiinin käyttö tulisi aloittaa erikoislääkärin valvonnassa. Potilaan tulee olla Parkinsonin taudin hoitoon erikoistuneen lääkärin (esim. neurologin) seurannassa. Potilaan levodopahoito, joko dopamiiniagonistien kanssa tai ilman niitä, on optimoitava ennen Apomorphine Pharmascope -hoidon aloittamista.

### Annostus

#### *Jatkuva infuusio*

Potilaille, joilla on ollut hyvä "on"-vaiheen vaste apomorfiinihoitoa aloitettaessa, mutta joilla taudin kokonaiskontrolli on riittämätön toistuvia injektioita käytettäessä tai jotka tarvitsevat useita injektioita tiheään (yli 10 injektiota/vrk), voidaan hoito aloittaa antamalla tai siirtyä antamaan jatkuvia ihonalaisia infusioita minipumpun tai ruiskupumpun avulla seuraavasti:

Lääkäri määrittää minipumpun ja/tai ruiskupumpun käytön ja sopivan annostuksen yksilöllisesti kunkin potilaan tarpeiden mukaan.

#### *Kynnysannoksen määrittäminen*

Kynnysannos tulee määritellä seuraavalla tavalla: Jatkuva infuusio aloitetaan 1 mg:lla apomorfiinihydrokloridia (0,2 ml) tunnissa ja annosta lisätään vähitellen potilaan päivittäisen vasteen mukaan. Infuusionopeutta voidaan lisätä enintään 0,5 mg:lla vähintään 4 tunnin välein. Infuusionopeus tunnissa voi olla 1–4 mg (0,2–0,8 ml), mikä vastaa annostusta 0,014–0,06 mg/kg/h. Infuusioita saa antaa vain valvellaoloaikana. Ellei potilaalla ole vaikeita yöaikaisia ongelmia, 24 tunnin infuusioiden antamista ei suositella. Toleranssia ei näytä kehittyvän, jos hoitojen välissä on vähintään 4 tuntia kestävä yöaikainen jakso. Infuusiokohtaa on joka tapauksessa vaihdettava 12 tunnin välein.

Jatkuvan infuusion lisäksi potilaalle voi olla tarpeen antaa toistuvia tehosteannoksia boluksena lääkärin ohjeiden mukaan.

Jatkuvan infuusion aikana voi olla tarpeen pienentää muiden dopamiiniagonistien annostusta.

#### *Hoidon vakiinnuttaminen*

Annosta voidaan muuttaa potilaan vasteen mukaisesti.

Apomorfiinihydrokloridin optimiannos vaihtelee yksilöllisesti, mutta hoidon vakiinnuttua se pysyy suhteellisen samana.

#### *Hoidon jatkamiseen liittyvät varotoimet*

Päivittäinen Apomorphine Pharmascope -annos vaihtelee huomattavasti eri potilailla, tyypillisesti 3 ja 30 mg:n välillä.

Suosituksen mukaan apomorfiinihydrokloridin päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 100 mg.

Kliinisissä tutkimuksissa on yleensä ollut mahdollista vähentää levodopan annosta hieman. Tämän muutoksen vaikutus vaihtelee huomattavasti eri potilailla ja vaatii kokeneen lääkärin huolellista hoitoa.

Hoidon vakiinnuttua domperidonihoidoa voidaan vähitellen vähentää joillakin potilailla, mutta vain harvoilta se jää kokonaan pois oksentelun tai hypotension lisääntymättä.

#### *Pediatriset potilaat*

Apomorphine Pharmascope 5 mg/ml infuusionestettä esitäytetyssä ruiskussa ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 4.3).

#### *Iäkkäät potilaat*

Parkinson-potilaiden väestössä on runsaasti iäkkäitä, ja heitä on osallistunut runsaasti myös Apomorphine Pharmascope -valmisteen kliinisiin tutkimuksiin. Apomorphine Pharmascope -valmisteella hoidettujen iäkkäiden potilaiden hoito ei ole poikennut nuorempien potilaiden hoidosta. Posturaalisen hypotension riskin vuoksi erityinen varovaisuus on kuitenkin suositeltavaa aloitettaessa hoitoa iäkkäille potilaille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan soveltaa samaa annostusta kuin aikuisille ja iäkkäille (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Ihon alle.

Apomorphine Pharmascope 5 mg/ml infuusioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa on valmiiksi laimennettu, esitäytetty ruisku, joka on tarkoitettu käytettäväksi laimentamattomana ja jatkuvana

infuusiona minipumpun ja/tai ruiskupumpun avulla. Valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi jaksottaisina pistoksina.

### **Apomorfiinia ei saa antaa laskimonsisäisesti.**

Valmistetta ei saa käyttää, jos liuos on muuttunut vihreäksi. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Ei saa käyttää potilaille, joilla on hengityslama, dementia, psykoottisia sairauksia tai maksan vajaatoiminta.

Apomorfiinihydrokloridia ei saa käyttää potilaille, joilla on ”on”-vaste levodopalle, jota pahentaa vaikea dyskinesia tai dystonia.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Apomorphine Pharmascope on vasta-aiheinen lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Apomorfiinihydrokloridia on annettava varoen potilaille, joilla on munuais-, keuhko- tai sydän-/verisuonisairaus ja potilaille, jotka voivat helposti pahoin ja oksentavat.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoitoa iäkkäille ja/tai älyllisesti heikkolahjaisille potilaille.

Apomorfiini voi aiheuttaa hypotensiota, vaikka se annettaisiin samanaikaisesti domperidoniesilääkityksen kanssa. Siksi sen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on jokin aiempi sydänsairaus tai jotka käyttävät vasoaktiivisia lääkkeitä, kuten verensäätölääkkeitä, ja etenkin niillä, joilla on esiintynyt asentohypotensiota.

Apomorfiini voi etenkin suurempina annoksina pidentää QT-aikaa. Siksi sitä on annettava varoen potilaille, joilla on kääntyvien kärkien kammiotakykardian riski.

Kun sitä käytetään yhdessä domperidonin kanssa, yksittäisen potilaan riskitekijät on arvioitava tarkoin. Tämä on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Tärkeisiin riskitekijöihin kuuluvat vakavat taustalla olevat sydänsairaudet, kuten sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, vaikea maksan vajaatoiminta tai merkittävä elektrolyyttihäiriö. Myös elektrolyyttitasapainoon, CYP3A4-välitteiseen metaboliaan tai QT-aikaan mahdollisesti vaikuttava lääkitys on arvioitava. QTc-aikaan kohdistuvan vaikutuksen seuranta on suositeltavaa. EKG on otettava

- ennen domperidonihoidon
- hoidon aloitusvaiheen aikana
- tämän jälkeen silloin, kun se on kliinisesti indisoitua.

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan mahdollisista sydänoireista, kuten sydämentykytyksistä, pyörtymisestä tai presynkopeesta. Heidän tulee ilmoittaa myös kliinisistä muutoksista, jotka voivat johtaa hypokalemiaan, kuten maha-suolitulehduksesta tai diureettilääkityksen aloittamisesta.

Riskitekijät on arvioitava uudelleen jokaisella hoitokäynnillä.

Apomorfiiniin liittyy paikallisia ihonalaisia vaikutuksia. Niitä voidaan toisinaan vähentää vaihtelemalla pistoskohtia tai käyttämällä ultraääntä (mikäli käytettävissä) paukamien ja kovettumien ennaltaehkäisemiseksi.

Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiasa ja trombosytopeniasa. Verikokeita on otettava säännöllisesti kuten levodopahoidossa, kun sitä annetaan samanaikaisesti apomorfiinin kanssa.

Apomorfiinia on käytettävä varoen muiden lääkevalmisteiden kanssa, erityisesti sellaisten, joiden terapeuttinen alue on kapea (ks. kohta 4.5).

Pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa neuropsykiatriset ongelmat ovat yleisiä. Joidenkin tutkimustietojen mukaan apomorfiini saattaa pahentaa neuropsykiatrisia häiriöitä joillakin potilailla. Näillä potilailla apomorfiinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Apomorfiiniin on liittynyt uneliaisuutta, ja toisiin dopamiiniagonisteihin saattaa liittyä äkillistä nukahtamista, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla. Potilaille on kerrottava tästä, ja heitä on kehoitettava varovaisuuteen autoa ajaessa ja koneita käyttäessä apomorfiinihoidon aikana. Potilaat, joilla ilmenee uneliaisuutta ja nukahtelua, eivät saa ajaa autoa eivätkä käyttää koneita. Lisäksi voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

#### *Impulssikontrollin häiriöt*

Potilaita tulee seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita, kuten pelihimoa, lisääntyneitä libidoa, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien apomorfiini. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen asteittaista lopettamista tulee harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Dopamiinin säätelyhäiriö -oireyhtymä (DDS) on additiivinen häiriö, joka johtaa lääkkeen liialliseen käyttöön joillakin apomorfiinihoitoa saavilla potilailla. Ennen kuin hoito aloitetaan, potilaita ja heidän huoltajiaan pitää varoittaa DDS:n kehittymisen mahdollisesta riskistä.

Apomorphine Pharmascope 5 mg/ml infuusioneste sisältää natriummetabisulfiittia, joka voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita tai bronkospasmin. Valmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg)/10 ml, eli käytännössä se on "natriumitonta".

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Apomorfiinihydrokloridihoitoon valitut Parkinson-potilaat käyttävät lähes aina samanaikaisesti muita lääkkeitä Parkinsonin taudin hoitoon. Apomorfiinihydrokloridihoidon alkuvaiheessa potilasta tulisi tarkkailla epätavallisten haittavaikutusten tai tehon potentiaation merkkien varalta.

Neurolepteillä voi olla antagonistinen vaikutus yhteiskäytössä apomorfiinin kanssa. Klotsapiinin ja apomorfiinin välillä on potentiaalinen yhteisvaikutus, joskin klotsapiinia voidaan myös käyttää neuropsykiatristen komplikaatioiden vähentämiseen.

Jos neuroleptisiä lääkkeitä on käytettävä dopamiiniagonistihoidossa saaville Parkinson-potilaille, apomorfiiniannoksen asteittaista pienentämistä on harkittava, kun hoitoa annetaan minipumpun ja/tai ruiskupumpun avulla (äkillinen dopaminergisen hoidon keskeyttäminen on harvoin aiheuttanut pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita).

Apomorfiinin mahdollista vaikutusta muiden lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa ei ole tutkittu. Tämän vuoksi apomorfiinia on käytettävä varoen muiden lääkevalmisteiden kanssa, erityisesti sellaisten, joiden terapeuttinen alue on kapea.

#### Verenpaineeseen ja sydämen toimintaan vaikuttavat lääkkeet

Vaikka apomorfiinia annettaisiin samanaikaisesti domperidonin kanssa, se voi voimistaa näiden lääkkeiden verenpainetta laskevia vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Apomorfiinin samanaikaista antoa muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa suositellaan vältettäväksi.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja apomorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi.

Reproduktiotutkimukset eläimillä eivät viittaa teratogeenisiin vaikutuksiin, mutta rottaemolle annettu myrkyllinen annos voi aiheuttaa sen, ettei vastasyntynyt poikanen ala hengittää. Potentiaalista riskiä ihmisille ei tunneta. Ks. kohta 5.3.

Apomorphine Pharmascope -valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

### Imetys

Apomorfiinin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole riittävästi tutkittua tietoa. Harkittaessa imetyksen jatkamista/lopettamista tai Apomorphine Pharmascope -hoidon jatkamista/lopettamista on otettava huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Apomorphine Pharmascope -hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Apomorfiinihydrokloridilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Apomorfiinilla hoidettavia ja uneliaisuudesta ja/tai äkillisestä nukahtelusta kärsiviä potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai olemaan tekemättä asioita (esim. koneiden käyttö), joissa reaktiokyvyn heikkeneminen saattaa altistaa heidät tai toiset ihmiset vakavalle vaaralle tai jopa kuolemalle, ellei toistuvaa nukahtelua ja uneliaisuutta ole saatu hallintaan (ks. myös kohta 4.4).

## **4.8 Haittavaikutukset**

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ )

Erittäin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

### **Veri ja imukudos**

*Melko harvinainen:*

Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiamia ja trombosytopeniaa.

*Harvinainen:*

Eosinofiliaa on ilmennyt harvoissa tapauksissa apomorfiinihydrokloridihoidon aikana.

### **Immuunijärjestelmä**

*Harvinainen:*

Natriummetabisulfiitin takia allergisia reaktioita (myös anafylaksiaa ja bronkospasmia) saattaa esiintyä.

### **Psyykkiset häiriöt**

*Hyvin yleinen:*

*Hallusinaatiot*

*Yleinen:*

Neuropsykiatrisia häiriöitä (kuten ohimenevää lievää sekavuutta tai näköhallusinaatioita) on esiintynyt apomorfiinihydrokloridihoidon aikana.

*Tuntematon:*

Impulssikontrollin häiriöt: pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien apomorfiinia (ks. kohta 4.4).

Aggressio, agitaatio

### **Hermosto**

*Yleinen:*

Hoidon alussa saattaa kunkin pistoksen antamisen jälkeen esiintyä ohimenevää sedaatiota. Tilanne korjaantuu yleensä muutaman ensimmäisen viikon aikana.

Apomorfiinin käyttöön liittyy uneliaisuutta.

Myös huimausta ja heitehuimausta on raportoitu.

*Melko harvinainen:*

Apomorfiini saattaa aiheuttaa dyskinesiaa "on"-vaiheiden aikana. Se voi joissain tapauksissa olla voimakasta, ja joillakin potilailla hoito on sen takia lopetettava.

Apomorfiinin käyttöön tiedetään liittyvän äkillistä nukahtelua. Ks. myös kohta 4.4.

*Esiintymistiheys tuntematon:*

Pyörtyminen

Päänsärky

### **Verisuonisto**

*Melko harvinainen:*

Asentohypotensiota esiintyy harvoin, ja se on yleensä ohimenevää (ks. kohta 4.4).

### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

*Yleinen:*

Haukottelua on raportoitu apomorfiinihoidon ajalta.

*Melko harvinainen:*

Hengitysvaikeuksia on raportoitu.

### **Ruoansulatuselimistö**

*Yleinen:*

Pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy erityisesti apomorfiinihoitoa aloitettaessa, johtuvat yleensä domperidonin käyttämättä jättämisestä (ks. kohta 4.2).

### **Iho ja ihonalainen kudos**

*Melko harvinainen:*

Paikallisia ja yleistyneitä ihottumia on raportoitu.

### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

*Hyvin yleinen:*

Useimmilla potilailla ilmenee pistoskohdan reaktioita, etenkin jatkuvassa käytössä. Näitä ovat mm. ihonalaiset paukammat, kovettumat, eryteema, arkuus ja pannikuliitti. Muitakin paikallisia reaktioita (kuten ärsytystä, kutinaa, mustelmia ja kipua) saattaa esiintyä.

*Melko harvinainen:*

Pistoskohdan nekroosia ja haavaumia on raportoitu.

*Tuntematon:*

Perifeeristä turvotusta on raportoitu.

### **Tutkimukset**

*Melko harvinainen:*

Apomorfiinia saavilla potilailla on raportoitu positiivisia Coombsin testejä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta on vain vähän kliinistä tietoa tämän antoreitin osalta. Yliannostusoireita voidaan hoitaa empiirisesti alla ehdotetun mukaisesti:

- Voimakasta pahoinvointia voidaan hoitaa domperidonilla.
- Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla.
- Hypotensio: lievitys asianmukaisin keinoin, esim. kohottamalla sängyn jalkopäätä.
- Bradykardiaa voidaan hoitaa atropiinilla.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dopamiiniagonistit

ATC-koodi: N04B C07

##### Vaikutusmekanismi

Apomorfiini stimuloi suoraan dopamiinireseptoreita ja koska siinä on sekä D1- että D2-reseptoriagonistin ominaisuuksia, se ei kulkeudu eikä hajoa samaa reittiä kuin levodopa.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikka kajoamattomilla koe-eläimillä apomorfiinin anto vaimentaa nigrostriataalisten solujen laukaisutiheyttä ja matalina annoksina sen on havaittu aiheuttavan lokomotorisen toiminnan heikkenemistä (ajateltu olevan endogeenisen dopamiinin vapautumisen presynaptista inhibitiota), sen vaikutus Parkinsonin tautiin liittyvään liikuntakyvyttömyyteen välittyy todennäköisesti postsynaptisissa reseptoreissa. Tätä kaksivaiheista tehoa on havaittu myös ihmisillä.

#### **5.2 Farmakokineetiikka**

Jakautuminen ja poistuminen

Ihonalaisen injektion jälkeen apomorfiini jakautuu kaksivaiheisella mallilla; sen jakautumisen puoliintumisaika on 5 ( $\pm$  1,1) minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika 33 ( $\pm$  3,9) minuuttia.

Kliininen vaste korreloi hyvin aivo-selkäydinnesteen apomorfiinipitoisuuden kanssa ja lääkeaineen jakautumista voidaan parhaiten kuvata kaksivaiheisella mallilla.

Imeytyminen

Apomorfiini absorboituu nopeasti ja täydellisesti ihonalaisesta kudoksesta, mikä korreloi kliinisten vaikutusten nopean alkamisen kanssa (4–12 minuuttia), ja sen kanssa, että lääkkeen vaikutuksen lyhyt kesto (noin 1 tunti) johtuu sen nopeasta poistumisesta. Apomorfiini hajoaa kymmenesosaan glukuronidaatiossa ja sulfonaatiossa; muita hajoamisreittejä ei ole kuvattu.

#### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ihonalaisen toistuvaisannosten toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä on ilmoitettu valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

*In vitro* -genotoksisuustutkimuksissa osoitettiin mutageenisia ja klastogeenisiä vaikutuksia, jotka todennäköisimmin johtuvat apomorfiinin oksidaatiotuotteista. *In vivo* -tutkimuksissa apomorfiini ei kuitenkaan ollut genotoksinen.

Apomorfiinin vaikutusta lisääntymiseen on tutkittu rotilla. Apomorfiini ei ollut tällä lajilla teratogeeninen, mutta huomattiin, että emolle myrkyllinen annos voi aiheuttaa poikasista huolehtimisen puutetta ja poikasten kyvyttömyyttä alkaa hengittää.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Ympäristöriskien arviointi (ERA)

Apomorfiini HCl on vakiintunut tehoaine ja apomorfiinia sisältäviä tuotteita on ollut markkinoilla kymmenen vuoden ajan, johtopäätöksemme on, että tälle vaikuttavalle aineelle ei tarvita ympäristövaarojen arviointia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriummetabisulfiitti (E223)  
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Avattu esitäytetty ruisku tulee käyttää välittömästi.  
Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

### **6.4 Säilytys**

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.  
Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Kirkas, väritön tyypin I lasiruisku, kumitulppa, neulansuojus. Sisältää 10 ml injektionestettä.  
Esitäytetyt infuusionruiskut toimitetaan 5 ruiskun pahvikoteloissa.

Myös moniruiskupakkauksia (25 tai 50 esitäytettyä ruiskua) on saatavilla.

- 25 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa on kussakin 5 kpl 5 ruiskun pahvikotelo.
- 50 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa on kussakin 10 kpl 5 ruiskun pahvikotelo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Apomorphine Pharmascope 5 mg/ml infuusioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.



Valmistetta ei saa käyttää, jos liuos on muuttunut vihreäksi. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käytön jälkeen esitetyt ruiskut ja annosvalitsin on hävitettävä teräville esineille tarkoitettuun säiliöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharmascope Limited,  
Unit 2,  
Ashbourne Manufacturing Park,  
Ashbourne,  
Co. Meath,  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33479

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.5.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.10.2019