

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apogo PEN 10 mg/ml injektioneste, liuos\*

\* *Lyhennetty tekstissä muotoon Apogo PEN*

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg apomorfiinihydrokloridia

Yksi 3 ml:n PEN-sylinteriampulli sisältää 30 mg apomorfiinihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
natriumbisulfiitti 0,93 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja käytännössä väritön ja hajuton eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

pH = 2,5 – 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

Apogo-pistoksiin soveltuvien potilaiden valinta:

Apogo-hoitoon valittavien potilaiden tulisi pystyä tunnistamaan 'off'-vaiheen alkamiseen liittyvät oireet ja antamaan itselleen pistoksia tai heillä tulisi olla hoidosta vastuun kantava hoitaja, joka pystyy tarvittaessa pistämään lääkkeen potilaan puolesta.

Apomorfiinilla hoidettavien 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 päätetään, QT-ajan pitenemisen riskitekijät yksittäiselle potilaalle on arvioitava tarkoin, jotta varmistetaan, että hyöty on haittaa suurempi (ks. kohta 4.4).

Apomorfiinihoito on aloitettava erikoissairaanhoidon valvotuissa olosuhteissa. Parkinsonin taudin hoitoon erikoistuneen lääkärin, esim. neurologin, pitää seurata potilasta. Ennen Apogo-hoidon aloittamista potilaan levodopahoito, joko dopamiiniagonistien kanssa tai ilman niitä, on optimoitava.

#### Annostus

*Kynnysannoksen määrittäminen*

Sopiva annos määritetään yksilöllisesti lisäämällä annosta vähitellen. Ehdotus menettelytavaksi:

1 mg apomorfiinihydrokloridia (0,1 ml), noin 15–20 mikrog/kg, voidaan pistää ihon alle hypokinesia- tai 'off'-jakson aikana, minkä jälkeen potilaan motorista vastetta seurataan 30 minuutin ajan.

Jos vastetta ei havaita tai se on riittämätön, pistetään 2 mg apomorfiinihydrokloridia (0,2 ml) ihon alle, ja potilaan vastetta seurataan vielä 30 minuuttia.

Annosta voidaan lisätä antamalla lisäpistoksia siten, että niiden välille jää vähintään 40 minuuttia, kunnes saadaan tyydyttävä motorinen vaste.

#### *Hoidon vakiinnuttaminen*

Sen jälkeen kun sopiva annos on määritetty, 'off'-vaiheen ensimerkkien ilmaantuessa voidaan antaa yksi ihonalainen injektio alavatsaan tai reiden ulkosyrjään. On mahdollista, että imeytyminen vaihtelee eri pistokohdissa samalla henkilöllä. Vastaavasti potilasta tulee tarkkailla pistoksen jälkeen tunnin ajan hoitovasteen arvioimiseksi. Annosta voidaan muuttaa potilaan vasteen mukaisesti.

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

#### *Hoidon jatkamiseen liittyvät varotoimet*

Päivittäinen Apogo-annos vaihtelee eri potilailla, tyypillisesti se on 3 – 30 mg annettuna 1 – 10 pistoksena, joskus jopa 12 erillisenä injektiona päivässä.

Apomorfiinihydrokloridin päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 100 mg eikä yksittäinen bolusinjektio 10 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*

Apogo PEN 10 mg/ml injektioneste -valmisteen käyttö on vasta-aiheista lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.3).

#### *Iäkkäät*

Parkinson-potilaiden väestössä on runsaasti iäkkäitä, ja heitä on osallistunut runsaasti myös Apogo-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin. Apogo-valmisteella hoidettujen iäkkäiden potilaiden hoito ei ole poikennut nuorempien potilaiden hoidosta. Asentohypotension riskin vuoksi hoidon alussa on kuitenkin suositeltavaa noudattaa erityistä varovaisuutta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### Antotapa

Apogo PEN 10 mg/ml injektioneste annetaan ihon alle toistuvina bolusinjektioina.

### **Apomorfiinia ei saa antaa laskimoon.**

Älä käytä, jos liuoksen väri 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**

Hengityslamaa, dementiaa, psykoottisia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

Apomorfiinihydrokloridihoidoa ei saa antaa potilaille, joilla on 'on'-vaste levodopalle, jota pahentaa vaikea dyskinesia tai dystonia.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Apogo-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys apomorfiinille tai valmisteen apuaineille.

Apogo 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 debilitoituneille potilaille.

Apomorfiini voi aiheuttaa hypotensiota, vaikka se annettaisiin samanaikaisesti domperidoni-esilääkityksen kanssa. Siksi sen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on jokin aiempi sydänsairaus tai jotka käyttävät vasoaktiivisia lääkkeitä (kuten verenpainelääkkeitä) 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 elektrolyytihäiriö. Myös elektrolyytitasapainoon, CYP3A4-välitteiseen metaboliaan tai QT-aikaan mahdollisesti vaikuttava lääkitys on arvioitava. QTc-aikaan kohdistuvan vaikutuksen seuranta on suositeltavaa. EKG on otettava:

- ennen domperidonihoidoa
- 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 pistoskohtaa tai mahdollisesti käyttämällä ultraääntä (mikäli käytettävissä), jotta paukamet ja kovettumat voitaisiin välttää.

Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiamia ja trombosytopeniamia. 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. Näille potilaille apomorfiinia on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen.

Apomorfiinin käyttöön on liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla. Potilaille on kerrottava tästä ja kehoitettava heitä varovaisuuteen autoa ajettaessa ja

koneita käytettäessä apomorfiinihoidon aikana. Potilaat, joilla ilmenee uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, eivät saa ajaa autoa eivätkä käyttää koneita. Lisäksi voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

#### *Impulssikontrollin häiriöt*

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän hoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien apomorfiinia. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen asteittaista lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

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

Apogo PEN 10 mg/ml injektioneste sisältää natriumbisulfiittia, joka voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa vakavan allergisen reaktion tai bronkospasmin.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml liuosta eli se on käytännössä natriumiton.

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

Apomorfiinihydrokloridihoitoon valitut Parkinson-potilaat käyttävät lähes varmuudella samanaikaisesti muita lääkkeitä. Apomorfiinihydrokloridihoidon alkuvaiheessa potilasta tulisi tarkkailla epätavallisten haittavaikutusten tai tehon voimistumisen merkkien varalta.

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

Apomorfiinin mahdollista vaikutusta muiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksiin ei ole tutkittu. 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 lääkevalmisteiden verenpainetta laskevia vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Apomorfiinin samanaikaista antoa QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa on vältettävä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Apomorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja.

Lisääntymistutkimukset eläimillä eivät viittaa teratogeenisiin vaikutuksiin, mutta rottaemolle myrkylliset annokset voivat aiheuttaa vastasyntyneiden poikasten kyvyttömyyttä alkaa hengittää. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Ks. kohta 5.3.

Apogo-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö apomorfiini äidinmaitoon. Harkittaessa imetyksen jatkamista/lopettamista tai Apogo-hoidon jatkamista/lopettamista on otettava huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Apogo-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Apomorfiinihydrokloridilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Apomorfiinilla hoidettavia ja uneliaisuudesta ja/tai äkillisestä nukahtelusta kärsiviä potilaita on kehoitettava välttämään ajamista tai muita toimia (esim. koneiden käyttöä), joissa heikentynyt reaktiokyky saattaa altistaa heidät tai toiset ihmiset vakavalle vaaralle tai jopa kuolemalle, kunnes toistuvaa nukahtelua ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

##### Veri ja imukudos

###### *Melko harvinainen:*

Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiamia ja trombosytopeniamia.

###### *Harvinainen:*

Eosinofiliaa on ilmennyt harvoissa tapauksissa apomorfiinihydrokloridihoidon aikana.

##### Immuunijärjestelmä

###### *Harvinainen:*

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

##### 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 tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonisteja, mukaan lukien apomorfiinia (ks. kohta 4.4).

Aggressio, agitaatio

##### Hermosto

###### *Yleinen:*

Hoidon alussa saattaa jokaisen apomorfiinihydrokloridiannoksen yhteydessä esiintyä ohimenevää sedaatiota. Tilanne korjaantuu yleensä muutaman ensimmäisen viikon aikana.

Apomorfiinin käyttöön liittyy uneliaisuutta.

Heitehuimausta ja pyörrytystä on myös 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 on liittynyt äkillistä nukahtelua. (Ks. kohta 4.4.)

*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 aikana.

*Melko harvinainen:*

Hengitysvaikeuksia on raportoitu.

Ruoansulatuselimistö

*Yleinen:*

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

Iho ja ihonalainen kudokset

*Melko harvinainen:*

Paikallisia ja yleistyneitä ihottumia on raportoitu.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

*Hyvin yleinen:*

Useimmilla potilailla ilmenee pistoskohdan reaktioita, etenkin jatkuvassa käytössä. Näitä ovat mm. ihonalaiset paukamet, 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Apomorfiinin 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

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

Vaikka kajoamattomilla koe-eläimillä apomorfiinin anto vaimentaa nigrostriataalisten solujen laukaisutiheyttä ja matalina annoksina havaintojen mukaan aiheuttaa lokomotorisen aktiivisuuden heikkenemistä (johtunee endogeenisen dopamiinin vapautumisen presynaptisesta inhibitiosta), apomorfiinin vaikutus Parkinsonin tautiin liittyvään liikuntakyvyttömyyteen välittyy todennäköisesti postsynaptisissa reseptoreissa. Tätä kaksivaiheista vaikutusta on havaittu myös ihmisillä.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Jakautuminen ja eliminaatio

Ihonalaisen injektion jälkeen apomorfiini jakautuu kaksitilamallin mukaisesti; 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 kaksitilamallilla.

#### Imeytyminen

Apomorfiini absorboituu nopeasti ja täydellisesti ihonalaisesta kudoksesta, mikä korreloi kliinisten vaikutusten nopean alkamisen kanssa (4-12 minuuttia) ja lääkkeen vaikutuksen lyhyen keston kanssa (noin 1 tunti), mikä johtuu lääkeaineen nopeasta puhdistumasta. Apomorfiini hajoaa kymmenesosaan glukuronidaatiossa ja sulfonaatiossa; muita hajoamisreittejä ei ole kuvattu.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ihonalaisen toistuvien annosten toksisuustutkimukset eivät osoita erityistä vaaraa 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.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Apomorfiinihydrokloridi on lääkinnälliseen käyttöön vakiintunut vaikuttava aine ja Apogo-valmisteita on ollut myynnissä 10 vuoden ajan. Päätelmämme on, ettei ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi ole tarpeen tämän vaikuttavan aineen kohdalla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumbisulfiitti (E222)  
Kloorivetyhappo (37 %), väkevä (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.  
Ensimmäisen avaamiskerran jälkeen 48 tuntia.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.  
Pidä säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Tuotetta pitää säilyttää samoissa olosuhteissa avaamisen jälkeen ja käyttökertojen välillä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Sylinteriampulli.

Apogo PEN on kertakäyttöinen moniannoksinen injektiokynä, jossa kirkas injektioneite on kirkaassa (tyypin I) lasisäiliössä. Lasisäiliö on sinetöity toisesta päästä bromobutyylimimännällä ja toisesta päästä bromobutyylimimi/a luminiikalvolla.

Yksi kynä sisältää 3 ml injektioneitettä.

Pakkauksen sisältö: Pahvikotelo, jossa on 1, 5 tai 10 kynää à 3 ml valetulla muovialustalla.

25 kynän monipakkaus (viisi 5 kynän pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Apogo PEN

Älä käytä, jos liuos on muuttunut vihreäksi.  
Hävitä jokainen kynä 48 tunnin kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.  
(ks. oheinen kaavio)



- 1) Annosvalitsin
- 7) Valittua annosta osoittava nuoli
- 8) Annoksen suuruutta osoittavat numerot (1–10 mg)

9) Asteikko (mg), josta näkyy kynässä olevan apomorfiinin määrä.

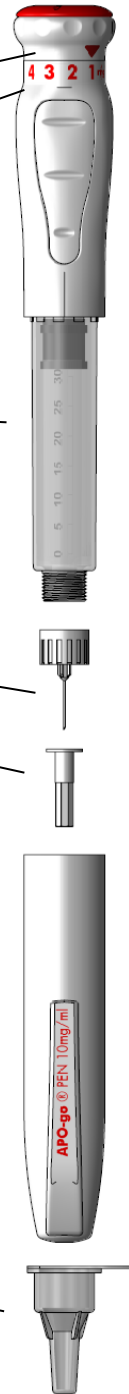
4) Kalvo

10) Neula\*

6) Neulansuojus\*

3) Kynän ulkosuojus

- 2) Neula suljetussa hylsyssä\*, joka sisältää
- 10) neulan
- 6) neulansuojuksen
- 5) suojahylsyn



\* Tässä pakkauksessa EI ole kynään sopivia neuloja.

Käytä enintään 12,7 mm:n pituisia ja vähintään 30 G paksuisia neuloja. Apogo PEN -kynässä voidaan käyttää myös insuliinikynään sopivia neuloja.

**TÄRKEÄÄ: Älä vedä punaista annosvalitsinta (ks. 1) ennen kuin olet säätänyt annoksen (ks. kohta ”Oikean annoksen valinta”)**

### Neulan kiinnittäminen

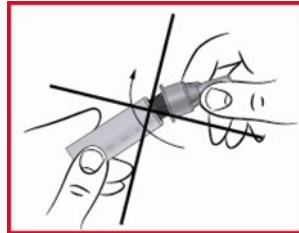
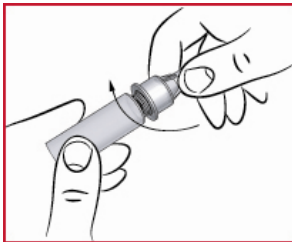
- (a) Ennen Apogo PEN -kynän käyttöä tarvitset desinfiointipyyhkeitä ja yhden neulan suojahylsyssään (ks. 2).
- (b) Ota kynä kotelostaan ja poista uloin suojuus (ks. 3).



(c) Pyyhi kynän kalvo (ks. 4) desinfiointipyyhkeellä.



(d) Repäise paperi pois neulan suojahylsyn päältä (ks. 2).



(e) Neula on kiinnitettävä kynään kohtisuoraan yllä olevan kuvan mukaisesti. Jos neula viedään paikalleen vinottain, kynä saattaa vuotaa.

(f) Kierrä hylsy (ks. 2) myötäpäivään tiukasti kalvon päälle. Nyt myös neula on tiukasti kiinni.

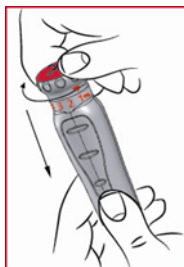
(g) Poista suojahylsy (ks. 5), mutta älä heitä sitä pois. Älä poista neulansuojusta (ks. 6) vielä.



(h) Aseta kynän ulkosuojus (ks. 3) takaisin paikalleen.

### Oikean annoksen valinta

(i) Paina punaista annosvalitsinta (ks. 1) ja käännä sitä samalla myötäpäivään kunnes nuoli osoittaa lääkärin sinulle määräämää annosta (ks. 7, 8) Vapauta valitsin. Annos on nyt valittu eikä sinun enää tarvitse valita sitä uudelleen seuraavilla pistokerroilla.

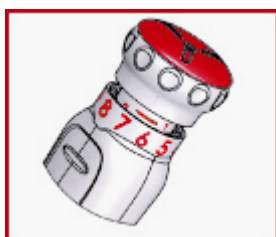
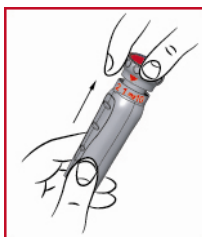


**Tärkeää:** jos ohitat määrätyn annoksen valitsinta kääntäessäsi, jatka painamista ja kääntämistä samaan suuntaan, kunnes nuoli osoittaa lääkärin sinulle määräämää annosta. *Älä koskaan sekä vedä että käännä punaista annosvalitsinta samanaikaisesti.*

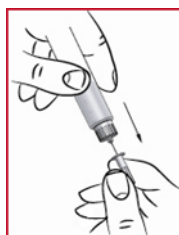
Jos annos on 1 mg, aloita tyhjentämällä 1 mg:n annos talouspaperille ja heitä se pois. Tätä kutsutaan esitäytöksi ja se on tärkeä, koska näin saat varmasti täyden annoksen, kun käytät kynää ensimmäisen kerran. Säädä sitten tarvitsemasi annos pistosta varten ja pistä tavalliseen tapaan (**ks. kohta ”Pistäminen”**). Jos ensimmäinen tarvittu annos on yli 1 mg, esitäyttöä ei tarvita.

### **Pistäminen**

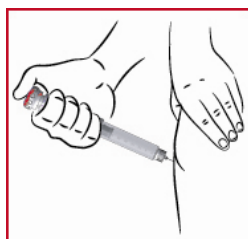
- (j) Kun olet valinnut annoksen, vedä varovasti punainen annosvalitsin niin pitkälle kuin se menee. Tarkista männässä (**ks. 9**) olevapunainen asteikko ja pistä vain, jos viiva, joka on juuri näkyvässä, vastaa haluttua annosta.



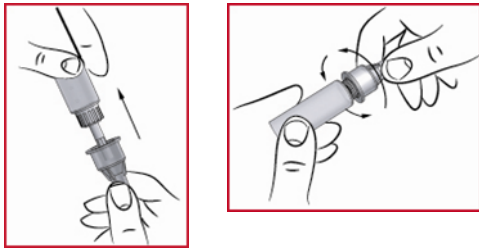
- (k) Puhdista pistoskohta ja sen ympärys desinfiointipyyhkeellä.
- (l) Poista kynän ulkosuojus (**ks. 3**).
- (m) Poista neulansuojus (**ks. 6**).



- (n) Vie neula (**ks. 10**) ihoon lääkärin näyttämällä tavalla.
- (o) Anna pistos painamalla punaista annosvalitsinta (**ks. 1**) niin pitkälle kuin sen menee. Käytä painamiseen mieluiten peukaloa. Kun punainen annosvalitsin on painettu täysin pohjaan, laske kolmeen ennen kuin vedät neulan pois.

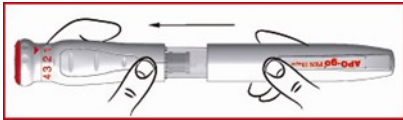


- (p) Laita suojahylsy (ks. 5) takaisin käytetyn neulan päälle ja paina se kevyesti paikalleen. Kun se on tiiviisti paikallaan, kierrä neula irti vastapäivään. Pidä neula suojahylsyssään ja hävitä se sopivaan paikkaan, esim. neulankeruuastiaan tai tyhjään kahvipurkkiin.



#### **Seuraavan pistoksen valmistelutoimet**

- (q) Poista kynän ulkosuojus ja tarkista, onko säiliössä riittävästi apomorfinia seuraavaa pistosta varten. Jos on, aseta uusi neula paikalleen edellä kuvatulla tavalla.
- (r) Jos apomorfinia ei ole tarpeeksi, valmistele toinen kynä käyttöä varten.
- (s) Aseta lopuksi kynän ulkosuojus takaisin paikalleen.



## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

29340

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.05.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.06.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.01.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apogo PEN 10 mg/ml injektionsvätska, lösning\*

\*Förkortad till Apogo PEN i texten

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg apomorfinhydroklorid.

Varje 3 ml penna innehåller 30 mg apomorfinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Natriumbisulfid 0,93 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar, praktiskt taget färglös, luktfri och fri från synliga partiklar.

pH 2.5 – 4,0

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off"-perioder) där orala antiparkinsonmedel inte ger fullgod kontroll.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Selektion av patienter lämpliga för Apogo-injektioner:

Patienter som behandlas med Apogo skall kunna känna igen de initiala symptomen på en "off"-period och själva kunna injicera läkemedlet eller ha en ansvarig vårdare som vid behov kan ge injektionen.

Patienter behandlade med apomorfin behöver vanligtvis påbörja behandling med domperidon minst två dagar innan behandling initieras. Domperidondosen ska titreras till den lägsta effektiva dosen och sättas ut så snart som möjligt. Innan beslut om att initiera behandling med domperidon och apomorfin ska riskfaktorer för förlängt QT-intervall hos den enskilda patienten bedömas noggrant för att säkerställa att nyttan överväger risken (se avsnitt 4.4).

Apomorfinbehandlingen skall inledas under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik. Patienten skall skötas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t.ex. neurolog). Innan behandling med Apogo inleds ska patientens behandling med L-dopa, med eller utan dopaminagonister, optimeras.

#### Dosering

##### *Inställning av tröskeldosen*

Rätt dos för den enskilda patienten ställs in genom dostitrering. Följande dostitrering föreslås:

1 mg apomorfinhydroklorid (0,1 ml), dvs ca 15-20 mikrogram/kg, injiceras subkutant under en hypokinetisk episod, s k ”off”-period, och patientens motoriska respons observeras i 30 minuter.

Om responsen uteblir eller är otillräcklig, injiceras en andra dos på 2 mg apomorfinhydroklorid (0,2 ml) subkutant och patienten observeras under ytterligare 30 minuter.

Dosen kan därefter stegvis ökas, med minst 40 minuters intervall mellan injektionerna, till dess att tillfredsställande motorisk respons erhålls.

#### *Inställning av behandlingen*

När rätt dos har ställts in, ges en subkutan injektion i nedre delen av buken eller på yttersidan av låret vid de första tecknen på en ”off”-period. Det bör observeras att absorptionen av apomorfinhydroklorid kan variera mellan olika injektionsställen hos den enskilde patienten. Patienten ska sedan observeras under den närmaste timmen och bedömas med avseende på behandlingsresponsens kvalitet. Doseringen kan ändras på grundval av patientens respons.

Den optimala doseringen av apomorfinhydroklorid varierar mellan olika personer, men när man väl har ställt in rätt dos, förblir den relativt konstant hos den individuella patienten.

#### *Försiktighet under pågående behandling*

Den totala dygnsdosen av Apogo varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger normalt på 3 - 30 mg fördelade på 1 - 10 injektioner, i vissa fall upp till 12 injektioner per dag.

Den totala dygnsdosen apomorfinhydroklorid bör inte överstiga 100 mg och man bör inte ge mer än 10 mg per bolusinjektion.

I kliniska studier har man vanligen kunnat minska dosen L-dopa något. Detta varierar dock betydligt mellan olika patienter och måste ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare.

När behandlingen har ställts in kan man hos vissa patienter gradvis reducera domperidonbehandlingen. Hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotoni som följd.

#### *Pediatrisk population*

Apogo PEN är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.3).

#### *Äldre*

Äldre personer utgör en stor grupp av parkinsonpatienterna och representerar en stor andel av de patienter som har studerats i kliniska prövningar av Apogo. Behandlingen med Apogo har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock vid initiering av behandling av äldre patienter beroende på risken för postural hypotoni.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Doseringstitrering liknande den som rekommenderas till vuxna och äldre kan följas även till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Administreringsätt

Apogo PEN 10 mg/ml injektionsvätska ska injiceras subkutant genom intermittent bolusinjektion.

#### **Apomorfin får inte administreras intravenöst.**

Använd inte om lösningen blivit grönfärgad. Lösningen ska kontrolleras visuellt innan användning. Endast klar färglös lösning utan partiklar ska användas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens.

Behandling med apomorfinhydroklorid får inte ges till patienter som har en ”on”-respons som svar på levodopabehandling som störs av svår dyskinesi eller dystoni.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Apogo skall inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfin eller någon annan ingående substans.

Apogo skall inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Apomorfinhydroklorid ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller hjärt-kärlsjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar.

Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet i den inledande fasen.

Eftersom apomorfin kan framkalla hypotoni, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t.ex. blodtryckssänkande medel, särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotoni.

Eftersom apomorfin, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmier.

Vid användning i kombination med domperidon ska riskfaktorer hos den enskilda patienten bedömas noggrant. Detta ska göras innan behandling initieras och under behandling. Viktiga riskfaktorer inkluderar allvarliga underliggande hjärtsjukdomar som kongestiv hjärtsvikt, gravt nedsatt leverfunktion eller signifikant elektrolytrubbning. Även läkemedel som eventuellt kan påverka elektrolytbalans, CYP3A4-metabolism eller QT-intervall ska bedömas. Övervakning för en effekt på QTc-intervallet rekommenderas. Ett EKG bör tas:

- före behandling med domperidon
- under behandlingens initieringsfas
- om kliniskt motiverat

Patienten ska informeras att rapportera eventuella hjärtsymtom inklusive palpitationer, svimning eller svimningskänsla. De ska också rapportera kliniska förändringar som kan leda till hypokalemi, t.ex. gastroenterit eller initiering av behandling med diuretika.

Riskfaktorerna ska bedömas på nytt vid varje läkarbesök.

Apomorfin associeras med lokala subkutana reaktioner. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) för att undvika områden med knutor och förhårdnader.

Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats för patienter som behandlas med apomorfin. Hematologiska prover skall regelbundet kontrolleras på samma sätt som vid levodopabehandling när det ges tillsammans med apomorfin.

Försiktighet bör iakttagas då apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.5).

Många patienter med avancerad Parkinsons sjukdom utvecklar neuropsykiatriska problem. Det finns belägg för att apomorfin hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iakttagas när dessa patienter behandlas med apomorfin.

Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under behandling med apomorfin. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dessutom kan en dosreduktion eller utsättande av behandlingen övervägas.

#### *Störd impuls kontroll*

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som leder till överdriven användning av produkten, vilket ses hos vissa patienter som behandlas med apomorfin. Innan behandlingen inleds ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken för DDS.

Apogo PEN 10 mg/ml infusionsvätska innehåller natriumbisulfit som i sällsynta fall kan ge allvarliga allergiska reaktioner och bronkospasm.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 10 ml, dvs det är nästintill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Patienter som ordineras behandling med apomorfinhydroklorid tar med största sannolikhet även andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom. I den inledande fasen av behandlingen med apomorfinhydroklorid bör patienten övervakas med avseende på ovanliga biverkningar eller tecken på förstärkt effekt.

Neuroleptika kan ha en antagonistisk effekt vid samtidig medicinering med apomorfin. Potentiellt kan en interaktion förekomma mellan klozapin och apomorfin. Klozapin kan emellertid också användas för att reducera symtomen av neuropsykiatriska komplikationer.

Det är inte studerat huruvida apomorfin kan påverka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Försiktighet rekommenderas därför vid kombination av apomorfin och andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster.

#### Blodtryckssänkande medel och hjärtaktiva medel

Även vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfin förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt (se avsnitt 4.4).

Administrering av apomorfin tillsammans med andra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet bör undvikas.

#### **4.6 Graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor.

Reproduktionsstudier i djur indikerar ingen teratogen effekt men doser till råttor, som är toxiska för modern, kan medföra andningssvikt hos den nyfödda avkomman. Den potentiella risken för människa är okänd (se avsnitt 5.3).

Apogo ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.



## Amning

Det är inte känt om apomorfin passerar över i modersmjölk. Beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med Apogo ska fortsätta/avbrytas ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med Apogo behandling för modern.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Apomorfinhydroklorid har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med apomorfin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. användning av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död. Detta gäller till dess att de återkommande sömnnattackerna och somnolensen har upphört (se avsnitt 4.4).

### **4.8 Biverkningar**

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Blodet och lymfsystemet

*Mindre vanliga:*

Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats för patienter som behandlats med apomorfin.

*Sällsynta:*

Eosinofili har i sällsynta fall uppträtt under behandling med apomorfinhydroklorid.

#### Immunsystemet

*Sällsynta:*

På grund av innehållet av natriumbisulfid, kan allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm) förekomma.

#### Psykiska störningar

*Mycket vanliga:*

Hallucinationer

*Vanliga:*

Neuropsykiatriska störningar (inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer) har förekommit under behandling med apomorfinhydroklorid.

*Ingen känd frekvens:*

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin (se avsnitt 4.4).

Aggression, agitation

#### Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga:*

I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos apomorfinhydroklorid. Detta försvinner vanligen under de första behandlingsveckorna.

Apomorfin associeras med somnolens.

Yrsel/omtöckning har också rapporterats.

*Mindre vanliga:*

Under ”on”-perioder kan apomorfin orsaka dyskinesi som i vissa fall kan vara svår, och kan hos ett fåtal patienter leda till att behandlingen måste sättas ut.

Apomorfin har associerats med plötsliga sömnattacker (se avsnitt 4.4).

*Ingen känd frekvens:*

Synkope

Huvudvärk

Blodkärl

*Mindre vanliga:*

Postural hypotension kan förekomma och är vanligen övergående (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Vanliga:*

Gäspningar har rapporterats under apomorfinbehandling.

*Mindre vanliga:*

Andningssvårigheter har rapporterats.

Magtarmkanalen

*Vanliga:*

Illamående och kräkningar, särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts (se avsnitt 4.2).

Hud och subkutan vävnad

*Mindre vanliga:*

Lokala eller allmänna hudutslag har rapporterats.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Mycket vanliga:*

De flesta patienter utvecklar reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning. Dessa kan innefatta subkutana knutor, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Ett flertal andra lokala reaktioner (såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta) kan också förekomma.

*Mindre vanliga:*

Nekros och ulceration på injektionsstället har rapporterats.

*Ingen känd frekvens:*

Perifera ödem har rapporterats.

Undersökningar

*Mindre vanliga:*

Positivt Coombs test har rapporterats för patienter som har behandlats med apomorfin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin för detta administrerings sätt. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt enligt nedanstående förslag:

- våldsam emes kan behandlas med domperidon.
- andningsdepression kan behandlas med naloxon.
- hypotoni: lämpliga åtgärder ska vidtas, t.ex. höjd fotända på sängen.
- bradykardi kan behandlas med atropin.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dopaminagonister, ATC-kod: N04BC07

Apomorfin har en direkt stimulerande effekt på dopaminreceptorer. Trots att det har såväl D1- som D2-receptorstimulerande egenskaper, har det inte samma transportvägar eller metaboliska vägar som L-dopa.

Även om apomorfin hos intakta försöksdjur hämmar utlösningens frekvens hos nigrostriatala celler och låga doser framkallar en minskad rörelseaktivitet (som antas representera presynaptisk hämning av den endogena dopaminfrisättningen) medieras dess effekter på parkinsonframkallad motorisk funktionsnedsättning troligen vid postsynaptiska receptorställen. Denna tvåfaseffekt observeras också hos människa.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Distribution och eliminering

Efter subkutan injektion kan apomorfinets farmakokinetik och distribution beskrivas med en 2-kompartimentmodell där distributionshalveringstiden är  $5(\pm 1,1)$  minuter och eliminationshalveringstiden är  $33(\pm 3,9)$  minuter. Den kliniska responsen korrelerar väl med nivåerna av apomorfin i cerebrospinalvätskan; distributionen av den aktiva substansen beskrivs bäst med en 2-kompartimentmodell.

#### Absorption

Apomorfin absorberas snabbt och fullständigt från subkutan vävnad, vilket överensstämmer med den snabbt insättande kliniska effekten (4 - 12 minuter) och läkemedlets kortvariga kliniska effektduration (ca 1 timme) förklarar av dess snabba clearance. Apomorfin metaboliseras till minst 10% via glukuronidering och sulfonering. Andra metabolismvägar finns inte beskrivna.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade subkutan behandling visade inte några särskilda risker för människa utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

Gentoxicitetsstudier *in vitro* har visat mutagena och klastogena effekter, troligen medierade av produkter som bildats vid oxidation av apomorfin. Apomorfin har dock inte visat någon gentoxicitet i *in vivo* studier.

Apomorfinets effekt på reproduktionen har studerats hos råttor. Apomorfin var ej teratogent i denna art, men det observerades att doser som är toxiska för modern kan medföra minskad moderlig omsorg samt andningssvikt hos den nyfödda avkomman.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

#### Miljöriskbedömning

Apomorfinhydroklorid är en beprövad aktiv substans för medicinskt bruk och Apogo har funnits på marknaden i tio år. Vår slutsats är att det inte finns något behov av en miljöriskbedömning för denna aktiva substans.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumbisulfid (E222)  
Koncentrerad saltsyra (37 %) (för justering av pH-värdet)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas, skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.  
Bruten förpackning är hållbar i 48 timmar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Läkemedlet ska förvaras under samma förhållanden efter öppnandet och mellan användningarna.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Cylinderampull

Apogo Pen är en förfylld injektionspenna med flera doser med en cylinderampull av glas (typ I) som innehåller en klar injektionsvätska. Cylinderampullen är förseglad i ena änden med en kolv av bromobutylgummi och i den andra änden med ett membran av bromobutylgummi och aluminium.

Varje penna innehåller 3 ml injektionsvätska, lösning.

Tillgängliga förpackningar: kartong med 1, 5 eller 10 injektionspennor à 3 ml, i formgjutna plastbricka.

Multiförpackningar innehållande 25 (5 förpackningar med 5) pennor.

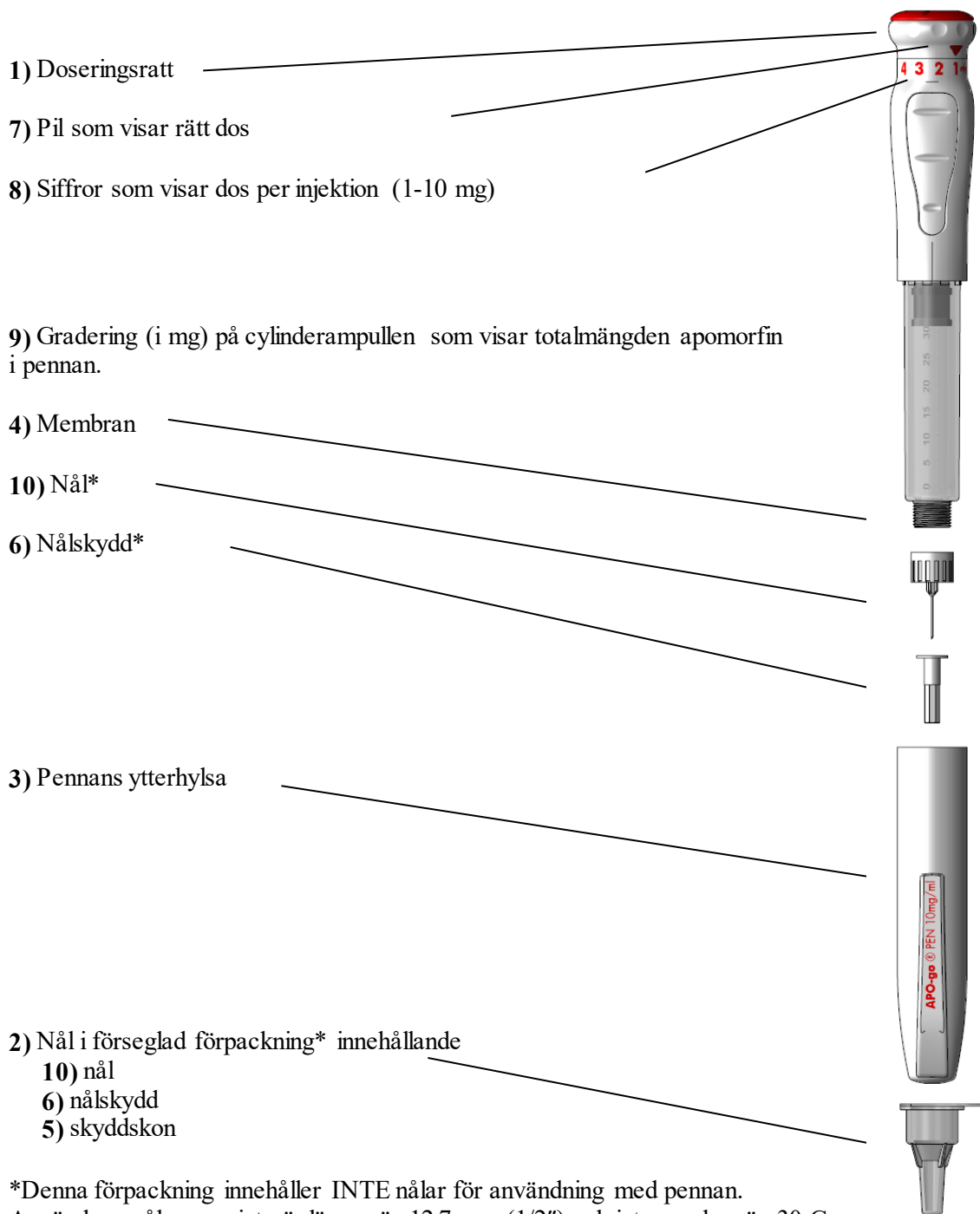
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Apogo PEN

Får ej användas om injektionslösningen blivit grönfärgad.

Injektionspennan skall kasseras senast 48 timmar efter första injektionen.  
(se bifogad bild)



1) Doseringsratt

7) Pil som visar rätt dos

8) Siffror som visar dos per injektion (1-10 mg)

9) Gradering (i mg) på cylinderampullen som visar totalmängden apomorfin i pennan.

4) Membran

10) Nål\*

6) Nålskydd\*

3) Pennans ytterhylsa

2) Nål i förseglad förpackning\* innehållande

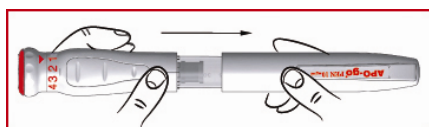
- 10) nål
- 6) nålskydd
- 5) skyddskon

\*Denna förpackning innehåller INTE nålar för användning med pennan. Använd pennnålar som inte är längre än 12,7 mm (1/2") och inte smalare än 30 G. Pennnålar som rekommenderas för användning i insulinpennor passar i Apogo PEN.

**VIKTIGT: Dra inte ut den röda doseringsratten (se 1) innan du ställt in dosen (se Inställning av rätt dos).**

**Montering av nålen**

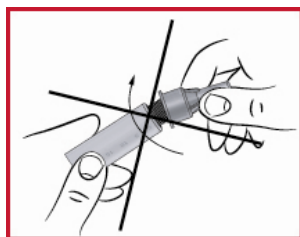
- (a) Innan Du använder Apogo injektionspenna behöver Du några sterila spritkompresser och en nål i sin skyddskon (se 2).
- (b) Ta ut pennan ur kartongen och ta av ytterhylsan (se 3).



(c) Torka membranet på pennan (se 4) med en spritkompress.



(d) Tag av skyddspapperet från nålkonen (se 2).



(e) Det är viktigt att nålen hålls i rak linje med pennan då den sätts fast, som visas ovan. Om nålen fästs snett på pennan kan det hända att pennan kommer att läcka.

(f) Skruva på konen (se 2) medurs på membranet tills det sitter tätt. Detta fäster nålen på ett säkert sätt.

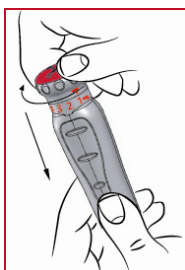
(g) Ta av skyddskonon (se 5), men kasta den inte. Ta inte av nålskyddet ännu (se 6).



(h) Sätt tillbaka ytterhylsan på pennan (se 3).

### Inställning av rätt dos

(i) Tryck ned den röda doseringsratten (se 1) och, under det att den hålls ned, vrid ratten medurs tills pilen pekar på den ordinerade dosen (se 7 och 8). Släpp det nedåtriktade trycket på den röda doseringsratten. Nu är dosen inställd och Du behöver inte ställa in doseringen på nytt inför efterföljande injektioner.

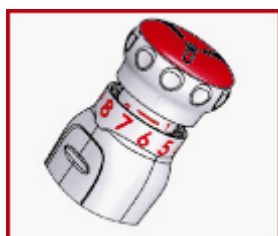
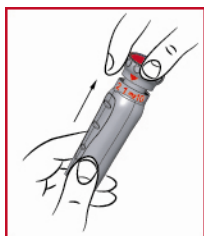


**Viktigt:** Om Du råkar vrida ratten för långt, fortsätter du bara att trycka ned och vrida ratten i samma riktning tills pilen pekar på rätt dos igen. *Du får aldrig dra och vrida i den röda doseringsratten på samma gång.*

Om din dos är 1 mg, börja med att tömma en 1 mg-dos på en pappersnäsduk som du sedan kastar. Detta kallas för att “förbereda” pennan och är viktigt eftersom det försäkrar att du får en full dos första gången du använder pennan. Ställ sedan in den önskade dosen för injicering och injicera på vanligt sätt (se nedan under “Injicering”). Om den första önskade dosen är större än 1 mg, behöver Du inte förbereda pennan.

### Injicering

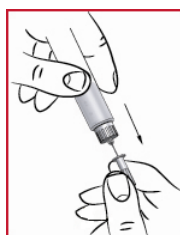
- (j) När Du ställt in dosen, dra ut den röda doseringsratten så långt det går. Kontrollera den röda skalan på kolven (se 9) och injicera endast om linjen som nätt och jämt syns motsvarar den avsedda dosen.



- (k) Tvätta injektionsstället och huden runt omkring med en steril spritkompress.

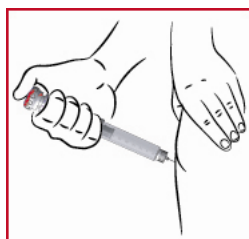
- (l) Ta av pennans ytterhylsa (se 3).

- (m) Ta av nålskyddet (se 6).



- (n) Stick in nålen (se 10) på det sätt som din läkare eller sjuksköterska har lärt dig.

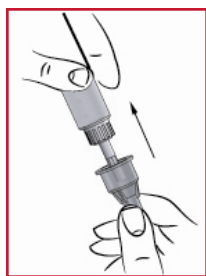
- (o) Injicera genom att trycka ned den röda doseringsratten (se 1) så långt det går. Använd tummen om möjligt. När den röda doseringsratten är helt nedtryckt räknar du till tre innan du drar ut nålen.



- (p) Sätt åter på skyddskonen på den använda nålen (se 5) och tryck den försiktigt på plats. När konen sitter ordentligt på plats skruvar du loss nålen moturs för att skruva upp den.

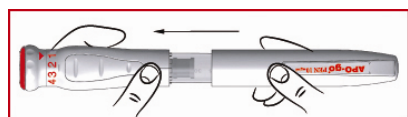


Kassera nålen med skyddskonen på ett säkert sätt, t.ex. i en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar eller i en tom kaffeburk.



#### **Förberedelse av nästa injektion:**

- (q) Avlägsna pennans ytterhylsa och kontrollera att det finns tillräckligt med apomorfin i cylinderampullen för din nästa injektion. Om det gör det, montera en ny nål på samma sätt som förut.
- (r) Om det inte finns tillräckligt med apomorfin i cylinderampullen för en ny injektion, gör Du i ordning en ny penna.
- (s) Sätt slutligen tillbaka pennans ytterhylsa.



### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

29340

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 07.05.2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 08.06.2016

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.01.2022