

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dacepton 5 mg /ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 5 mg apomorfiinihydrokloridihemihydraattia

20 ml sisältää 100 mg apomorfiinihydrokloridihemihydraattia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Natriummetabisulfiitti (E223) 1 mg/ml

Natriumkloridi 8 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 3,3–4,0.

Osmolaliteetti: 290 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden motoristen tilanvaihteluiden (”on-off”-ilmiön) hoitoon, kun suun kautta annettava Parkinson-lääkitys ei riitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Dacepton 5 mg/ml -infuusionestehoitoon sopivien potilaiden valinta:

Dacepton-hoitoon valittavan potilaan on pystyttävä tunnistamaan ”off”-vaiheen alkamiseen liittyvät oireet ja joko kyettävä antamaan pistos itselleen tarvittaessa tai hänellä on oltava hoidosta vastuun kantava läheinen, 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 perehtyneen lääkärin, esim. neurologin, on valvottava hoitoa. Ennen Dacepton-hoidon aloittamista potilaan levodopahoito, joko dopamiiniagonistien kanssa tai ilman niitä, on optimoitava.

Aikuiset

Antotapa

Dacepton 5 mg/ml infuusioneste on valmiiksi laimennettu injektiopulloon pakattu liuos. Se on tarkoitettu käytettäväksi laimentamattomana ihon alle ja annettavaksi jatkuvana ihonalaisena infuusiona minipumpun ja/tai ruiskupumpun avulla (ks. kohta 6.6). Valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi jaksottaiseen injektioon.

Apomorfiinia ei saa antaa laskimoon.

Älä käytä, jos liuos on muuttunut vihreäksi. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää eikä siinä ole hiukkasia.

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 päivässä), voidaan aluksi antaa, tai voidaan siirtää antamaan, jatkuvia ihonalaisia infuusioita minipumpun tai ruiskupumpun avulla seuraavasti:

Hoitava lääkäri päättää, käytetäänkö minipumppua ja/tai ruiskupumppua, sekä tarvittavat annosasetukset potilaan erityistarpeiden mukaisesti.

Kynnysannoksen määrittäminen

Jatkuvan infuusion kynnysannos määritetään seuraavasti: Jatkuva infuusio aloitetaan antamalla 1 mg (0,2 ml) apomorfiinihydrokloridihemihydraattia tunnissa, jonka jälkeen infuusionopeutta nostetaan päivittäin yksilöllisen vasteen mukaan. Infuusionopeutta saa nostaa korkeintaan 0,5 mg/tunti vähintään 4 tunnin välein. Infuusionopeus voi vaihdella välillä 1–4 mg/tunti (0,2–0,8 ml/tunti), mikä vastaa nopeutta 0,014–0,06 mg/kg/tunti. Infuusioita annetaan vain valveillaoloaikoina. 24 tuntia kestävä infuusioita ei suositella, ellei potilaalla ilmenee vakavia ongelmia yöaikaan. Toleranssia ei näytäkään kehittyvän, kunhan yön aikana on vähintään 4 tunnin hoitotauko. Joka tapauksessa pistoskohtaa pitää vaihtaa 12 tunnin välein.

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

Muiden dopamiiniagonistien annoksen pienentämistä voidaan harkita jatkuvan infuusion aikana.

Hoidon vakiinnuttaminen

Annostusta voidaan muuttaa potilaan vasteen mukaan.

Apomorfiinihydrokloridihemihydraatin optimaalinen annos vaihtelee yksilöllisesti, mutta hoidon vakiinnuttua annos pysyy suhteellisen samana.

Hoidon jatkamiseen liittyvät varotoimet

Dacepton-infuusionesteen vuorokausiannos vaihtelee huomattavasti potilaittain. Se on tyypillisesti 3–30 mg.

Suosituksen mukaan apomorfiinihydrokloridihemihydraatin kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 100 mg.

Kliinisissä tutkimuksissa levodopa-annosta on yleensä pystytty pienentämään jonkin verran; tällainen vaikutus vaihtelee huomattavasti potilaittain, ja vain kokenut lääkäri saa tehdä muutoksia hoitoon varoen.

Hoidon vakiinnuttua joidenkin potilaiden domperidonihoitoa voidaan vähentää asteittain, mutta hoito voidaan vain harvoin jättää onnistuneesti kokonaan pois ilman oksentelua tai hypotensiota.

Pediatriset potilaat

Dacepton 5 mg/ml infuusioneste on vasta-aiheista lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Parkinson-potilaista moni on iäkäs, ja suuri osa kliinisissä apomorfiinitutkimuksissa tutkituista onkin iäkkäitä. Iäkkäiden potilaiden apomorfiinihoito on ollut samanlaista kuin nuoremmilla potilailla. Erityistä varovaisuutta suositellaan kuitenkin iäkkään potilaan hoitoa aloitettaessa asentohypotension riskin vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle voidaan käyttää samankaltaista annostusta kuin aikuisille ja iäkkäille potilaille suositeltua (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hengityslama, dementia, psykoottinen sairaus tai maksan vajaatoiminta.

Apomorfiinihydrokloridihemihydraattia ei saa antaa potilaalle, jolla voimakas dyskinesia tai dystonia vie levodopan tuottaman "on"-vasteen.

Ondansetronin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Dacepton 5 mg/ml infuusionestettä ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Apomorfiinihydrokloridihemihydraattia on annettava varoen, jos potilaalla on munuais-, keuhko- tai sydän- ja verisuonisairaus tai jos hän voi helposti pahoin ja oksentaa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkään ja/tai heikkokuntoisen potilaan hoitoa aloitettaessa.

Apomorfiini voi aiheuttaa hypotensiota, vaikka sen kanssa annettaisiin domperidoni-esilääkitys. Siksi apomorfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on jokin aiempi sydänsairaus tai potilas käyttää vasoaktiivista lääkevalmistetta (kuten verenpainelääkettä) ja etenkin jos potilaalla on aiemmin ollut asentohypotensiota.

Apomorfiini voi etenkin suurina annoksina suurentaa QT-ajan pitenemisen riskiä. Siksi sitä on annettava varoen potilaille, joilla on kääntyvien kärkien kammiotakykardia -rytmihäiriön 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 pistoskohtaa tai mahdollisesti tutkimalla pistosalue ultraäänilaitteella (jos saatavilla) kyyhmyjen ja kovettumien välttämiseksi.

Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiaa ja trombosytopeniaa. Verikokeita on otettava säännöllisesti kuten levodopahoidossa, silloin kun levodopaa 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 samanaikaiset neuropsykiatriset ongelmat ovat yleisiä. Näytön mukaan apomorfiini saattaa pahentaa joidenkin potilaiden neuropsykiatrisia häiriöitä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava apomorfiinin käytössä tällaisille potilaille.

Apomorfiiniin on liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla. Potilaalle on kerrottava tästä, ja häntä on kehoitettava varovaisuuteen auton ajamisessa tai koneiden käytössä apomorfiinihoidon aikana. Jos potilaalla on ilmennyt uneliaisuutta ja/tai äkillinen nukahtaminen, hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita. Myös annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita.

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita on seurattava säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi ilmetä 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 addiktiivinen 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.

Dacepton 5 mg/ml infuusioneste, liuos sisältää natriummetabisulfiittia, joka voi joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmin.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 3,4 mg per millilitra. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoitoon valitut Parkinson-potilaat käyttävät lähes poikkeuksetta samanaikaisesti muitakin Parkinsonin taudin lääkkeitä. Potilasta on tarkkailtava apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoitoon alkuvaiheessa epätavallisten haittavaikutusten tai vaikutuksen voimistumisen merkkien varalta.

Neurolepteillä saattaa olla antagonistinen vaikutus yhteiskäytössä apomorfiinin kanssa. Klotsapiinilla ja apomorfiinilla voi olla yhteisvaikutus, joskin klotsapiinia voidaan myös käyttää neuropsykiatristen komplikaatioiden oireiden vähentämiseen.

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

Apomorfiinin mahdollisia vaikutuksia muiden lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa ei ole tutkittu. Siksi apomorfiinia on käytettävä varoen muiden lääkevalmisteiden kanssa, erityisesti sellaisten, joiden terapeuttinen alue on kapea.

Verenpainetta alentavat ja sydämen toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet

Vaikka apomorfiini annettaisiin yhdessä domperidonin kanssa, se voi voimistaa verenpainetta alentavien ja sydämen toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden verenpainetta laskevia vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Apomorfiinin samanaikaista antoa muiden QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden kanssa on suositeltavaa välttää.

Apomorfiinia ja ondansetronia ei saa käyttää samanaikaisesti, koska niiden yhteiskäytössä on raportoitu hyvin voimakasta hypotensiota ja tajunnanmenetystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Apomorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta.

Lisääntymistä koskeneissa eläinkokeissa ei ole osoitettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta apomorfiinin anto rottaemolle toksisina annoksina voi viedä vastasyntyneeltä poikaselta hengityskyvyn. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Ks. kohta 5.3.

Dacepton 5 mg/ml infuusionestettä ei saa käyttää raskauden aikana, jollei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö apomorfiini ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Dacepton-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Apomorfiinihydrokloridihemihydraatilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jos apomorfiinilla hoidettavalla potilaalla ilmenee uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai tekemättä asioita (esim. käyttämästä koneita), joissa tarkkaavaisuuden heikkeneminen voisi aiheuttaa potilaalle itselleen tai muille vakavan vamman tai kuoleman vaaran, kunnes toistuvaa nukahtelua ja uneliaisuutta ei enää ole (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: | ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) |
| Hyvin harvinainen: | ($< 1/10\ 000$) |

Tuntematon: (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

| | |
|---|---|
| Veri ja imukudos | <p>Melko harvinainen: Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiaa ja trombosytopeniaa.</p> <p>Harvinainen: Eosinofiliaa on ilmennyt joissakin harvinaisissa tapauksissa apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoidon aikana.</p> |
| Immuunijärjestelmä | <p>Harvinainen: Allergiset reaktiot (myös anafylaksi ja bronkospasmi) ovat mahdollisia lääkevalmisteen sisältämän natriummetabisulfiitin takia.</p> |
| Psyykkiset häiriöt | <p>Hyvin yleinen: Aistiharhat.</p> <p>Yleinen: Apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoidon aikana on esiintynyt neuropsykiatrisia häiriöitä (mukaan lukien ohimenevää lievää sekavuutta ja näköharhoja).</p> <p>Tuntematon: Impulssikontrollin häiriöt: Pelihimoa, lisääntyntä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien apomorfiinia (ks. kohta 4.4). Aggressio, agitaatio</p> |
| Hermosto | <p>Yleinen: Apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoidon alussa jokaisen annoksen yhteydessä saattaa esiintyä ohimenevää sedaatiota. Tämä oire häviää yleensä parin ensimmäisen viikon kuluessa. Apomorfiinin käyttöön liittyy uneliaisuutta. Myös heitehuimausta/pyöritystä on raportoitu.</p> <p>Melko harvinainen: Apomorfiini saattaa aiheuttaa dyskinesiaa ”on”-vaiheiden aikana. Dyskinesia voi joissain tapauksissa olla vaikeaa ja johtaa joidenkin potilaiden hoidon lopettamiseen. Apomorfiiniin on liittynyt äkillistä nukahtelua (ks. kohta 4.4).</p> <p>Tuntematon: Pyörtyminen Päänsärky</p> |
| Verisuonisto | <p>Melko harvinainen: Asentohypotensiota esiintyy toisinaan, ja se on yleensä ohimenevää (ks. kohta 4.4).</p> |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <p>Yleinen: Apomorfiinihoidon aikana on raportoitu haukottelua.</p> <p>Melko harvinainen: Hengitysvaikeuksia on raportoitu.</p> |
| Ruoansulatuselimistö | <p>Yleinen: Pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy erityisesti apomorfiinihoitoa aloitettaessa, johtuvat yleensä domperidonin käyttämättä jättämisestä (ks. kohta 4.2).</p> |
| Iho ja ihonalainen kudos | <p>Melko harvinainen: Paikallisia ja yleistyneitä ihottumia on raportoitu.</p> |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | <p>Hyvin yleinen:</p> |

| | |
|--------------------|--|
| | Useimmilla potilailla ilmenee pistoskohdan reaktioita, erityisesti jatkuvassa käytössä. Näitä voivat olla ihonalaiset kyhmyt, kovettumat, punoitus, aristus ja pannikuliitti. Myös muita erilaisia paikallisia reaktioita (kuten ärsytystä, kutinaa, mustelmia ja kipua) saattaa esiintyä. Melko harvinainen: Pistoskohdan kuoliota ja haavautumista on raportoitu Tuntematon: Ääreisturvotusta on raportoitu. |
| Tutkimukset | Melko harvinainen: Apomorfiinia saaneilla potilailla on raportoitu positiivisia tuloksia Coombsin testistä. |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Apomorfiinin yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta tämän antoreitin osalta. Yliannostusoireita voidaan hoitaa kokemuseräisesti seuraavassa ehdotetulla tavalla:

Voimakasta oksentelua voidaan hoitaa domperidonilla.

Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla.

Hypotensio: ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin, esim. nostettava vuoteen jalkopäätä.

Bradykardiaa voidaan hoitaa atropiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, dopamiiniagonistit, ATC-koodi: N04B C07

Vaikutusmekanismi

Apomorfiini stimuloi suoraan dopamiinireseptoreita. Vaikka apomorfiinilla on sekä D1- että D2-reseptoriagonistin ominaisuuksia, se ei kulkeudu eikä metaboloitu samaa reittiä kuin levodopa.

Apomorfiinin vaikutukset Parkinsonin taudissa esiintyvään liikuntakyvyttömyyteen välittyvät todennäköisesti postsynaptisissa reseptoreissa, vaikka apomorfiinin anto kajoamattomille koe-eläimille vaimentaakin nigrostriataalisten solujen signaalintia ja pienten apomorfiiniannosten on todettu vähentävän lokomotorista aktiivisuutta (johtuneen endogeenisen dopamiinin vapautumisen presynaptisesta estosta). Tällainen kaksivaiheinen vaikutus todetaan myös ihmisillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihon alle injisoidun apomorfiinin kinetiikka voidaan kuvata kaksitilamallilla, jossa jakautumisen puoliintumisaika on $5 (\pm 1,1)$ minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika $33 (\pm 3,9)$ minuuttia. Kliininen vaste korreloi hyvin aivo-selkäydinnesteen apomorfiinipitoisuuden kanssa; kaksitilamalli kuvaa vaikuttavan aineen jakautumista parhaiten. Apomorfiini imeytyy ihonalaisesta kudoksesta nopeasti ja täydellisesti, mikä korreloi kliinisten vaikutusten nopean alkamisen (4–12 minuuttia) kanssa. Kliininen vaikutus on lyhytkestoinen (noin 1 tunti), mikä johtuu vaikuttavan aineen nopeasta puhdistumasta. Apomorfiinin kokonaismäärästä vähintään 10 % metaboloituu glukuronidaatiossa ja sulfonaatiossa; muita reittejä ei ole kuvattu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa, joissa anto ihon alle on ollut toistuvaa, ei ole osoitettu erityistä vaaraa ihmisille tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa ilmoitetun lisäksi.

In vitro -geenitoksisuustutkimuksissa osoitettiin mutageenisia ja klastogeenisiä vaikutuksia, jotka mitä todennäköisimmin johtuvat apomorfiinin hapetustuotteista. Apomorfiini ei kuitenkaan ollut geenitoksinen tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa.

Apomorfiinin vaikutusta lisääntymiseen on tutkittu rotilla. Apomorfiini ei ollut tälle lajille teratogeeninen, mutta havaintojen mukaan emolle toksiset annokset saattavat viedä emolta hoivaamiskyvyn ja vastasyntyneiltä poikasilta hengityskyvyn.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriummetabisulfiitti (E223)
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (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

Avaamaton pakkaus: 30 kuukautta

Lääkevalmisteen avaamisen ja infuusiolaitteisiin kiinnitettyjen ruiskujen täytön jälkeen: kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 7 vuorokautta 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä heti, elleivät avaamismenetelmä ja jatkokäsittely poisulje mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Vain kertakäyttöön.

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (pakkauskoot)

Kirkas tyyppin I lasia oleva injektiopullo, jossa on bromobutyylimikmitulppa ja repäisysuojus ja joka sisältää 20 ml infuusionestettä. Pakkauksessa on 1, 5 tai 30 injektiopulloa.

Muut pakkaukset: 5 x 1 x 20 ml, 10 x 1 x 20 ml, 30 x 1 x 20 ml, 2 x 5 x 20 ml ja 6 x 5 x 20 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä, jos liuos on muuttunut vihreäksi.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää eikä siinä ole hiukkasia. Myös pakkauksen on oltava vahingoittumaton.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jatkuva infuusio ja käyttö minipumpun tai ruiskupumpun avulla

Lääkäri valitsee käytettävän minipumpun ja/tai ruiskupumpun sekä määrää annosasetukset potilaan tarpeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31216

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.7.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.1.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.05.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat

20 ml innehåller 100 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natriummetabisulfit (E223) 1 mg per ml

Natriumklorid 8 mg per ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös till svagt gul lösning fri från synliga partiklar

pH 3,3 - 4,0

Osmolalitet: 290 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Selektion av patienter lämpliga för Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska:

Patienter som ska behandlas med Dacepton ska kunna känna igen de initiala symptomen på en "off"-period och själva klara av att 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).

Behandlingen med apomorfin ska inledas under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik. Patienten ska övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t.ex.

neurolog). Innan behandlingen med Dacepton inleds ska patientens behandling med levodopa, med eller utan dopaminagonister, optimeras.

Vuxna

Administreringssätt

Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska är en färdigspädd lösning i injektionsflaska avsedd för användning utan spädning för kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprutpump (se avsnitt 6.6). Den är inte avsedd för intermittenta injektioner.

Apomorfin får inte administreras intravenöst.

Använd inte om lösningen har blivit grönfärgad. Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar, färglös till svagt gul lösning utan partiklar får användas.

Dosering

Kontinuerlig infusion

Patienter som har visat god respons vid "on"-perioder under det initiala stadiet av apomorfinbehandlingen, men vars totala kontroll förblir otillfredsställande vid behandling med intermittenta injektioner eller som behöver många och täta injektioner (mer än 10 injektioner per dag), kan startas på eller överföras till kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprutpump enligt följande:

Läkaren avgör vilken minipump och/eller sprutpump som ska användas såväl som doseringsinställningarna enligt patientens speciella behov.

Inställning av tröskeldosen

Inställning av tröskeldosen för kontinuerlig infusion bestäms enligt följande: Kontinuerlig infusion påbörjas med 1 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat (0,2 ml) per timme och ökas sedan varje dag i enlighet med patientens individuella respons. Ökning av infusionshastighet bör inte överskrida 0,5 mg per timme i intervaller på minst 4 timmar. Infusionshastighet per timme kan variera mellan 1 mg och 4 mg (0,2 ml och 0,8 ml), vilket motsvarar 0,014 - 0,06 mg/kg/timme. Infusioner bör endast ges under dygnets vakna timmar. Infusioner dygnet runt rekommenderas inte, såvida inte patienten har svåra problem på natten. Tolerans mot behandlingen tycks inte uppstå, så länge man avbryter behandlingen under minst 4 timmar nattetid. I alla händelser bör infusionsstället ändras var 12:e timme.

Patienter kan behöva komplettera sin kontinuerliga infusion med intermittenta bolusinjektioner efter behov enligt läkarens ordination.

En minskad dos av andra dopaminagonister kan övervägas vid kontinuerlig infusion.

Inställning av behandlingen

Doseringen kan ändras enligt patientens respons.

Den optimala doseringen av apomorfinhydrokloridhemihydrat varierar mellan olika individer, men när man väl har etablerat rätt dos, förblir den relativt konstant hos den enskilde patienten.

Försiktighetsåtgärder under fortsatt behandling

Dygnsdosen för Dacepton varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger normalt inom området 3–30 mg.

Det rekommenderas att den totala dygnsdosen av apomorfinhydrokloridhemihydrat inte överstiger 100 mg.

I kliniska studier har man vanligen kunnat minska dosen levodopa något. Effekten varierar dock betydligt mellan olika patienter och ska endast ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare.

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

Pediatrik population

Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 års ålder (se avsnitt 4.3).

Äldre

Äldre personer utgör en stor grupp av parkinsonpatienterna och utgör en stor andel av de patienter som har studerats i kliniska prövningar med apomorfin. Behandlingen med apomorfin har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock under behandlingens inledningsskede hos äldre patienter p. g. a. risken för postural hypotoni.

Nedsatt njurfunktion

Ett doseringsschema liknande det som rekommenderas för vuxna och äldre kan användas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hos patienter med andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens.

Apomorfinhydrokloridhemihydrat ska inte ges till patienter med ”on”-respons på levodopa vilket förvärras av svår dyskinesi eller dystoni.

Samtidig användning med ondansetron (se avsnitt 4.5).

Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska, lösning, är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 års ålder.

4.4 Varningar och försiktighet

Apomorfinhydrokloridhemihydrat ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller kardiovaskulär sjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar.

Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet vid inledandet av behandlingen.

Eftersom apomorfin kan framkalla hypotoni, även vid förbehandling med domperidon, måste försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med befintlig hjärtsjukdom eller patienter som tar vasoaktiva läkemedel såsom antihypertensiva, och särskilt hos patienter med befintlig postural hypotoni.

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

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 kronisk 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 är förknippat med lokala subkutana effekter. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe, eller möjligtvis genom att använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) för att undvika områden med knutor och förhårdnader.

Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlas med apomorfin. Hematologiska prover skall tas med regelbundna intervaller på samma sätt som vid behandling med levodopa när det ges tillsammans med apomorfin.

Försiktighet rekommenderas när apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med en smal terapeutisk bredd (se avsnitt 4.5).

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

Apomorfin har förknippats med somnolens, och plötsliga sömnattacker, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Patienter måste informeras om detta och uppmanas till försiktighet när de kör bil eller använder maskiner under behandlingen med apomorfin. Patienter som har drabbats av somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från att köra bil eller använda maskiner. En sänkning av dosen eller utsättande av behandlingen kan dessutom 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 såsom 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.

Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska innehåller natriummetabisulfit, vilket i sällsynta fall kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Detta läkemedel innehåller 3,4 mg natrium per ml. Patienter med en kontrollerad natriumdiet bör beakta detta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter som ordineras behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat tar med största sannolikhet även andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom.

I det inledande skedet av behandlingen med apomorfinhydrokloridhemihydrat ska patienten övervakas avseende ovanliga biverkningar eller tecken på förstärkt effekt.

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

Om neuroleptika måste användas hos patienter med Parkinsons sjukdom som också behandlas med dopaminagonister, kan en gradvis minskning av apomorfindosen övervägas då administrering sker via minipump och/eller sprutpump (symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom har i sällsynta fall rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling).

De eventuella effekterna av apomorfin på koncentrationerna av andra läkemedel i plasma har inte studerats. Försiktighet rekommenderas därför när apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med en smal terapeutisk bredd.

Blodtryckssänkande läkemedel och läkemedel som påverkar hjärtfunktionen

Apomorfin kan förstärka de blodtryckssänkande effekterna av dessa läkemedel, även då det ges tillsammans med domperidon (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att undvika administrering av apomorfin tillsammans med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.

Samtidig användning av apomorfin och ondansetron är kontraindicerat, eftersom det finns rapporter om kraftig hypotoni och förlust av medvetandet, då apomorfin administrerats tillsammans med ondansetron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Reproduktionsstudier hos djur visar inga teratogena effekter men doser givna 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.

Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om apomorfin utsöndras i bröstmjolk. Beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med Dacepton ska fortsätta/avbrytas ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med Daceptonbehandling för kvinnan.

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 som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker skall uppmanas att avstå från att köra bil eller ägna sig åt aktiviteter (t ex använda maskiner) där nedsatt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarliga skador eller dödsfall.

Detta gäller till dess att de återkommande sömnattackerna och somnolensen har upphört (se även 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 | <p>Mindre vanliga: Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med apomorfin.</p> <p>Sällsynta: Eosinofili har i sällsynta fall förekommit under behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat.</p> |
| Immunsystemet | <p>Sällsynta: På grund av att läkemedlet innehåller natriummetabisulfid, kan allergiska reaktioner (såsom anafylaxi och bronkospasm) förekomma.</p> |
| Psykiska störningar | <p>Mycket vanliga: Hallucinationer.</p> <p>Vanliga: Neuropsykiatriska störningar (såsom övergående, lindrig förvirring och synhallucinationer) har förekommit under behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat.</p> <p>Ingen känd frekvens: Störd impulskontroll: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom apomorfin (se avsnitt 4.4). Aggression, agitation.</p> |
| Centrala och perifera nervsystemet | <p>Vanliga: I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos apomorfinhydrokloridhemihydrat. Detta försvinner vanligen under de första veckorna. Apomorfin associeras med somnolens. Yrsel/omtöckning har också rapporterats.</p> <p>Mindre vanliga: Under ”on”-perioder kan apomorfin orsaka dyskinesi som i vissa fall kan vara svår, och som hos ett fåtal patienter kan leda till att behandlingen måste sättas ut. Apomorfin har associerats med plötsliga sömnattack, se avsnitt 4.4).</p> <p>Ingen känd frekvens: Synkope Huvudvärk</p> |
| Blodkärl | <p>Mindre vanliga: Postural hypotoni kan förekomma och är vanligen övergående (se avsnitt 4.4).</p> |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | <p>Vanliga: Gäspningar har rapporterats under apomorfinbehandling.</p> |

| | |
|--|--|
| | Mindre vanliga: Andningssvårigheter har rapporterats. |
| Magtarmkanalen | Vanliga: Illamående och kräkningar, särskilt i början av apomorfinbehandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts (se avsnitt 4.2). |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga: Lokala och allmänna hudutslag har rapporterats. |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga: De flesta patienter får 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 till

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:

Våldsamt emes kan behandlas med domperidon.

Andningsdepression kan behandlas med naloxon.

Hypotoni: lämpliga åtgärder ska vidtas, t ex höja fotändan på sängen.

Bradykardi kan behandlas med atropin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister, ATC-kod: N04B C07

Verkningsmekanism

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

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

Efter subkutan injektion av apomorfin kan farmakokinetiken 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. Apomorfin absorberas snabbt och fullständigt från subkutan vävnad, vilket korrelerar med den snabbt insättande kliniska effekten (4–12 minuter) och med att läkemedlets kortvariga kliniska effektduration (ca 1 timme) förklaras av dess snabba clearance. Apomorfin metaboliseras till minst 10 % via glukuronidering och sulfonering. Andra metabolismvägar har inte beskrivits.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av toxicitet vid upprepade subkutan dosering visar inga speciella risker för människor utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

Gentoxicitetsstudier *in vitro* har visat mutagena och klastogena effekter, troligen orsakade av produkter som bildats vid oxidation av apomorfin. Apomorfin visade dock ingen gentoxicitet i utförda *in vivo*-studier.

Apomorfinets effekt på reproduktionen har studerats hos råttor. Apomorfin var ej teratogent hos 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfid (E223)
Natriumklorid
Saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 30 månader

Efter att ha öppnat och fyllt läkemedelsprodukten i sprutor som är anslutna till infusionsset: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats under sju dagar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart, såvida öppningsmetod och fortsatt hantering inte har uteslutit risk för mikrobiell kontaminering. Om användning inte sker omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användning på användarens ansvar.

Endast för engångsbruk.

Eventuell oanvänd produkt ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara injektionsflaskor av glas typ I, med gummipropp av bromobutyl och snäpplock, innehållande 20 ml infusionsvätska i förpackningar med 1, 5 eller 30 injektionsflaskor.

Multipelförpackningar: 5 x 1 x 20 ml, 10 x 1 x 20 ml, 30 x 1 x 20 ml, 2 x 5 x 20 ml och 6 x 5 x 20 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte om lösningen har blivit grönfärgad.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara och färglösa till svagt gula lösningar utan partiklar, i oskadade behållare får användas.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kontinuerlig infusion och användningen av en minipump eller sprutpump

Läkaren avgör vilken minipump och/eller sprutpump som ska användas såväl som doseringsinställningarna enligt patientens speciella behov.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31216

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.7.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 21.1.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.05.2021