

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Britaject 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
*** Forkortet til Britaject i teksten**

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 5mg apomorfihydroklorid.
Hver 10 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 50 mg apomorfihydroklorid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Natriummetabisulfitt (E223), 0,5 mg pr. ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Oppløsningen er klar, praktisk talt fargeløs, luktfri og praktisk talt uten synlige partikler
pH 3,0-4,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Behandling av motoriske fluktuasjoner ("on-off"-fenomen) hos pasienter med Parkinsons sykdom som ikke blir tilstrekkelig kontrollert av orale anti-Parkinson legemidler

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Utvelgelse av pasienter som er egnet til injeksjoner med Britaject:
Pasienter som velges ut til behandling med Britaject skal kunne gjenkjenne hvordan "off"-symptomene debutterer. Vedkommende må være i stand til å injisere legemidlet selv eller ha tilgang til en ansvarlig omsorgsperson som kan injisere pasienten ved behov.

Pasienter som skal behandles med apomorfin må vanligvis begynne med domperidon minst to dager før behandlingsstart. Dosen domperidon skal titreres til den laveste effektive dosen og seponeres så fort som mulig. Før det tas en beslutning om å starte behandling med domperidon og apomorfin skal risikofaktorene for forlengelse av QT-intervallet vurderes nøye hos den enkelte pasienten slik at man er sikker på at fordelene er større enn risikoen (se pkt. 4.4).

Oppstart av apomorfinbehandling bør foregå i kontrollerte omgivelser i en spesialisert sykehusavdeling. Pasienten bør overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av Parkinsons sykdom (f.eks. nevrolog). Levodopabehandling av pasienten (med eller uten dopaminagonister), bør være optimalisert før igangsetting av behandling med Britaject.

Dosering

Kontinuerlig infusjon

Pasienter som har vist god respons i on-perioden under innledende behandling med apomorfin, men som har utilfredsstillende total kontroll ved bruk av intermittente injeksjoner eller som krever mange og hyppige injeksjoner (mer enn 10 pr. dag) kan igangsettes eller flyttes til kontinuierlig subkutan infusjon ved hjelp av en minipumpe og/eller sprøytedriver som følger:

Beslutningen om hvilken minipumpe og/eller sprøytedriver som skal brukes og nødvendig dosering vil bli avgjort av legen i overensstemmelse med pasientens særlige behov.

Bestemmelse av terskeldose

Terskeldosen for kontinuerlig infusjon bør besluttes som følgende: Kontinuerlig infusjon startes opp med en hastighet på 1 mg apomorfin (0,2 ml) pr. time og deretter økes daglig i overensstemmelse med individuell respons. Økninger i infusjonshastigheten bør ikke overstige 0,5 mg i intervaller på minst 4 timer. Infusjonsraten pr. time kan variere fra 1 mg til 4 mg (0,2 ml til 0,8 ml), tilsvarende 0,014-0,06 mg/kg/time. Infusjonene bør foretas i våken tilstand. Med mindre pasienten opplever alvorlige problemer om natten, tilrås ikke 24-timers infusjoner. Toleranseutvikling mot behandling synes ikke å forekomme så lenge man har en periode uten behandling i minst 4 timer pr. døgn. Det skal skiftes infusjonssted hver 12. time.

Det kan hende at pasientene må supplere sin kontinuerlige infusjon med intermittente bolusinfusjoner etter anvisning fra lege.

En dosereduksjon av andre dopaminagonister bør vurderes under kontinuerlig infusjon.

Etablering av behandling.

Doseforandringer kan foretas i overensstemmelse med pasientens respons.

Den optimale dosen av apomorfin varierer fra person til person, men når den først er etablert fortsetter den å være relativt konstant for hver enkelt pasient.

Forsiktighetsregler ved fortsatt behandling

Den daglige dosen av Britaject varierer mye fra person til person, typisk i området mellom 3-30 mg.

Det anbefales at den totale daglige dosen med apomorfin ikke overstiger 100 mg.

I kliniske studier har det vanligvis vært mulig å foreta dosereduksjon av levodopa. Denne effekten varierer dog betraktelig mellom ulike pasienter, og en eventuell dosereduksjon skal av den grunn håndteres med stor nøyaktighet av en erfaren lege.

Når behandlingen er etablert kan domperidonbehandlingen gradvis reduseres hos noen pasienter, men vellykket eliminasjon med fravær av oppkast eller hypotensjon sees bare hos noen få pasienter.

Pediatrisk populasjon

Britaject 5mg/ml infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er kontraindisert hos barn og unge under 18 år (se pkt. 4.3).

Eldre

Eldre pasienter er velrepresenterte i pasientpopulasjonen med Parkinsons sykdom og utgjør en stor andel av studiepopulasjonen i kliniske studier med Britaject. Håndteringen av eldre pasienter som behandles med Britaject er den samme som den for yngre voksne pasienter (<18 år). Det anbefales imidlertid ekstra forsiktighet under igangsetting av behandling av eldre pasienter på grunn av risikoen for postural hypotensjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et doseringskjema som tilsvarer anbefalingene for voksne og eldre (se over) kan følges for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Britaject PFS 5 mg/ml infusjonsvæske i forfylt sprøyte er en ferdigfortynnet forfylt sprøyte, ment til bruk uten fortynning som er kontinuerlig subkutan infusjon ved hjelp av en minipumpe og/eller sprøytedriver. Den er ikke ment brukt til intermittente injeksjoner.

Apomorfin skal ikke brukes via intravenøs vei

Skal ikke brukes hvis oppløsningen er blitt grønn. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Bare klar, fargeløs og partikkelfri oppløsning skal brukes

4.3. Kontraindikasjoner

Hos pasienter med respiratorisk depresjon, demens, psykotiske sykdommer eller nedsatt leverfunksjon.

Behandling med apomorfin skal ikke administreres til pasienter som har en ”on”-respons på levodopa som er preget av alvorlig dyskinesi eller dystoni.

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Britaject bør ikke gis til pasienter som har en overfølsomhet overfor apomorfin eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene i legemidlet.

Samtidig bruk av apomorfin og ondansetron er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Britaject er kontraindisert hos barn og unge under 18 år.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Apomorfin bør gis med forsiktighet til pasienter med renal, pulmonal eller kardiovaskulær sykdom og personer som er plaget av kvalme og oppkast.

Det anbefales ekstra varsomhet under igangsetting av behandling hos eldre og/eller svekkede pasienter.

Apomorfin kan gi hypotensjon, selv når det gis etter forbehandling med domperidon. Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter med eksisterende hjertesykdom eller hos pasienter som tar vasoaktive legemidler (f.eks antihypertensiva), særlig hos pasienter med eksisterende postural hypotensjon.

Siden apomorfin, særlig i høye doser, kan ha et potensiale for å forlenge QT, skal det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med ”torsades de pointes” arytmi.

Når apomorfin skal brukes i kombinasjon med domperidon skal risikofaktorene vurderes nøye hos den enkelte pasienten. Dette skal gjøres før behandlingsstart samt i løpet av behandlingen. Viktige risikofaktorer er blant annet alvorlige underliggende hjertelidelser som for eksempel kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt leverfunksjon eller betydelig forstyrrelse i elektrolyttbalansen. Også legemidler som muligens påvirker elektrolyttbalansen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet bør vurderes. Det anbefales å kontrollere eventuell effekt på QTc-intervall. Det bør tas et EKG:

- før behandling med domperidon
- i løpet av behandlingens oppstartfase
- deretter ved klinisk behov

Pasienten skal få beskjed om å melde fra om mulige hjertesymptomer, som palpitasjoner, synkope eller nesten-synkope. De skal også melde fra om kliniske endringer som kan føre til hypokalemi, som gastroenteritt eller oppstart av diuretisk behandling.

Risikofaktorene skal vurderes på nytt ved hver legetime.

Apomorfin er forbundet med lokal subkutan påvirkning. Dette kan enkelte ganger reduseres ved å bytte injeksjonssteder eller, dersom tilgjengelig, ved bruk av ultralyd for å unngå områder med knuter og indurasjon.

Det er rapportert tilfeller av anemi og trombocytopeni hos pasienter som behandles med apomorfin. Det bør tas regelmessige hematologiske prøver, som med levodopa, når det gis samtidig med apomorfin.

Det bør utvises forsiktighet når apomorfin kombineres med andre legemidler, særlig legemidler med smal terapeutisk bredde (se pkt. 4.5).

Nevropsykiatriske problemer finnes hos mange pasienter med Parkinsons sykdom. Det foreligger bevis for at nevropsykiatriske forstyrrelser kan forverres av apomorfin hos enkelte pasienter. Det skal utvises særlig forsiktighet når apomorfin brukes til disse pasientene.

Apomorfin er forbundet med søvnighet og episoder av plutselig innsoving, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Pasienter under behandling av apomorfin skal informeres om dette og oppfordres til å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller en episode av plutselig innsoving skal avstå fra bilkjøring eller betjening av maskiner. Derneft kan en dosereduksjon eller avslutning av behandling vurderes.

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør regelmessig sjekkes for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer ved impulskontrollforstyrrelser, som patologisk spillavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk og kjøpegalskap, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert apomorfin. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes ved utvikling av slike symptomer.

Dopamin-dysreguleringsyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av produktet hos noen pasienter som behandles med apomorfin. Pasienter og omsorgspersoner bør bli advart mot risikoen for å utvikle DDS før behandlingsstart.

Britaject 5 mg/ml infusjonsvæske i ferdigfylt sprøyte inneholder natriummetabisulfitt som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner og bronkospasme.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 10 ml og er så godt som "natriumfritt".

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasienter som utvelges til behandling med apomorfin behandles sannsynligvis også med andre legemidler samtidig for sin Parkinsons sykdom. I de innledende fasene av behandling med apomorfin bør pasienten overvåkes for uvanlige bivirkninger eller tegn på potensiering av effekt.

Nevroleptiske legemidler kan ha en antagonistisk effekt hvis de brukes sammen med apomorfin. Det foreligger også en potensiell interaksjon mellom klozapin og apomorfin, imidlertid kan klozapin også anvendes for å redusere symptomene på nevropsykiatriske komplikasjoner.

Dersom nevroleptiske legemidler må anvendes under behandlingen av pasienter med Parkinsons sykdom som også behandles med dopaminagonister, kan det, når apomorfin administreres av minipumpe og/eller sprøytepumpe, vurderes en gradvis reduksjon av apomorfindosen (symptomer som tyder på malignt nevroleptisk syndrom er sjeldent rapportert ved brå seponering av dopaminerg behandling).

Samtidig bruk av apomorfin og ondansetron kan føre til alvorlig hypotensjon og tap av bevissthet og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Slike effekter kan også forekomme med andre 5-HT₃-antagonister.

Mulige effekter av apomorfin på plasmakonsentrasjoner av andre legemidler er ikke studert. Derfor bør det utvises forsiktighet når apomorfin kombineres med andre legemidler, særlig legemidler med smal terapeutisk bredde.

Antihypertensive legemidler og legemidler som påvirker hjertet

Selv når det gis sammen med domperidon kan apomorfin potensielle de antihypertensive effektene av slike legemidler (se pkt. 4.4).

Det anbefales å unngå administrasjon av apomorfin sammen med andre legemidler som er kjent for å gi forlenget QT-intervall.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen erfaring med bruk av apomorfin hos gravide kvinner.

Reproduksjonsstudier på dyr indikerer ikke noen teratogene effekter, men toksiske doser gitt til drektige rotter kan føre til respirasjonsvikt hos den nyfødte. Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Se pkt. 5.3.

Britaject skal ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om apomorfin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med apomorfin skal avsluttes/avstås fra.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apomorfin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som behandles med apomorfin og som oppviser søvnighet og/eller plutselige søvnepisoder skal oppfordres om å avstå fra å kjøre bil eller utøve aktiviteter (f.eks. betjene maskiner) hvor svekket oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre inntil pasientene har kommet over episodene av søvnighet (se også pkt. 4.4).

4.8. Bivirkninger

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:

Det er rapportert anemi og trombocytopeni hos pasienter som behandles med apomorfin.

Sjeldne:

Eosinofili har forekommet under behandling med apomorfin.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:

På grunn av forekomsten av natriumbisulfitt kan allergiske reaksjoner (inkludert anafylaksi og bronkospasme) forekomme.

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige:

Hallusinasjoner

Vanlige:

Nevropsykiatriske forstyrrelser (inkludert mild forbigående forvirring og visuelle hallusinasjoner) har forekommet under behandling med apomorfin.

Ikke kjent:

Impulskontrollforstyrrelser: Patologisk spillavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk og kjøpegalskap, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert apomorfin (se pkt. 4.4).

Aggresjon, agitasjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:

Det kan forekomme forbigående sedasjon med hver dose av apomorfin ved oppstart av behandlingen, dette går vanligvis over i løpet av de første ukene.

Apomorfin er forbundet med søvnighet.

Svimmelhet/ørhet er også rapportert.

Mindre vanlige:

Apomorfin kan indusere dyskinesier under ”on”-perioder, og det kan være alvorlig i noen tilfeller. Hos noen få pasienter kan dette medføre seponering av behandlingen.

Apomorfin er forbundet med episoder av plutselig innsoving. Se også pkt. 4.4.

Ikke kjent:

Synkope

Hodepine

Karsykdommer

Mindre vanlige:

Postural hypotensjon sees sjelden og er vanligvis forbigående (se pkt. 4.4).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige:

Det er rapportert gjesping under behandling med apomorfin.

Mindre vanlige:

Det er rapportert pustevansker.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige:

Kvalme og oppkast, særlig ved begynnelsen av behandlingen med apomorfin. Årsaken er vanligvis unnlatelse av behandling med domperidon (se pkt. 4.2).

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige:

Både lokalt og mer generelt utslett er rapportert.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige:

De fleste pasientene opplever reaksjoner på injeksjonsstedet, særlig ved kontinuerlig bruk. Disse kan omfatte subkutane noder, indurasjon, erytem, ømhet og pannikulitt. Forskjellige andre lokale reaksjoner (irritasjon, kløe, blåmerker og smerter) kan også forekomme.

Mindre vanlige:

Det er rapportert nekrose og ulcerasjoner på injeksjonsstedet.

Ikke kjent:

Perifert ødem er rapportert.

Undersøkelser

Mindre vanlige:

Positive resultater på Coombs prøve er rapportert hos enkelte pasienter som får apomorfin og levodopa.

Melding av mistenkte bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Det eksisterer lite klinisk erfaring med overdosering av apomorfin ved subkutan infusjon. Symptomer på overdosering som kan behandles empirisk som foreslått nedenfor:

- Utstrakt oppkast kan behandles med domperidon.
- Respirasjonsdepresjon kan behandles med nalokson.
- Hypotensjon: Hensiktsmessige tiltak, som f.eks. heving av fotenden på sengen, bør iverksettes.
- Bradykardi kan behandles med atropin.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Dopaminagonister, ATC-kode: N04B C07

Apomorfin er et direkte stimulantia av dopaminreseptorer og siden det har agonistegenskaper på både D1- og D2-reseptorene deler det ikke veier for transport eller metabolisme med levodopa.

Selv om administrasjon av apomorfin undertrykker avfyringshastigheten av nigro-striatale celler og at det ved lave doser er det funnet at det produserer en reduksjon av lokomotorisk aktivitet (antatt å representere pre-synaptisk hemming av endogen dopaminfrigjøring) hos friske forsøksdyr, blir virkningen på motorisk svekkelse ved Parkinsons sykdom sannsynligvis mediert ved post-synaptiske reseptorsteder. Denne bifasiske effekten sees også hos mennesker.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon og eliminasjon

Etter subkutan injeksjon av apomorfin kan dets videre forløp beskrives ved en to-kompartiment-modell med en halveringstid på distribusjon på 5 ($\pm 1,1$) minutter og en halveringstid på eliminasjon på 33 ($\pm 3,9$) minutter. Klinisk respons korrelerer godt med nivåer av apomorfin i cerebrospinalvæsken, distribusjonen av aktiv substans beskrives best ved en to-kompartiment-modell.

Absorpsjon

Apomorfin absorberes hurtig og fullstendig fra subkutan vev, og dette korrelerer med den hurtig innsettende kliniske effekten (4-12 minutter). Den korte varigheten av klinisk virkning av aktiv substans (omtrent 1 time) forklares ved dets hurtige clearance. Apomorfin metaboliseres ved glukuroniderin og sulfonering av minst 10 % av den totale dosen, andre veier er ikke beskrevet.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt subkutan dosering viser ingen spesiell fare for mennesker, sett bort fra informasjonen som er gitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

In vitro-genotoksisitetsstudier viste mutagene og klastogene effekter, høyst sannsynlig på grunn av produktene som dannes ved oksidering av apomorfin. Apomorfin var imidlertid ikke genotoksisk i utførte *in vivo*-studier.

Effektene av apomorfin på reproduksjon er undersøkt hos rotte. Apomorfin var ikke teratogent i disse artene, men det ble notert at dosert som er toksiske for mordyret kan forårsake tap av moderlig omsorg og respirasjonssvikt hos den nyfødte.

Det er ikke utført noen karsinogenisitetsstudier.

Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Apomorfin HCL er et veletablert virkestoff, og Britaject-legemidlene har vært på markedet i 10 år. Det er vår konklusjon at det ikke er nødvendig med en evaluering av miljørisiko for dette virkestoffet.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriummetabisulfitt (E223)
Saltsyre, konsentrert (for justering av pH)
Vann til infusjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3. Holdbarhet

2 år

Når den er åpnet skal den ferdigfylte sprøyten brukes umiddelbart.

Bare til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kastes.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ferdigfylt sprøyte i ytterpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaring av legemidlet etter at det er åpnet, se pkt. 6.3.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 10 ml infusjonsvæske, oppløsning. Den ferdigfylte sprøyten er i klart glass (type I), med en klorobutyl gummipropp og -tupp.
Pakningene inneholder 5 ferdigfylte sprøyter på et pappbrett i en ytterkartong av papp.

Flerpakninger med 25 og 50 ferdigfylte sprøyter er tilgjengelig i noen områder:

Flerpakningen med 25 ferdigfylte sprøyter består av 5 pakninger som hver inneholder 5 ferdigfylte sprøyter.

Flerpakningen med 50 ferdigfylte sprøyter består av 10 pakninger som hver inneholder 5 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Britaject 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er bare til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Skal ikke brukes hvis oppløsningen er blitt grønn. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Bare klar, fargeløs og partikkelfri oppløsning skal anvendes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-8045

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2011-11-29 / 2016-06-08

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2024