

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apomorfin PharmSwed 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 5 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat.

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 100 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt: Natriummetabisulfitt 1 mg/ml.

Inneholder natrium, 3,3 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar og nesten fargeløs oppløsning

pH 2,6 – 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 med orale antiparkinsonmidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Apomorfin PharmSwed er egnet hos følgende pasienter

Pasienter som velges ut til behandling med Apomorfin PharmSwed skal være i stand til å gjenkjenne de første "off"-symptomene og til å stikke inn nålen s.c. selv eller ha en ansvarlig omsorgsperson som kan stikke inn nålen s.c. 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 fordelen er større enn risikoen (se pkt. 4.4).

Oppstart av apomorfinbehandling bør foregå i kontrollerte omgivelser i en spesialisert sykehusavdeling. Behandlingen bør ledes 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 behandlingstart med Apomorfin PharmSwed.

Etablering av behandling

Doseendringer kan foretas basert på pasientens respons.

Den optimale dosen av apomorfinhydroklorid varierer fra person til person, men når den først er fastslått forblir den relativt konstant for den enkelte pasient.

Forsiktighetsregler ved fortsatt behandling

Døgndosen av Apomorfin PharmSwed varierer mye fra person til person, vanligvis i området 3-30 mg.

Total døgndose av apomorfinhydroklorid bør ikke overstige 100 mg.

I kliniske studier har det vanligvis vært mulig å foreta en liten reduksjon av levodopadosen. Dette varierer imidlertid betydelig fra pasient til pasient og skal håndteres forsiktig av en erfaren lege.

Når behandlingen er etablert kan domperidonbehandlingen gradvis reduseres hos noen pasienter, men kun hos noen få pasienter kan domperidon seponeres helt uten påfølgende oppkast eller hypotensjon.

Pediatrisk populasjon

Apomorfin PharmSwed 5mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er kontraindisert hos barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.3).

Eldre

Eldre pasienter er godt representerte i pasientpopulasjonen med Parkinsons sykdom og utgjør en stor andel av studiepopulasjonen i kliniske studier med apomorfinhydroklorid. Behandlingen med apomorfinhydroklorid har vært lik hos eldre og yngre pasienter. Det anbefales imidlertid ekstra forsiktighet ved oppstart av behandling hos eldre pasienter på grunn av risikoen for postural hypotensjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et doseringsskjema tilsvarende det som anbefales for voksne og eldre kan følges hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Apomorfin PharmSwed 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er tiltenkt bruk uten fortykning, som en kontinuerlig subkutan infusjon ved hjelp av minipumpe og/eller sprøytepumpe (infusjonspumpe).

Apomorfin skal ikke administreres intravenøst.

Bruk ikke oppløsningen dersom den er blitt grønn. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes. Se pkt. 6.6.

Kontinuerlig infusjon

Pasienter som har vist god respons i "on"-periodene ved første apomorfininjeksjon, men som har utilfredsstillende totalkontroll ved bruk av intermitterende injeksjoner, eller som trenger mange og hyppige injeksjoner (mer enn 10 pr. dag), kan starte med eller overføres til kontinuerlig subkutan infusjon ved hjelp av minipumpe og/eller sprøytepumpe som følger:

Legen velger hvilken minipumpe og/eller sprøytepumpe som skal brukes og nødvendige doseringsinnstillinger, basert på pasientens spesielle behov.

Terskeldosen for kontinuerlig infusjon fastslås som følger:

Kontinuerlig infusjon startes med en hastighet på 1 mg apomorfin (0,2 ml) pr. time. Dosen kan deretter økes basert på pasientens daglige respons. Økning i infusjonshastigheten bør ikke overstige 0,5 mg med minst 4 timers mellomrom. Infusjonshastigheten kan variere fra 1 mg til 4 mg (0,2 ml til 0,8 ml) pr. time, tilsvarende 0,014 - 0,06 mg/kg/time. Infusjonene bør foretas i våken tilstand. Med mindre pasienten får alvorlige problemer om natten, anbefales ikke 24-timersinfusjoner. Toleranse mot behandlingen synes ikke å forekomme så lenge man har en periode uten behandling på minst 4 timer om natten. Det bør skiftes infusjonssted hver 12. time.

Det er mulig at kontinuerlig infusjon må suppleres med intermitterende bolusdoser etter anvisning fra lege.

En dosereduksjon av andre dopaminagonister kan vurderes ved kontinuerlig infusjonsbehandling.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Respirasjonshemming, demens, psykotiske sykdommer eller nedsatt leverfunksjon.

Behandling med apomorfinhydroklorid skal ikke gis til pasienter som responderer på levodopa med alvorlig dyskinesi eller dystoni.

Samtidig bruk med ondansetron (se pkt. 4.5).

Apomorfin PharmSwed skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Apomorfinhydroklorid bør gis med forsiktighet til pasienter med nyre-, lunge- eller kardiovaskulær sykdom og personer utsatt for kvalme og oppkast.

Ekstra forsiktighet anbefales ved oppstart av behandling hos eldre og/eller svekkede pasienter.

Da apomorfin kan gi hypotensjon, selv når det gis sammen med domperidon, bør det utvises forsiktighet hos pasienter med hjertesykdom og hos pasienter som tar vasoaktive legemidler som antihypertensiva, og spesielt hos pasienter med underliggende postural hypotensjon.

Da apomorfin, spesielt i høye dose, kan medføre QT-forlengelse, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med risiko for 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 lokale subkutane reaksjoner. Disse kan av og til reduseres ved å bytte injeksjonssted eller ved bruk av ultralyd (hvis tilgjengelig) på områder med knuter og indurasjon.

Hemolytisk anemi og trombocytopeni er rapportert hos pasienter behandlet med apomorfin. Hematologiprøver bør tas regelmessig som med levodopa når det gis samtidig med apomorfin.

Forsiktighet anbefales ved kombinasjon av apomorfin og andre legemidler, spesielt de med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.5).

Nevropsykiatriske problemer foreligger hos mange pasienter med langtkommen Parkinsons sykdom. Det er holdpunkter for at nevropsykiatriske forstyrrelser hos enkelte pasienter kan forverres av apomorfin. Spesiell forsiktighet bør utvises når apomorfin brukes hos disse pasientene.

Apomorfin har vært forbundet med søvnighet, og andre dopaminagonister kan være forbundet med plutselige søvnepisoder, spesielt hos pasienter med Parkinsons sykdom. Pasienter må informeres om dette og rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner under behandling med apomorfin. Pasienter som har erfart søvnighet må avstå fra å kjøre eller bruke maskiner. En dosereduksjon eller seponering av behandlingen kan også vurderes.

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør regelmessig kontrolleres for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøre oppmerksomme på at atferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spille avhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister slik som Apomorfin PharmSwed. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes dersom pasienten utvikler slike symptomer.

Dopamin-dysreguleringssyndrom (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.

Apomorfin PharmSwed 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder natriummetabisulfitt som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og sammentrekninger av luftveiene.

Dette legemidlet inneholder 3,3 mg natrium per ml oppløsning. Dette tilsvarer 0,17 % av WHO's maksimale anbefalte inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasienter som velges ut til behandling med apomorfinhydroklorid behandles sannsynligvis samtidig med andre legemidler mot Parkinsons sykdom. I den innledende fasen av behandling med apomorfinhydroklorid bør pasienten overvåkes for uvanlige bivirkninger og tegn på effektforsterkning.

Nevroleptika kan ha en antagonistisk effekt ved bruk sammen med apomorfin. Det er en mulig interaksjon mellom klorzapin og apomorfin, men klorzapin kan også brukes til å redusere symptomer på nevropsykiatriske komplikasjoner.

Dersom nevroleptika må brukes hos pasienter med Parkinsons sykdom som behandles med dopaminagonister, kan en gradvis reduksjon av apomorfindosen vurderes ved administrering via minipumpe og/eller sprøytepumpe (symptomer på malignt nevroleptikasyndrom er rapportert i sjeldne tilfeller ved brå seponering av dopaminerg behandling).

Mulige effekter av apomorfin på plasmakonsentrasjoner av andre legemidler er ikke undersøkt. Derfor bør det utvises forsiktighet når apomorfin kombineres med andre legemidler, særlig legemidler med smalt terapeutisk vindu.

Antihypertensiva og legemidler som påvirker hjertet

Selv når det gis sammen med domperidon kan apomorfin forsterke slike legemidlers antihypertensive effekter (se pkt. 4.4).

Det anbefales å unngå administrasjon av apomorfin sammen med andre legemidler som forlenger QT-intervallet.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Reproduksjonsstudier hos dyr indikerer ingen teratogene effekter, men hos rotter kan doser som er toksiske for moren medføre pustestans hos nyfødte. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Apomorfin PharmSwed skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

Pasienter som behandles med apomorfin og opplever søvnighet og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om at de må avstå fra å kjøre eller delta i aktiviteter (f.eks. bruke maskiner) hvor redusert årvåkenhet kan sette dem eller andre i fare for alvorlige skader eller dødsfall, til slike tilbakevendende episoder og søvnighet har opphørt (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer <i>Mindre vanlige</i>	Hemolytisk anemi, trombocytopeni
<i>Sjeldne</i>	Eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet <i>Sjeldne</i>	Allergiske reaksjoner på grunn av forekomsten av natriummetabisulfitt (inkludert anafylaksi og sammentrekninger av luftveiene)
Psykiatriske lidelser <i>Svært vanlig</i> <i>Vanlige</i> <i>Ikke kjent</i>	Hallusinasjoner Nevropsykiatriske forstyrrelser (inkludert forbigående lett forvirring og synshallusinasjoner) Impulskontrollforstyrrelser: patologisk spilleavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister slik som Apomorfin PharmSwed (se pkt. 4.4) Aggresjon, agitasjon
Nevrologiske sykdommer <i>Vanlige</i>	Det kan forekomme forbigående sedasjon ved hver dose av apomorfinhydroklorid ved oppstart av behandlingen. Dette går vanligvis over i løpet av de første ukene.

<i>Mindre vanlige</i>	Søvnhighet. Svimmelhet/ørhet
Ikke kjent	Apomorfin kan indusere dyskinesier under ”on”-perioder, som kan være alvorlig i noen tilfeller. Hos noen få pasienter kan dette medføre seponering av behandlingen.
Karsykdommer <i>Mindre vanlige</i>	Synkope, hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum <i>Vanlige</i>	Postural hypotensjon (se pkt. 4.4).
<i>Mindre vanlige</i>	Gjesping
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige</i>	Pustevansker
	Kvalme og oppkast, særlig i begynnelsen av behandlingen med apomorfin, vanligvis som følge av at domperidon ikke brukes (se pkt. 4.2).
Hud- og underhudssykdommer <i>Mindre vanlige</i>	Lokalt og generalisert utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Svært vanlige</i>	De fleste pasientene får reaksjoner på injeksjonsstedet, særlig ved kontinuerlig bruk. Disse kan omfatte subkutane knuter, indurasjon, erytem, ømhet og pannikulitt. Forskjellige andre lokale reaksjoner (irritasjon, kløe, blåmerker og smerter) kan også forekomme.
<i>Mindre vanlige</i>	Nekrose og sår på injeksjonsstedet
<i>Ikke kjent</i>	Perifert ødem
Undersøkelser <i>Mindre vanlige</i>	Positive resultater på Coombs prøve hos 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger liten klinisk erfaring med overdosering med apomorfin ved subkutan administrering. Symptomer på overdosering kan behandles empirisk som foreslått nedenfor:

Kraftig emese kan behandles med domperidon.

Respirasjonshemming kan behandles med nalokson.

Hypotensjon: Hensiktsmessige tiltak bør iverksettes, som f.eks. heving av sengens fotende.

Bradykardi kan behandles med atropin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Dopaminagonister, ATC-kode: N04B C07

Apomorfin er en direkte stimulant av dopaminreseptorer. Selv om det har både D1- og D2-reseptoragonistegenskaper, deler det ikke transport- eller metabolismeveier med levodopa.

I intakte forsøksdyr undertrykker administrering av apomorfin utløsningshastigheten i nigrostriatale celler, og i lav dose er det funnet å medføre en reduksjon i lokomotoraktivitet (antatt å representere presynaptisk hemming av endogen dopaminfrisetting), men dets effekt på motorisk invaliditet ved Parkinsons sykdom medieres sannsynligvis ved postsynaptiske reseptorseter. Denne bifasiske effekten ses også hos mennesker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter subkutan injeksjon av apomorfin kan forløpet beskrives ved en tokompartimentmodell, med en distribusjonshalveringstid på 5 ($\pm 1,1$) minutter og en eliminasjonshalveringstid på 33 ($\pm 3,9$) minutter. Klinisk respons korrelerer godt med apomorfinnivået i cerebrospinalvæske. Apomorfin absorberes raskt og fullstendig fra subkutan vev, noe som korrelerer med den raskt innsettende kliniske effekten (4-12 minutter). Apomorfins korte kliniske virketid (ca. 1 time) forklares ved rask clearance. Minst ti prosent av apomorfins metabolisme skjer ved glukuronidering og sulfonering, og andre metabolismeveier er ikke beskrevet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av subkutan toksisitet ved gjentatt dosering indikerer ingen spesiell fare for mennesker, utover informasjonen som er tatt med i andre deler av preparatomtalen.

In vitro gentoksisitetsstudier har vist mutagene og klastogene effekter, sannsynligvis forårsaket av oksidasjonsprodukter av apomorfin. Apomorfin var imidlertid ikke gentoksisk i in vivo-studier.

Apomorfins effekt på reproduksjon er undersøkt hos rotter. Apomorfin var ikke teratogent hos denne arten, men det ble registrert at doser som er toksiske for moren kan medføre tap av maternal omsorg og pustestans hos nyfødte.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriummetabisulfitt (E223)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning og fylling av legemidlet i sprøyter: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 96 timer (4 dager) ved 30-35 °C, ved lagring beskyttet mot lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metodene brukt til åpning og videre behandling utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon, bør produktet brukes omgående, Hvis ikke produktet brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å påse at lagringstid og -forhold blir overholdt.

Kun til engangsbruk.
Kast alt ubrukt innhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i ytteresken for å beskytte mot lys.
Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I-glass) med brombutyl gummipropp og aluminiumsforsegling, inneholder 20 ml.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass, 5 hetteglass eller 30 (6x5)hetteglass (flerpackning).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Skal ikke brukes dersom oppløsningen er blitt grønn. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk.
Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes. Se pkt. 4.2.

Etter bruk skal hetteglass og sprøyter og ubrukt innhold kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderys
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9111

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.10.2012
Dato for siste fornyelse: 16.07.2015

10. OPPDATERINGSDATO

06.10.2023