

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

APO-go Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5 mg apomorfinhydroklorid.

Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 50 mg apomorfinhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natriummetabisulfit (E223) 0,5 mg per ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

pH 3,0–4,0

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

Patienter lämpliga för APO-go:

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

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. Behandlingen skall skötas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t.ex. neurolog). Innan behandling med APO-go inleds skall patientens levodopabehandling med eller utan dopaminagonister optimeras.

Dosering

Kontinuerlig infusion

Patienter som visat god "on" period respons under den inledande fasen av apomorfin behandlingen men där den totala kontrollen förblir otillfredsställande med intermittent injektionsbehandling, eller

patienter som behöver många och frekventa injektioner (fler än 10 per dag) kan inleda eller övergå till kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprut pump enligt nedan:

Val av minipump och/eller sprut-pump samt doseringsinställning beslutas av läkaren i enlighet med patientens individuella behov.

Bestämning av tröskeldos

Inställning av tröskeldos för kontinuerlig infusion bestäms enligt följande:

Kontinuerlig infusion påbörjas med en hastighet av 1 mg apomorfinhydroklorid (0,2 ml) per timme. Därefter kan dosen ökas utifrån patientens respons under den enskilda dagen. Ökning av infusionshastigheten bör ej överskrida 0,5 mg i intervaller om minst 4 timmar. Infusionshastighet per timme kan variera mellan 1 mg och 4 mg (0,2 ml och 0,8 ml), motsvarande 0,014–0,06 mg/kg/timme. Infusioner ska endast ges under de timmar då patienten är vaken. 24-timmarsinfusion rekommenderas inte, om inte patienten har allvarliga problem under natten. Toleransutveckling verkar inte förekomma så länge en behandlingsfri nattperiod på minst 4 timmar föreligger. Infusionsstället bör bytas var 12:e timme.

Vid behov och enligt läkarens föreskrift kan den kontinuerliga infusionen behöva kompletteras med intermittenta bolusdoser.

En dosreduktion av andra dopaminagonister kan övervägas under behandling med kontinuerlig infusion.

Inställning av behandlingen

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 APO-go varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger vanligtvis i intervallet 3-30 mg.

Den totala dygnsdosen apomorfinhydroklorid bör inte överstiga 100 mg.

I kliniska studier har man vanligen kunnat minska levodopadosen 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. Endast hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotension som följd.

Pediatrisk population

APO-go Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska, lösning i förfylld spruta, 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 studerats i kliniska prövningar med APO-go. Behandlingen med APO-go har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock vid initiering av behandling hos äldre patienter beroende på risken för postural hypotension.

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

APO-go Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska, lösning i förfylld spruta, är en färdigspädd förfylld spruta avsedd för användning utan spädning för kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprutpump. Den är inte avsedd att användas för intermittent injektion.

Apomorfin skall inte administreras intravenöst.

Använd inte om lösningen blivit grönfärgad. Lösningen skall kontrolleras visuellt innan användning. Endast klara, färglösa lösningar utan partiklar får användas.

4.3 Kontraindikationer

Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens.

Behandling med apomorfinhydroklorid skall inte ges till patienter som utvecklar svår dyskinesi eller dystoni som svar på levodopabehandling.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. APO-go skall inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfin eller något annat hjälpämne i läkemedlet.

Samtidig användning med ondansetron (se avsnitt 4.5).

APO-go 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 hypotension, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet iakttas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t.ex. blodtryckssänkande medel, och särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotension.

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 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-intervall 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.

Risikfaktorerna 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) på områden med knutor och förhårdnader.

Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlas med apomorfin. Regelbundna hematologiska kontroller ska genomföras på samma sätt som med levodopa, vid samtidig administrering med apomorfin.

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

Många patienter med avancerad Parkinsons sjukdom har även neuropsykiatriska symptom. Det finns belägg för att apomorfin hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iaktas när dessa patienter behandlas med apomorfin.

Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnnattacker och andra dopaminagonister associeras med plötsligt insättande sömnnattacker, 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 eller plötsliga sömnnattacker måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behöva 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. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Dopaminerg 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.

APO-go Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska, lösning i förfylld spruta innehåller natriummetabisulfid som i sällsynta fall kan ge allvarliga allergiska reaktioner och bronkospasm.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml, dvs. är näst intill "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 sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt.

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

Om neuroleptika skall användas hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med dopaminagonister, bör en gradvis reduktion av apomorfidos övervägas vid administrering med minipump och/eller sprutpump (symtom som tyder på malingt neuroleptikasyndrom har rapporterats i sällsynta fall vid abrupt utsättning av dopaminbehandling).

Samtidig användning av apomorfin och ondansetron kan leda till svår hypotoni och medvetslöshet och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Sådana effekter kan också uppträda med andra 5-HT₃-antagonister.

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 och hjärtaktiva läkemedel

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

APO-go Pen ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med apomorfin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. vid hantering av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död till dess att attackerna eller 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

Mindre vanliga:

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

Sällsynta:

Eosinofili har i sällsynta fall uppträtt under behandling med apomorfinhydroklorid.

Immunsystemet

Sällsynta:

På grund av innehållet av natriummetabisulfid 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 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 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 dock 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 fall leda till att behandlingen måste utsättas.

Apomorfin associeras 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, bröstkorg 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 levodopa och 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin vid subkutan administrering är begränsad. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt enligt nedanstående förslag:

- våldsamt kräkning kan behandlas med domperidon.
- andningsdepression kan behandlas med naloxon.
- hypotension: 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 den har såväl D1- som D2-receptorstimulerande egenskaper, har den inte samma transportvägar eller metaboliska vägar som levodopa.

Även om apomorfin hos intakta försöksdjur hämmar transmittorfrisättningen hos nigrostriatala celler och i låga doser framkallar en minskad rörelseaktivitet (troligen pga presynaptisk hämning av endogen dopaminfrisättning) antas dess effekter på parkinsonframkallad motorisk funktionsnedsättning medieras via postsynaptiska receptorställen. Denna tvåfaseffekt observeras också hos människa.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Distribution och eliminering

Efter subkutan injektion kan apomorfinets farmakokinetik beskrivas med en 2-kompartimentmodell där distributionshalveringstiden är 5 ($\pm 1,1$) minuter och eliminationshalveringstiden är 33 ($\pm 3,9$) minuter. Kliniska respons korrelerar väl med nivåerna av apomorfin i cerebrospinalvätskan.

Absorption

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad subkutan behandling har inte visat 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 ungen.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit (E223)
Saltsyra, koncentrerad (för justering av pH-värdet)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får apomorfin inte blandas med någon annan produkt.

6.3 Hållbarhet

2 år
Förfylld spruta skall användas omedelbart efter öppnandet.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
För förvaring av läkemedlet efter öppnandet, se avsnitt 6.3.
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (typ 1-glas) med gummipropp (klorobutyl) och snäpplock.
1 förpackning innehåller 5 förfyllda sprutor om 10 ml, förpackade i en pappask med papptråg.

Multipelförpackningar med 25 och 50 förfyllda sprutor finns att få i vissa länder.

- Multipelförpackningar med 25 förfyllda injektionssprutor innehåller 5 förpackningar med 5 injektionssprutor i varje förpackning.
- Multipelförpackningar med 50 förfyllda injektionssprutor innehåller 10 förpackningar med 5 injektionssprutor i varje förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

APO-go Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska, lösning i förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.
Överbliven lösning kasseras.

Får ej användas om lösningen blivit grönfärgad. Lösningen skall kontrolleras visuellt innan användning. Endast klara, färglösa lösningar utan partiklar får användas.

Efter användning, skall adaptrar och sprutor kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25942

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-09-19/2009-09-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-11