

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

APO-go 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg apomorfinhydroklorid

2 ml innehåller 20 mg apomorfinhydroklorid

5 ml innehåller 50 mg apomorfinhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt:

natriummetabisulfit (E223) 1 mg per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

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

pH 3,0 - 4,0

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Selektion av patienter lämpliga för APO-go-injektioner:

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

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

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

Dosering

Kontinuerlig infusion

Patienter som har visat god respons vid "on"-perioder under det initiala stadiet, men vars totala kontroll förblir otillfredsställande vid behandling med intermittenta injektioner eller som behöver många och regelbundna injektioner (mer än 10 per dag), kan startas på eller överföras till kontinuerlig subkutan infusion med pump och/eller sprutpump för subkutan infusion (se avsnitt 6.6) enligt följande:

Kontinuerlig infusion påbörjas med 1 mg apomorfihydroklorid (0,1 ml) per timme och ökas sedan 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 (0,1 ml och 0,4 ml), vilket motsvarar 0,015 - 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 infusionen under minst 4 timmar nattetid. I vilket fall som helst bör infusionsstället ändras var 12:e timme.

Patienter kan behöva komplettera sin kontinuerliga infusion med intermittent bolusboost efter behov enligt läkarens ordination.

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

Inställning av tröskeldosen

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

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

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

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

Inställning av behandlingen

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

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

Försiktighet under pågående behandling

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

Det rekommenderas att den totala dygnsdosen apomorfinhydroklorid bör inte överstiga 100 mg och man bör inte ge mer än 10 mg per bolusinjektion.

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

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

Pediatrisk population

APO-go 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.3).

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

APO-go 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning är avsett för intermittenta subkutana bolusinjektioner. APO-go 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning kan också administreras som en kontinuerlig subkutan infusion med pump och/eller sprutpump för subkutan infusion (se avsnitt 6.6).

Apomorfin får inte administreras intravenöst.

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

4.3 Kontraindikationer

Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens.

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

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

Samtidig användning med ondansetron (se avsnitt 4.5).

APO-go är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

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

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

Eftersom apomorfin kan framkalla hypotoni, även med domperidon-förbehandling, måste försiktighet iakttas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t ex blodtryckssänkande medel, särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotoni.

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

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 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 för patienter som behandlas med apomorfin. Hematologiska prover skall regelbundet kontrolleras på samma sätt som vid levodopabehandling 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 symptom. Det finns belegg för att apomorfin hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iakttas när dessa patienter behandlas med apomorfin.

Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker, och andra dopaminagonister kan associeras med 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 behandling med apomorfin. Patienter som har drabbats av somnolens eller plötsliga sömnattacker måste avstå från att köra bil eller använda maskiner. Dessutom kan en sänkning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas.

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom APO-go. 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 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller natriummetabisulfit, vilket i sällsynta fall kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner och bronkospasm.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter som ordinerats 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. Potentiellt kan en interaktion förekomma mellan klozapin och apomorfin. Klozapin kan emellertid också användas för att reducera symtomen på neuropsykiatriska komplikationer.

Om neuroleptika måste användas hos patienter med Parkinsons sjukdom som också behandlas med dopaminagonister, kan en gradvis minskning av apomorfin-dosen övervägas. Detta gäller vid administrering med pump och/eller sprutpump för subkutan infusion. (Symtom som antyder malignt neuroleptikasyndrom har i sällsynta fall rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling).

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.

Blodtrycksänkande och hjärtaktiva läkemedel

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

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med apomorfin och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnperioder 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 somnolensen har upphört (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:

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

Sällsynta:

Eosinofili har i sällsynta fall uppträtt under behandling med apomorfihydroklorid.

Immunsystemet

Sällsynta:

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

Psykiska störningar

Mycket vanlig:

Hallucinationer

Vanliga:

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

Ingen känd frekvens:

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonistersåsom APO-go. (Se avsnitt 4.4).

Aggression, agitation

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:

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

Apomorfin associeras med somnolens.

Yrsel/omtöckning har också rapporterats.

Mindre vanliga:

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

Apomorfin associeras 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 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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dopaminagonister, ATC-kod: N04B C07

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 transmittorfrisättningen hos nigrostriatala celler och låga doser framkallar en minskad rörelseaktivitet antas dessa effekter representera presynaptisk hämning av den endogena dopaminfrisättningen. Apomorfinets effekter på parkinsonframkallad motorisk funktionsnedsättning medieras troligen vid postsynaptiska receptorställen. Denna tvåfaseffekt observeras också hos människa.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Distribution och eliminering

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

Absorption

Apomorfin absorberas snabbt och fullständigt från subkutan vävnad, vilket överensstämmer med den snabbt insättande kliniska effekten (4-12 minuter). 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 upprepad subkutan dosering visade inga speciella risker för människa utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

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

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

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit (E223)
Saltsyra, koncentrerad (för pH justering)
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Använd omedelbart efter öppnandet. Kassera oanvänt innehåll.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glasampuller innehållande 2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förpackningar om 5 ampuller.

Typ I glasampuller innehållande 5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förpackningar om 5 ampuller.

Varje ampull är delvis skårad med en färgad prick placerad direkt ovanför det korta skärmärket. Skärmärket är brytpunkten på ampullen.

Multiförpackningar innehållande 25 och 50 ampuller är tillgängliga på vissa marknader.

- Multiförpackningar med 25 ampuller innehållande 5 förpackningar med 5 ampuller i varje förpackning.
- Multiförpackningar med 50 ampuller innehållande 10 förpackningar med 5 ampuller i varje förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Får ej användas om injektionslösningen blivit grönfärgad.

Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Endast klar och färglös lösning skall användas.

Endast för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning skall kasseras.

Kontinuerlig infusion och användning av en pump och/eller sprutpump.

Valet av vilken pump och/eller sprutpump för subkutan infusion som skall användas och inställning av dos fastställs av läkaren i enlighet med patientens särskilda behov.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18333

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2002-12-17/2010-01-25

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-29