

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apomorfin PharmSwed 5 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat.

En injektionsflaska med 20 ml innehåller 100 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Natriummetabisulfit 1 mg per ml

Innehåller natrium 3,3 mg per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och praktiskt taget färglös lösning

pH 2,6 – 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

Dosering

Patienter lämpliga för Apomorfin PharmSwed:

Patienter som ska behandlas med Apomorfin PharmSwed skall kunna känna igen de initiala symptomen på en "off"-period och bör själva kunna injicera läkemedlet subkutant eller ha en ansvarig vårdare som kan ge subkutana injektioner 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 ska inledas under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik.

Behandlingen ska skötas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t ex neurolog). Innan behandling med Apomorfin PharmSwed inleds ska patientens levodopabehandling med eller utan dopaminagonister optimeras.

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 Apomorfin PharmSwed 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

Apomorfin PharmSwed 5 mg/ml 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 studerats i kliniska prövningar med apomorfinhydroklorid. Behandlingen med apomorfinhydroklorid 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

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

Administreringsätt

Apomorfin PharmSwed 5 mg/ml infusionsvätska, lösning, är avsedd för användning utan spädning för kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprutpump (infusionspump).

Apomorfin ska inte administreras intravenöst.

Får ej användas om lösningen blivit grönfärgad. Lösningen ska kontrolleras visuellt innan användning. Endast klara lösningar utan partiklar får användas. Se avsnitt 6.6.

Kontinuerlig infusion

Patienter som uppvisat god effekt på "on-fasen" under en inledande apomorfininjektion, 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 sprutpump enligt nedan:

Val av vilken minipump och/eller sprutpump samt doseringsinställning som ska användas beslutas av läkaren i enlighet med patientens individuella behov.

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.

4.3 Kontraindikationer

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

Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens.

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

Samtidig användning med ondansetron (se avsnitt 4.5).

Apomorfin PharmSwed ska 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, ska 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 att använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) på områden

med knutor och förhådnader.

Hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter som behandlas med levodopa och 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 symtom. Det finns belägg 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 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 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 såsom Apomorfin PharmSwed 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.

Apomorfin PharmSwed 5 mg/ml infusionsvätska, lösning innehåller natriummetabisulfit som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Detta läkemedel innehåller 3,3 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,17% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag på 2 gram natrium för vuxna.

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 ska 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).

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.

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.

4.6 Fertilitet, 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. Apomorfin PharmSwed ska användas under graviditet endast då det anses vara nödvändigt.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Apomorfinhydroklorid har mindre eller måttliga 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 (≥1/10)

Vanliga (≥1/100, <1/10)

Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)

Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet <i>Mindre vanliga</i>	Hemolytisk anemi, trombocytopeni
<i>Sällsynta</i>	Eosinofili
Immunsystemet <i>Sällsynta</i>	Allergiska reaktioner på grund av innehållet av natriummetabisulfit (inklusive anafylaxi och bronkospasm)
Psykiska störningar <i>Mycket vanliga</i>	Hallucinationer

<i>Vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	Neuropsykiatriska störningar (inkluderande övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer). 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 dopaminagonister såsom Apomorfin PharmSwed (se avsnitt 4.4). Aggression, agitation
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos apomorfinhydroklorid. Denna försvinner dock vanligen under de första behandlingsveckorna. Somnolens. Yrsel/omtöckning 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. Synkope, huvudvärk.
Blodkärl <i>Mindre vanliga</i>	Postural hypotension (se avsnitt 4.4).
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Gäspningar Andningssvårigheter
Magtarmkanalen <i>Vanliga</i>	Illamående och kräkningar, särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts (se avsnitt 4.2).
Hud och subkutan vävnad <i>Mindre vanliga</i>	Lokala eller allmänna hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mycket vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	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. Nekros och ulceration på injektionsstället Perifera ödem
Undersökningar	

<i>Mindre vanliga</i>	Positivt Coombs test hos patienter som behandlas 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Våldsam 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 egenskaper

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. Klinisk respons korrelerar väl med nivåerna av apomorfin i cerebrospinalvätskan. 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 gjorts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriummetabisulfit (E223)
Saltsyra (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

Efter att ha öppnat och fyllt läkemedelsprodukten i sprutor: Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats under 96 timmar (4 dagar) vid 30-35 °C, vid förvaring i skydd mot ljus. Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, om inte metoden av att öppna och vidare hantera produkten utesluter risken för bakteriell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användning på användarens ansvar.

Endast för engångsbruk.
Eventuell oanvänd produkt ska kasseras.

.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C.
För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ I-glas) med brombutylgummipropp och aluminiumförslutning, innehåller 20 ml.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor eller 30 (6x5) injektionsflaskor (multipelförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Får ej användas om lösningen blivit grönfärgad. Lösningen ska kontrolleras visuellt innan användning. Endast klara lösningar utan partiklar får användas. Se avsnitt 4.2.

Efter användning, ska injektionsflaska och sprutor kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42703

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-07-16/2015-07-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-20