

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dacepton 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 5 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat. 20 ml enthalten 100 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriummetabisulfit (E223) 1 mg pro ml und Natriumchlorid 8 mg pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,3 - 4,0. Ohne sichtbare Partikel.
Osmolalität: 290 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung motorischer Fluktuationen („On-off“-Phänomen) bei Patienten mit Morbus Parkinson, die durch oral verabreichte Antiparkinsonmittel nicht hinreichend eingestellt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Auswahl der für Dacepton 5 mg/ml geeigneten Patienten

Für die Behandlung mit Dacepton 5 mg/ml in Frage kommende Patienten müssen das Einsetzen der „Off“-Symptomatik erkennen können und entweder in der Lage sein, sich das Arzneimittel selbst zu spritzen oder über eine verantwortliche Pflegeperson verfügen, die die Injektion bei Bedarf durchführen kann.

Die mit Apomorphin behandelten Patienten müssen normalerweise mindestens zwei Tage vor Einleitung der Therapie mit der Anwendung von Domperidon begonnen haben. Die Dosis für Domperidon soll auf die niedrigste Wirkdosis titriert und sobald wie möglich abgesetzt werden. Bevor eine Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit Domperidon und Apomorphin getroffen wird, müssen bei dem einzelnen Patienten die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sorgfältig bewertet werden um sicherzustellen, dass der Nutzen das Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einstellung auf Apomorphin sollte unter den kontrollierten Bedingungen einer Spezialklinik erfolgen. Der Patient ist dabei von einem in der Behandlung des Morbus Parkinson erfahrenen Arzt (z. B. einem Neurologen) zu überwachen. Vor Beginn der Behandlung mit Dacepton 5 mg/ml ist die Therapie des Patienten mit Levodopa, mit oder ohne Dopamin-Agonisten, zu optimieren.

Erwachsene

Art der Anwendung

Dacepton 5 mg/ml ist eine vorverdünnte Infusionslösung zur Verwendung ohne weitere Verdünnung zur subkutanen Anwendung und zur Verabreichung als kontinuierliche subkutane Infusion mit Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe (siehe Abschnitt 6.6). Es ist nicht zur intermittierenden Injektion geeignet.

Apomorphin darf nicht intravenös angewendet werden.

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sich diese grün verfärbt hat. Die Lösung sollte vor Anwendung visuell kontrolliert werden. Nur eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung ohne Partikel darf angewendet werden.

Dosierung

Dauerinfusion

Patienten, die bei der Einstellungsphase zwar mit einer guten „On“-Reaktion ansprechen, aber mit intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele und häufige Injektionen (mehr als 10 pro Tag) benötigen, können nach folgendem Schema mittels einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe auf die subkutane Dauerinfusion ein- oder umgestellt werden:

Die Wahl, welche Minipumpe und/oder Spritzenpumpe benutzt wird und die erforderlichen Dosierungseinstellungen werden vom Arzt in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen des Patienten festgelegt.

Bestimmung der Schwellendosis

Die Schwellendosis für Dauerinfusion sollte wie folgt bestimmt werden: Die Dauerinfusion wird mit einer Rate von 1 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat (0,2 ml) pro Stunde begonnen und dann je nach individuellem Ansprechen gesteigert. Die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit sollte 0,5 mg in Abständen von mindestens 4 Stunden nicht überschreiten. Die stündlichen Infusionsraten können zwischen 1 mg und 4 mg (0,2 ml und 0,8 ml), entsprechend 0,014 - 0,06 mg/kg/h liegen. Die Infusion sollte nur laufen, wenn der Patient wach ist. Außer bei schweren Symptomen während der Nacht wird von 24 Stunden-Infusionen abgeraten. Eine Toleranzentwicklung gegenüber der Therapie bleibt anscheinend aus, so lange über Nacht eine behandlungsfreie Zeit von mindestens 4 Stunden eingehalten wird. Auf jeden Fall ist die Infusionsstelle alle 12 Stunden zu wechseln.

Bei Bedarf und nach ärztlicher Anweisung können sich die Patienten zusätzlich zur Dauerinfusion gegebenenfalls noch intermittierende Bolusgaben verabreichen.

Während der Dauerinfusion kann eine Reduktion der Dosierung anderer Dopamin-Agonisten erwogen werden.

Festlegung der Behandlung

Je nach Reaktion des Patienten kann die Dosierung entsprechend geändert werden.

Die optimale Dosierung von Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat ist interindividuell unterschiedlich, bleibt aber nach erfolgter Einstellung bei einem bestimmten Patienten relativ konstant.

Vorsichtsmaßnahmen bei fortgesetzter Behandlung

Die Tagesdosis von Dacepton 5 mg/ml weist erhebliche interindividuelle Unterschiede auf und liegt normalerweise zwischen 3 mg und 30 mg.

Es wird empfohlen, eine Tagesgesamtdosis von 100 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat nicht zu überschreiten.

In klinischen Studien war es in der Regel möglich, die Levodopa-Dosis etwas zu reduzieren. Dieser Effekt fällt jedoch individuell recht unterschiedlich aus und ist von einem erfahrenen Arzt sorgfältig zu überwachen.

Sobald die Behandlung eingestellt ist, kann Domperidon bei manchen Patienten schrittweise reduziert werden. Es kann aber nur bei wenigen Patienten völlig darauf verzichtet werden, ohne dass es zu Erbrechen oder Hypotonie kommt.

Kinder und Jugendliche

Dacepton 5 mg/ml ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Ältere Menschen sind in der Gruppe der Patienten mit Morbus Parkinson häufig vertreten und stellen einen hohen Anteil der in klinischen Studien mit Apomorphin untersuchten Patienten. Die Therapie älterer Menschen mit Apomorphin unterschied sich nicht von den jüngeren Menschen. Jedoch wird eine erhöhte Vorsicht bei der Einleitung der Therapie bei älteren Patienten empfohlen, aufgrund des Risikos der orthostatischen Hypotonie.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann ein Dosierungsschema ähnlich dem für Erwachsene und ältere Menschen empfohlenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Dacepton 5 mg/ml ist bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, Psychosen und Leberinsuffizienz kontraindiziert.
- Die Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat ist nicht geeignet für Patienten, die auf Levodopa mit einer „On“-Reaktion ansprechen, welche mit ausgeprägten Dyskinesien oder Dystonien einhergeht.
- Gleichzeitige Anwendung mit Ondansetron (siehe Abschnitt 4.5).
- Dacepton 5 mg/ml ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Nieren-, Lungen- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie bei Patienten, die zu Übelkeit und Erbrechen neigen, sollte Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei älteren und/oder geschwächten Patienten ist zu Beginn der Therapie besondere Vorsicht geboten.

Da Apomorphin selbst bei Vorbehandlung mit Domperidon zu Blutdruckabfall führen kann, ist bei Patienten mit vorbestehenden Herzkrankheiten und bei Patienten, die mit vasoaktiven Arzneimitteln, wie z. B. Antihypertensiva, behandelt werden, Vorsicht geboten, vor allem bei Patienten mit vorbestehender orthostatischer Hypotonie.

Da Apomorphin insbesondere in hoher Dosis das QT-Intervall verlängern kann, ist bei der Behandlung von Patienten mit einem Risiko für Torsades de Pointes Vorsicht geboten.

Bei Anwendung in Kombination mit Domperidon müssen die Risikofaktoren beim einzelnen Patienten sorgfältig beurteilt werden. Dies muss vor Therapiebeginn und während der Therapie geschehen. Wichtige Risikofaktoren sind schwerwiegende zugrunde liegende Herzerkrankungen wie kongestives Herzversagen, schwere Leberfunktionsstörung oder erhebliche Elektrolytstörung. Außerdem sollte eine Beurteilung solcher Arzneimitteln erfolgen, die einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt, den CYP3A4-Metabolismus oder das QT-Intervall haben können. Die Überwachung des Patienten in

Bezug auf Auswirkungen auf das QTc-Intervall ist anzuraten. Ein EKG sollte zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

- vor der Behandlung mit Domperidon
- in der Therapieeinleitungsphase
- danach wie klinisch angezeigt

Der Patient sollte angewiesen werden, mögliche kardiale Symptome wie Palpitationen, Synkopen oder Präsynkopen zu melden. Außerdem sollten klinische Veränderungen gemeldet werden, die eine Hypokaliämie zur Folge haben können, wie Gastroenteritis oder die Einleitung einer Diuretikatherapie.

Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten die Risikofaktoren erneut geprüft werden.

Apomorphin geht mit lokalen subkutanen Nebenwirkungen einher. Diese lassen sich in manchen Fällen durch Wechseln der Injektionsstellen oder möglicherweise auch durch den Einsatz von Ultraschall (sofern vorhanden) reduzieren, um Bereiche mit Knötchen und Verhärtungen zu vermeiden.

Bei mit Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet. Wie bei Levodopa sind bei gleichzeitiger Anwendung von Apomorphin regelmäßige Blutkontrollen angezeigt.

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, insbesondere solchen mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5).

Bei vielen Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson bestehen gleichzeitig neuropsychiatrische Probleme. Es gibt Hinweise darauf, dass neuropsychiatrische Störungen bei manchen Patienten durch Apomorphin verstärkt werden können. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin bei diesen Patienten eingesetzt wird.

Apomorphin wurde mit Somnolenz und plötzlichen Schlafattacken, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson, in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sind darüber zu informieren und anzuweisen, während der Behandlung mit Apomorphin bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen es bereits zu Somnolenz und/oder einer Schlafattacke gekommen ist, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Reduzierung der Dosierung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Impulskontrollstörungen

Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Pflegepersonal müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltensauffälligkeiten von Impulskontrollstörungen bei Patienten entstehen können, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Apomorphin behandelt wurden, einschließlich Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufzwang oder Ausgaben, Esssucht oder zwanghaftes Essen. Eine Dosisreduzierung oder ein Ausschleichen sollten erwogen werden, wenn diese Symptome auftreten.

Das Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Apomorphin behandelten Patienten zu einer übermäßigen Anwendung des Produktes führt. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden.

Dacepton 5 mg/ml enthält Natriummetabisulfit, das in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen auslösen kann.

Dacepton 5 mg/ml enthält 3,4 mg Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat in Frage kommende Patienten erhalten so gut wie immer gleichzeitig weitere Arzneimittel gegen Morbus Parkinson. Zu Beginn der Therapie mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat ist der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Wirkungsverstärkung zu überwachen.

Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin eingesetzt werden. Eine mögliche Wechselwirkung besteht zwischen Clozapin und Apomorphin, jedoch kann Clozapin auch verwendet werden, um die Symptome neuropsychiatrischer Komplikationen zu mindern.

Wenn Neuroleptika bei Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt werden müssen, die mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, kann bei Verabreichung mit Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe eine schrittweise Reduktion der Apomorphin-Dosis erwogen werden (bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie wurde selten über Symptome berichtet, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuteten).

Mögliche Wirkungen von Apomorphin auf die Plasmakonzentration anderer Arzneimittel wurden nicht untersucht. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten, wenn Apomorphin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, insbesondere mit solchen, die eine geringe therapeutischen Breite haben.

Antihypertensiva und vasoaktive Arzneimittel

Selbst bei Vorbehandlung mit Domperidon, kann Apomorphin blutdrucksenkende Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit anderen Arzneistoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit Ondansetron kann zu schwerer Hypotonie und Bewusstseinsverlust führen und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Solche Wirkungen können auch bei anderen 5-HT₃-Antagonisten auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Apomorphin bei Schwangeren liegen keine Erfahrungen vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien weisen zwar auf keine teratogenen Wirkungen hin, doch können bei Ratten maternaltoxische Dosen zu Atemversagen bei den neugeborenen Jungtieren führen. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Siehe Abschnitt 5.3.

Dacepton 5 mg/ml darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht. Es ist eine Entscheidung zu treffen, ob weiter gestillt/abgestillt oder die Behandlung mit Dacepton 5 mg/ml fortgesetzt/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen von Dacepton 5 mg/ml für die Frau zu berücksichtigen sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit Maschinen zu fahren oder zu bedienen.

Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit Apomorphin zu Somnolenz und/oder plötzlichen Schlafattacken kommt, müssen angewiesen werden, von der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder von Tätigkeiten (z. B. dem Bedienen von Maschinen), bei denen ein eingeschränktes Reaktionsvermögen sie oder andere dem Risiko für schwerwiegende Verletzungen oder Tod aussetzen könnte, so lange abzusehen, bis es zu keinen wiederkehrenden Attacken und keiner Somnolenz mehr kommt (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig:	($\geq 1/10$)
Häufig:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich:	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Selten:	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Sehr selten:	(< 1/10.000)
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Bei mit Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet.
	Selten: Eosinophilie trat während der Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat selten auf.
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Durch das erhaltene Natriummetabisulfit können allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie und Bronchospasmus) auftreten.
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig: Halluzinationen
	Häufig: Neuropsychiatrische Störungen (einschließlich vorübergehender leichter Verwirrheitszustände und optischer Halluzinationen) sind während der Therapie mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat aufgetreten.
	Nicht bekannt: Impulskontrollstörung: Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, Kaufzwang oder Ausgaben, Esssucht und zwanghaftes Essen können bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Apomorphin behandelt werden, auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Aggression, Agitiertheit..
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Vorübergehende Sedierung kann zu Beginn der Therapie bei jeder Dosis von Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat auftreten; diese Erscheinung bildet sich in der Regel in den ersten Wochen zurück. Apomorphin geht mit Somnolenz einher. Über Schwindel/Benommenheit wurde ebenfalls berichtet.
	Gelegentlich: Apomorphin kann während „On“-Phasen Dyskinesien auslösen, die bei manchen Patienten schwer sein können und in wenigen Fällen einen Therapieabbruch bedingen können. Apomorphin wurde mit plötzlichen Schlafattacken in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).
	Nicht bekannt: Synkope Kopfschmerzen

Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Eine orthostatische Hypotonie kommt gelegentlich vor und ist in der Regel vorübergehend (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Unter der Therapie mit Apomorphin wurde über Gähnen berichtet.
	Gelegentlich: Über Atembeschwerden wurde berichtet.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit und Erbrechen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Apomorphin, in der Regel infolge des Absetzens von Domperidon (siehe Abschnitt 4.2).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Über lokale und generalisierte Hautausschläge wurde berichtet.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Bei den meisten Patienten kommt es insbesondere bei kontinuierlicher Anwendung zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Dazu können subkutane Knötchen, Verhärtungen, Rötungen, Druckschmerz und Pannikulitiden gehören. Zu verschiedenen anderen lokalen Reaktionen (wie Reizung, Juckreiz, Hämatombildung und Schmerzen) kann es ebenfalls kommen.
	Gelegentlich: Über Nekrosen und Ulzerationen an der Injektionsstelle wurde berichtet.
	Nicht bekannt: Über periphere Ödeme wurde berichtet.
Untersuchungen	Gelegentlich: Unter Apomorphin wurde über positive Coombs-Tests berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt nur wenig klinische Erfahrungen mit der Überdosierung von Apomorphin bei dieser Art der Anwendung. Symptome einer Überdosierung können empirisch wie nachfolgend vorgeschlagen behandelt werden:

Übermäßiges Erbrechen kann mit Domperidon behandelt werden.

Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden.

Blutdruckabfall: Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Höherstellung des Fußendes des Bettes.

Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopamin-Agonisten, ATC-Code: N04BC07

Wirkmechanismus

Apomorphin ist ein direktes Stimulans der Dopaminrezeptoren. Obwohl es Eigenschaften sowohl von D1- als auch von D2-Agonisten besitzt, hat es keine Transportmechanismen oder Stoffwechselwege mit Levodopa gemein.

Obwohl die Verabreichung von Apomorphin bei gesunden Versuchstieren die Aktivitätsrate nigrostriataler Zellen unterdrückt und in niedrigen Dosen eine Abnahme der lokomotorischen Aktivität bewirkt (wobei dies auf eine präsynaptische Hemmung der endogenen Dopaminausschüttung zurückgeführt wird), werden seine Wirkungen auf die motorischen Einschränkungen von Parkinson-Patienten wahrscheinlich über einen Angriff an postsynaptischen Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkung lässt sich auch beim Menschen beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Injektion lässt sich der Verbleib von Apomorphin anhand eines Zwei-Kompartiment-Modells mit einer Verteilungshalbwertszeit von 5 ($\pm 1,1$) Minuten und einer Eliminationshalbwertszeit von 33 ($\pm 3,9$) Minuten beschreiben. Die klinische Reaktion korreliert gut mit der Apomorphin-Konzentration im Liquor. Die Verteilung der aktiven Substanz kann am besten mit einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Apomorphin wird aus dem subkutanen Gewebe rasch und vollständig resorbiert, dies korreliert mit dem schnellen Einsetzen der klinischen Wirkungen (4 - 12 Minuten), und die kurze Dauer der klinischen Wirkung der aktiven Substanz (etwa 1 Stunde) ist auf die schnelle Clearance zurückzuführen. Die Metabolisierung von Apomorphin erfolgt zu mindestens 10 % der Gesamtdosis durch Glucuronidierung und Sulfonierung; weitere Abbauewege wurden nicht beschrieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter subkutaner Gabe lassen über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation bereits gemachten Angaben hinaus keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In vitro-Genotoxizitätsstudien zeigten mutagene und klastogene Wirkungen, die höchstwahrscheinlich auf Oxidationsprodukte von Apomorphin zurückzuführen sind. In den durchgeführten *in vivo*-Untersuchungen war Apomorphin hingegen nicht genotoxisch.

Die Wirkungen von Apomorphin auf die Fortpflanzung wurden bei Ratten untersucht. Apomorphin erwies sich bei dieser Tierart zwar nicht als teratogen, doch wurde beobachtet, dass maternaltoxische Dosen zu einer Vernachlässigung der Jungen durch Muttertiere sowie zu Atemversagen bei den Neugeborenen führen können.

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (E223)
Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 30 Monate

Nach dem Öffnen und Einfüllen des Arzneimittels in Spritzen und Infusionssets: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 7 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung und die weitere Handhabung schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendeter Inhalt muss entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Zu den Lagerbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas, Typ I mit Brombutylkautschukstöpsel und Flip-Off-Verschluss, Inhalt 20 ml Infusionslösung.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 30 Durchstechflaschen.

Bündelpackungen mit 5 x 1, 10 x 1, 30 x 1, 2 x 5 und 6 x 5 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat.

Die Lösung ist vor der Verwendung auf sichtbare Veränderungen zu prüfen. Es dürfen nur klare, farblose bis blassgelbe Lösungen ohne Partikel in unbeschädigten Verpackungen verwendet werden.

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauerinfusion und Verwendung einer Minipumpe oder Spritzenpumpe

Die Wahl, welche Minipumpe oder Spritzenpumpe benutzt wird und die erforderlichen Dosiseinstellungen werden vom Arzt in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen des Patienten festgelegt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

135446

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.03.2014

Datum der Verlängerung der Zulassung: 10.12.2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig