

 6. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Apomorfin ”PharmSwed”, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28426

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Apomorfin ”PharmSwed”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml indeholder 5 mg apomorphinhydrochloridhemihydrat.

Et 20 ml hætteglas indeholder 100 mg apomorphinhydrochloridhemihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Natriummetabisulfit 1 mg pr. ml.

Indeholder natrium, 3,3 mg pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar og næsten farveløs.

pH 2,6 ‑ 4,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af motoriske fluktuationer ('on-off'-fænomen) hos patienter med Parkinsons sygdom, som ikke er tilstrækkeligt kontrollerede med oral anti-Parkinson medicin.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Apomorfin ”PharmSwed” er egnet til følgende patienter

For at kunne blive behandlet med Apomorfin ”PharmSwed” skal patienten være i stand til at genkende, hvornår “off”-symptomerne starter og være i stand til at injicere sig selv subkutant eller have en ansvarlig omsorgsperson, der kan give subkutane injektioner efter behov.

Patienter, der behandles med apomorfin, vil normalt skulle starte på domperidon mindst to dage inden initiering af behandlingen. Dosis af domperidon skal titreres til den laveste effektive dosis og seponeres, så snart det er muligt. Inden beslutningen om at initiere behandling med domperidon og apomorfin skal risikofaktorerne for forlængelse af QT-intervallet vurderes nøje hos den enkelte patient for at sikre, at fordelen opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Apomorphin bør påbegyndes i et kontrolleret miljø på en specialistklinik. Behandlingen bør overvåges af en læge, som har erfaring i behandlingen af Parkinsons sygdom (f.eks. en neurolog). Patientens behandling med levodopa, med eller uden dopaminantagonister, skal optimeres, før behandlingen med Apomorfin ”PharmSwed” startes.

*Oprettelse af behandlingen*

Ændringer i dosis kan foretages i henhold til patientens respons.

Den optimale dosering af apomorphinhydrochlorid varierer fra person til person, men når den én gang er fastlagt, forbliver den relativt konstant for hver patient.

*Forsigtighedsregler ved fortsat behandling*

Den daglige dosis Apomorfin ”PharmSwed” varierer betydeligt fra patient til patient, normalt fra 3 mg til 30 mg.

Det frarådes at lade den samlede daglige dosis apomorphinhydrochlorid overstige 100 mg.

I kliniske studier har det generelt været muligt at foretage en vis reduktion i doseringen af levodopa. Denne effekt varierer betydeligt fra patient til patient og skal styres omhyggeligt af en erfaren læge.

Når behandlingen er i gang, kan behandlingen med domperidon gradvist reduceres hos nogle patienter, mens den kun hos nogle få med held helt kan elimineres uden opkastninger eller hypotension.

Pædiatrisk population

Apomorfin ”PharmSwed” 5 mg/ml infusionsvæske er kontraindiceret til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.3).

Ældre

Ældre er godt repræsenteret i den gruppe patienter, som har Parkinsons sygdom, og udgør en stor del af de patienter, som har deltaget i kliniske studier med apomorphinhydrochlorid. Behandlingen af ældre patienter med apomorphinhydrochlorid har ikke adskilt sig fra behandlingen af yngre patienter. Særlig forsigtighed anbefales imidlertid under initiering af behandling hos ældre patienter på grund af risiko for ortostatisk hypotension.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion følges samme doseringsplan, som anbefales til voksne og ældre patienter (se pkt. 4.4).

Administration

Apomorfin ”PharmSwed” 5 mg/ml infusionsvæske er beregnet til brug uden yderligere fortynding. Opløsningen skal gives som en kontinuerlig subkutan infusion ved hjælp af en minipumpe og/eller en injektionspumpe (infusionspumpe).

*Apomorfin ”PharmSwed” må ikke anvendes intravenøst.*

Hvis opløsningen er blevet grøn, må den ikke anvendes. Opløsningen bør inspiceres visuelt før brug. Kun en klar og partikelfri opløsning må anvendes. Se pkt. 6.6.

*Kontinuerlig infusion*

Patienter, som har haft en god reaktion i en 'on'-periode under den indledende apomorphininjektion, men hvis generelle kontrol er utilfredsstillende ved brug af intermitterende injektioner, eller patienter, som kræver mange og hyppige injektioner (mere end 10 om dagen), kan starte med eller skifte til kontinuerlig subkutan infusion ved hjælp af en minipumpe og/eller en injektionspumpe som beskrevet nedenfor:

Valget af, hvilken minipumpe og/eller injektionspumpe, der skal bruges, og den nødvendige dosering, skal træffes af lægen i overensstemmelse med patientens særlige behov.

Grænsedosis ved kontinuerlig infusion bør bestemmes på følgende måde:

Kontinuerlig infusion indledes med en hastighed på 1 mg apomorphinhydrochlorid (0,2 ml) i timen og kan herefter øges i henhold til individuelt respons den pågældende dag. Stigninger i infusionshastigheden bør ikke overstige 0,5 mg i timen med intervaller på mindst 4 timer. Infusionshastigheden kan variere fra 1 mg/time til 4 mg/time (0,2 ml til 0,8 ml) svarende til 0,014-0,06 mg/kg/time. Infusioner bør kun administreres i vågne timer. Medmindre patienten har svære problemer i nattens løb, kan infusioner, som strækker sig over 24 timer, ikke tilrådes. Tolerance over for behandlingen synes ikke at forekomme, så længe der er en behandlingsfri periode i løbet af natten på mindst 4 timer. Infusionsstedet bør skiftes hver 12. time.

Det er muligt at supplere den kontinuerlige infusion med intermitterende bolus­injektioner ved behov efter aftale med læge.

Under kontinuerlig infusion kan en dosisreduktion af andre dopaminagonister overvejes.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Respirationsdepression, demens, psykotiske lidelser eller nedsat leverfunktion.

Apomorphinhydrochlorid må ikke administreres til patienter, som reagerer på levodopa ved at få alvorlig dyskinesi eller dystoni.

Samtidig anvendelse med ondansetron (se pkt. 4.5).

Apomorfin ”PharmSwed” må ikke gives til børn og unge under 18 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Apomorphinhydrochlorid bør gives med forsigtighed til patienter med nyre-, lunge- eller hjerte-/karsygdomme og personer, som er tilbøjelige til at få kvalme og opkastning.

Ekstra forsigtighed anbefales ved starten af behandlingen hos ældre og/eller svækkede patienter.

Eftersom apomorphin kan fremkalde hypotension, også når stoffet indgives sammen med domperidon, skal der udvises forsigtighed hos patienter med hjertesygdomme eller patienter, som får vasoaktive lægemidler såsom antihypertensiva, især hos patienter med forudgående ortostatisk hypotension.

Eftersom apomorphin, især ved høje doser, kan øge risikoen for QT-forlængelse, bør der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for torsades de pointes arytmi.

Ved anvendelse i kombination med domperidon skal risikofaktorerne hos den enkelte patient vurderes nøje. Dette skal ske inden initiering af behandlingen og under behandlingen. Vigtige risikofaktorer inkluderer alvorlige underliggende hjertelidelser såsom kongestiv hjerteinsufficiens, alvorlig leversvækkelse eller signifikante elektrolytforstyrrelser. Desuden bør man vurdere medicineringer, der kan påvirke elektrolytbalancen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet. Monitorering for indvirkning på QTc-intervallet tilrådes. Et ekg bør laves:

* inden behandling med domperidon
* i behandlingens initieringsfase
* efterfølgende efter klinisk behov

Patienterne skal anmodes om at indberette eventuelle hjertesymptomer, herunder palpitationer, synkope eller nærsynkope. De skal også indberette kliniske ændringer, som kan føre til hypokaliæmi, for eksempel gastroenteritis eller initiering af behandling med diuretika.

Risikofaktorerne skal tages op igen ved hver konsultation.

Apomorphin er associeret med lokale subkutane reaktioner. Nogle gange kan disse reduceres ved at skifte injektionssted eller muligvis ved brug af ultralyd (hvis det står til rådighed) på områder med knudedannelse og forhærdninger.

Der har været rapporteret hæmolytisk anæmi hos patienter i behandling med levodopa og apomorphin.

Der skal jævnligt udføres hæmatologiske undersøgelser, ligesom når levodopa gives sammen med apomorphin.

Der bør udvises forsigtighed, når apomorphin kombineres med andre lægemidler, særligt hvis der er tale om lægemidler med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.5).

Neuropsykiatriske problemer sameksisterer hos mange patienter med fremskreden Parkinsons sygdom.

Der er tegn på, at neuropsykiatriske forstyrrelser hos nogle patienter kan forværres af apomorphin. Der bør udvises særlig forsigtighed ved anvendelse af apomorphin til disse patienter.

Apomorphin har været associeret med somnolens, og andre dopaminagonister kan associeres med episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn - især patienter med Parkinsons sygdom.

Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med apomorphin. Patienter, der har oplevet somnolens, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det bør desuden overvejes at nedsætte doseringen eller afslutte behandlingen.

Patologiske vane- og impulshandlinger

Patienterne skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impulskontrol inklusiv patologisk spillelyst,, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlede med dopamin­agonister inklusive Apomorfin ”PharmSwed”. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

Dopamin-dysregulationssyndrom (DDS) er et afhængighedssyndrom, der medfører overdreven brug af produktet, hvilket ses hos visse patienter, der behandles med apomorphin. Patienter og behandlere skal advares om de mulige risici for at udvikle DDS, inden behandlingen indledes.

Apomorfin ”PharmSwed” 5 mg/ml infusionsvæske indeholder natriummetabisulfit, som i sjældne tilfælde kan udløse svære overfølsomhedsreaktioner og bronkospasmer.

Dette lægemiddel indeholder 3,3 mg natrium pr. ml opløsning, svarende til 0,17 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 De fleste patienter, som skal have behandling med apomorphinhydrochlorid, skal næsten altid tage andre lægemidler for Parkinsons sygdom. I de første stadier af behandlingen med apomorphin­hydrochlorid skal patienten overvåges for usædvanlige bivirkninger eller tegn på potensering.

Antipsykotiske lægemidler kan have en antagonistisk virkning, hvis de anvendes sammen med apomorphin. Der kan potentielt opstå interaktion mellem clozapin og apomorphin. Clozapin kan imidlertid også anvendes til at reducere symptomerne på neuropsykiatriske komplikationer.

Hvis antipsykotika skal anvendes hos patienter med Parkinsons sygdom, som behandles med dopaminagonister, bør en gradvis reduktion af apomorphindosis overvejes, når administrationen sker via minipumpe og/eller injektionspumpe (symptomer, der tyder på malignt neuroleptikasyndrom er rapporteret i sjældne tilfælde ved pludselig seponering af dopaminerg behandling).

Det er ikke undersøgt, hvorledes apomorphin påvirker plasmakoncentrationen af andre lægemidler. Derfor tilrådes forsigtighed ved kombination af apomorphin og andre lægemidler, særligt hvis der er tale om lægemidler med et snævert terapeutisk indeks.

Antihypertensive og hjerteaktive lægemidler

Selv når apomorphin indgives sammen med domperidon, kan det forstærke disse lægemidlers antihypertensive virkninger (se pkt. 4.4).

Det anbefales at undgå administration af apomorphin samtidigt med andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet.

Samtidig anvendelse af apomorphin og ondansetron kan føre til alvorlig hypotension og tab af bevidsthed og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Sådanne virkninger kan også forekomme ved andre 5-HT3-antagonister.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af apomorphin til gravide kvinder.

Reproduktionsstudier hos dyr indikerer ingen teratogene virkninger, men doser til rotter, som er toksiske for moderen, kan medføre åndedrætssvigt hos det nyfødte afkom. Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Apomorfin ”PharmSwed” bør derfor kun anvendes under graviditet, når det anses for absolut nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om apomorphin udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Apomorfin ”PharmSwed” skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

Apomorphinhydrochlorid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter, der er i behandling med apomorphin, og som oplever somnolens og/eller episoder, hvor de pludselig falder i søvn, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat årvågenhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare, indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er overstået (se også pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

 *Meget almindelig (≥1/10)*

*Almindelig (≥1/100 til <1/10)*

*Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)*

*Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)*

*Meget sjælden (<1/10.000)*

*Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)*

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** *Ikke almindelige**Sjældne* | Hæmolytisk anæmi, trombocytopeni Eosinofili  |
| **Immunsystemet** *Sjældne* | Allergiske reaktioner (herunder anafylaksi og bronkopsasmer), der skyldes indholdet af natriummetabisulfit |
| **Psykiske forstyrrelser** *Meget almindelig**Almindelige**Ikke kendt* | HallucinationerNeuropsykiatriske forstyrrelser (herunder forbigående let konfusion og sysnhallucinationer)Patologiske vane- og impulshandlinger: patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, der behandles med dopaminagonister, inklusive Apomorfin PharmSwed (se pkt. 4.4)Aggression, agitation |
| **Nervesystemet** *Almindelige**Ikke almindelige**Ikke kendt* | Forbigående sløvhed ved hver dosis apomorphinhydrochlorid kan forekomme ved behandlingsstart. Dette fortager sig sædvanligvis i løbet af nogle få uger.Somnolence. Svimmelhed/omtågethed Apomorphin kan medføre dyskinesi i ‘on’-perioder. Det kan i nogle tilfælde være alvorligt, og hos enkelte patienter må behandlingen afbrydes.Synkope, hovedpine |
| **Vaskulære sygdomme** *Ikke almindelige* | Ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4). |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** *Almindelige**Ikke almindelige* | Gaben Vejrtrækningsproblemer  |
| **Mave-tarm-systemet** *Almindelige* | Kvalme og opkastning, især i begyndelsen af behandlingen med apomorphin og sædvanligvis som følge af, at der ikke gives domperidon (se pkt. 4.2). |
| **Hud og subkutane væv** *Ikke almindelige* | Lokalt og generaliseret udslæt |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** *Meget almindelige**Almindelige**Ikke kendt* | De fleste patienter får reaktioner ved injektionsstedet, især ved kontinuerlig brug. De kan omfatte subkutane knuder, forhærdning, erytem, ømhed og pannikulitis. En række andre lokale reaktioner (som irritation, pruritus, blå mærker og smerter) kan ligeledes forekomme.Nekrose og ulceration ved injektionsstedet Perifere ødemer |
| **Undersøgelser***Ikke almindelige* | Positiv Coombs' test hos patienter som fik apomorphin og levodopa |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er begrænset erfaring med overdosering med apomorphin ved subkutan administration. Symptomer på overdosering kan behandles empirisk som foreslået nedenfor:

Voldsomme opkastninger kan behandles med domperidon.

Respirationsdepression kan behandles med naloxon.

Hypotension: Der bør tages passende forholdsregler, f.eks. kan fodenden af sengen hæves.

Bradykardi kan behandles med atropin.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dopaminagonister, ATC-kode: N04BC07.

 Apomorphin stimulerer dopaminreceptorerne direkte. Selv om det både har D1- og D2-receptor­agonistegenskaber, deler det hverken transport- eller metaboliske systemer med levodopa.

Selv om indgivelse af apomorphin i raske forsøgsdyr hæmmer udbrændingshastigheden i nigro-striatale celler og ved lave doseringer har vist sig at fremkalde en reduktion af bevægelsesaktiviteten (hvilket menes at repræsentere præsynaptisk hæmning af frigivelse af endogen dopamin), er det sandsynligt, at effekten på Parkinsons bevægelsesinvaliditet formidles på postsynaptiske receptorsteder. Denne bifasiske effekt ses også hos mennesker.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Efter subkutan injektion af apomorphin kan stoffets fordeling og udskillelse beskrives med en to-kompartment model med en distributionshalveringstid på 5 (± 1,1) minutter og en eliminations­halveringstid på 33 (± 3,9) minutter. Det kliniske respons korrelerer fint med apomorphinniveauer i cerebrospinalvæsken. Apomorphin absorberes hurtigt og fuldstændigt fra subkutant væv, hvilket korrelerer med den hurtige indtræden af den kliniske virkning (4-12 minutter), og den korte varighed af lægemidlets kliniske effekt (ca. 1 time) forklares med dets hurtige clearance. Mindst 10 % af apomorphins metabolisme sker ved glucuronidering og sulfonering. Der er ikke beskrevet andre metaboliseringsveje.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagne subkutane doser viser ingen speciel risiko for mennesker ud over de oplysninger, der er nævnt andre steder i produktresuméet.

In vitro-genotoksicitetsstudier viste mutagene og clastogene virkninger, hvilket sandsynligvis skyldes apomorphins oxidationsprodukter. Apomorphin var dog ikke genotoksisk i de udførte in vivo-studier.

Apomorphins virkning på reproduktion er blevet undersøgt hos rotter. Apomorphin var ikke teratogent hos disse arter, men det blev observeret, at doser, som er toksiske hos moderen, kan medføre tab af moderlig omsorg og åndedrætssvigt hos det nyfødte afkom.

Der har ikke været udført karcinogenicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumchlorid

Natriummetabisulfit (E223)

Saltsyre (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Efter åbning og påfyldning af produktet i sprøjte: kemisk og fysisk stabilitet har været demonstreret for 96 timer (4 dage) ved 30-35 °C, ved opbevaring beskyttet mod lys. Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmåden udelukker risikoen for mikrobakteriel kontaminering, skal produktet anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid under brug og opbevaringsbetingelser brugerens ansvar.

Kun til engangsbrug.

Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas (type I-glas) med brombutylgummiprop, aluminiumforsegling og polypropylenlåg, indeholder 20 ml.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas, 5 hætteglas eller 30 (6x5) hætteglas (multipakning).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Kun til engangsbrug.

Opløsning, der er blevet grøn, må ikke anvendes. Opløsningen bør inspiceres visuelt før brug. Kun klare og partikelfrie opløsninger må anvendes. Se pkt. 4.2.

Efter brug skal hætteglas og injektionssprøjter samt ikke anvendt opløsning kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Evolan Pharma AB

PO Box 120

SE-182 12 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50982

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 31. oktober 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. marts 2025