

1. Bezeichnung des Arzneimittels

APO-go® AMPULLEN 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung*

* im Text abgekürzt als APO-go®

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.).

2 ml enthalten 20 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.).

5 ml enthalten 50 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 mg Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose bis fast farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 3,0–4,0.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Auswahl von Patienten, die sich für Injektionen mit APO-go® eignen:

Patienten, die zur Behandlung mit APO-go® ausgewählt werden, sollen in der Lage sein, den Beginn ihrer „OFF“-Symptome zu erkennen. Sie sollen außerdem fähig sein, das Präparat selbst zu injizieren oder eine verantwortliche Pflegeperson haben, die in der Lage ist, das Präparat bei Bedarf zu injizieren.

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 Behandlung mit Apomorphin sollte in einer spezialisierten Klinik begonnen und von einem in der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit erfahrenen Arzt (z. B. Neurologe) überwacht werden. Die Behandlung des Patienten mit Levodopa, mit oder ohne Dopamin-Agonisten, sollte vor Beginn der Behandlung mit APO-go® optimiert worden sein.

Dosierung**Kontinuierliche Infusion**

Patienten, die mit einer guten „ON“-Phase während der Einstellungsphase der Apomorphin-Therapie reagiert haben, deren Zu-

stand jedoch unter intermittierenden Injektionen nicht zufrieden stellend bleibt, oder Patienten, die eine große Anzahl von Injektionen benötigen (über 10 pro Tag), können wie folgt auf eine subkutane Dauerinfusion mittels Minipumpe oder Perfusorspritze ein- oder umgestellt werden:

Die kontinuierliche Infusion sollte mit einer Rate von 1 mg (0,1 ml) Apomorphin-HCl pro Stunde begonnen werden, danach wird nach individueller Besserung die Dosis weiter erhöht. Dabei sollte eine Erhöhung der Infusionsrate um 0,5 mg pro Stunde aber nicht überschritten und zwischen diesen Dosiserhöhungen eine Zeitspanne von mindestens vier Stunden eingehalten werden. Die stündlichen Infusionsraten liegen im Bereich zwischen 1 mg und 4 mg (0,1 ml und 0,4 ml), entsprechend 0,015–0,06 mg/kg/ Stunde. Infusionen sollten nur während der Wachphase durchgeführt werden. Außer wenn der Patient über ausgeprägte motorische Komplikationen während der Nachtstunden klagt, ist eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden nicht ratsam. Eine Toleranz gegenüber der Wirkung von Apomorphin-HCl scheint nicht aufzutreten, solange während der Nachtstunden eine mindestens 4-stündige Behandlungspause eingehalten wird.

Die Infusionsstelle sollte alle 12 Stunden gewechselt werden.

Die Patienten können als Ergänzung zur kontinuierlichen Infusion, nach Bedarf und wie vom Arzt angewiesen, zusätzliche Bolus-Injektionen benötigen.

Eine Dosisreduzierung anderer Dopamin-Agonisten kann während einer kontinuierlichen Infusion in Erwägung gezogen werden.

Bestimmung der Schwellendosis:

Die geeignete Dosis wird für jeden Patienten durch eine schrittweise Steigerung der Dosierung festgelegt. Folgende Vorgehensweise wird empfohlen:

1 mg Apomorphin-HCl (0,1 ml), das sind etwa 15–20 Mikrogramm/kg, wird während einer hypokinetischen oder „OFF“-Phase subkutan injiziert. Danach wird der Patient 30 Minuten daraufhin beobachtet, ob sich eine Besserung der motorischen Beweglichkeit zeigt.

Falls keine oder nur eine unzureichende Besserung eintritt, wird eine zweite Dosis von 2 mg Apomorphin-HCl (0,2 ml) subkutan injiziert und der Patient für weitere 30 Minuten auf eine Besserung der Beweglichkeit hin beobachtet.

Die Dosierung kann durch weitere Injektionen schrittweise erhöht werden, bis eine zufriedenstellende Besserung der motorischen Beweglichkeit erreicht wird, wobei der Zeitabstand zwischen den aufeinander folgenden Injektionen mindestens 40 Minuten betragen soll.

Festsetzung der Behandlung:

Ist die geeignete Dosis einmal bestimmt, kann eine einzelne subkutane Injektion in das untere Abdomen oder den äußeren Oberschenkel verabreicht werden, sobald sich die ersten Anzeichen einer „OFF“-Phase ankündigen. Es kann nicht ausgeschlos-

sen werden, dass die Resorption möglicherweise je nach Injektionsstelle bei ein und demselben Patienten unterschiedlich sein kann. Daher sollte der Patient danach für eine Stunde beobachtet werden, um das Ausmaß der Besserung durch die Behandlung beurteilen zu können. Dosisanpassungen können entsprechend dem erreichten therapeutischen Effekt bei dem Patienten erfolgen.

Die optimale Dosierung von Apomorphin-HCl ist individuell unterschiedlich, aber einmal festgelegt, bleibt sie für einen einzelnen Patienten relativ konstant.

Vorsichtsmaßnahmen bei fortgesetzter Behandlung:

Die tägliche Dosis von APO-go® variiert von Patient zu Patient erheblich, typischerweise in einem Bereich zwischen 3 und 30 mg, die in 1–10, gegebenenfalls bis 12 einzelnen Injektionen pro Tag verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass eine tägliche Dosis von 100 mg Apomorphin-HCl nicht überschritten wird und eine einzelne Bolusinjektion 10 mg nicht überschreitet.

In klinischen Studien ist es in der Regel möglich gewesen, die Dosis von Levodopa etwas zu reduzieren; dieser Effekt variiert von Patient zu Patient erheblich und muss von einem in dieser Therapie erfahrenen Arzt sorgfältig überwacht werden.

Sobald die Behandlung mit der individuell optimalen Dosis etabliert ist, kann Domperidon bei einigen Patienten schrittweise reduziert werden. Aber nur bei wenigen Patienten kann völlig darauf verzichtet werden, ohne dass Erbrechen oder Hypotonie auftreten.

Kinder und Jugendliche:

APO-go® Ampullen 10mg/ml Injektions-/Infusionslösung ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen:

Ältere Menschen sind in der Gruppe der Patienten mit Parkinson'scher Krankheit häufig vertreten und stellen einen hohen Anteil der in klinischen Studien mit APO-go® untersuchten Patienten dar. Die Behandlung älterer Menschen mit APO-go® hat sich nicht von der jüngerer Patienten unterschieden. Dennoch ist bei Beginn der Therapie bei älteren Menschen aufgrund des Risikos einer orthostatischen Hypotonie besondere Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann ein Dosierungsschema angewendet werden, das dem empfohlenen Dosierungsschema bei Erwachsenen und älteren Patienten ähnlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

APO-go® Ampullen 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung ist zur subkutanen Anwendung durch intermittierende Bolusinjektionen bestimmt. APO-go® Ampullen 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung kann auch mittels einer Mini- und/oder Injektionspumpe durch kontinuierliche subkutane Infusion angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Apomorphin darf nicht intravenös verabreicht werden.

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat. Die Lösung ist vor Verwendung visuell zu überprüfen. Nur klare, farblose bis fast farblose und partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit Atemdepression, Demenz, Psychosen oder hepatischer Insuffizienz.

Eine Apomorphin-Behandlung ist ungeeignet für Patienten, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch schwere Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummetabisulfit oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. APO-go® darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Apomorphin, Natriummetabisulfit oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht.

Gleichzeitige Anwendung mit Ondansetron (siehe Abschnitt 4.5).

APO-go® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Apomorphin sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit Nieren-, Lungen- oder Herz / Kreislauferkrankungen sowie bei Patienten, die zu Übelkeit und Erbrechen neigen, angewendet werden.

Besondere Vorsicht ist bei älteren und/oder geschwächten Patienten zu Beginn der Therapie geboten.

Da Apomorphin zu Hypotonie führen kann, sogar bei einer Vorbehandlung mit Domperidon, sollte das Arzneimittel bei Patienten mit bestehenden Herzkrankheiten oder bei Patienten, die vasoaktive Arzneimittel wie z. B. Antihypertensiva einnehmen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden, besonders bei Patienten mit bereits vorhandener orthostatischer Hypotonie.

Da Apomorphin, insbesondere in hohen Dosierungen, potenziell zu einer QT-Verlängerung führen kann, ist bei der Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für Torsade-Pointes-Arrhythmien 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 Arzneimittel 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 wird mit lokalen subkutanen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Diese lokalen subkutanen Nebenwirkungen können manchmal reduziert werden, indem abwechselnd verschiedene Injektionsstellen gewählt werden. Unter Umständen ist auch eine Reduktion durch den Einsatz von Ultraschall (falls vorhanden) möglich, um Knoten- und Verhärtungsbereiche zu vermeiden.

Über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie wurde bei Patienten, die mit Apomorphin behandelt wurden, berichtet. Hämatologische Untersuchungen sollten bei Patienten während einer Levodopa-Therapie regelmäßig durchgeführt werden, wenn sie Apomorphin gleichzeitig verwenden.

Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, besonders wenn diese eine geringe therapeutische Breite haben (siehe Abschnitt 4.5).

Eine fortgeschrittene Parkinson'sche Erkrankung geht bei vielen Patienten mit neuropsychiatrischen Problemen einher. Es gibt Hinweise, dass sich bei einigen Patienten neuropsychiatrische Störungen durch Apomorphin verstärken können, daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Apomorphin bei solchen Patienten angewendet wird.

Apomorphin wurde mit Somnolenz und plötzlichen Schlafepisoden in Verbindung gebracht, besonders bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit. Die Patienten müssen darüber informiert werden und angewiesen werden, während der Apomorphin-Behandlung beim Lenken eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten mit Somnolenz und/oder plötzlichen Schlafepisoden in der Vorgeschichte dürfen kein Fahrzeug führen, oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion gezogen werden.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Apomorphin-HCl, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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.

Sonstige Bestandteile

APO-go® Ampullen 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung enthält Natriummetabisulfit, welches in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen und Bronchospasmen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 10 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Patienten, die für die Behandlung mit Apomorphin ausgewählt werden, nehmen fast mit Sicherheit weitere begleitende Arzneimittel für ihre Parkinson'sche Krankheit ein. In den anfänglichen Stadien der Therapie mit Apomorphin-HCl sollte der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Zeichen von Potenzierungseffekten überwacht werden.

Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin eingesetzt werden. Es gibt eine potenzielle Wechselwirkung zwischen Clozapin und Apomorphin, allerdings kann Clozapin auch angewendet werden, um neuropsychiatrische Komplikationen zu reduzieren.

Falls Neuroleptika bei Patienten mit Morbus Parkinson angewendet werden müssen, die auch mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, kann eine allmähliche Reduzierung der Apomorphin-Dosis in Erwägung gezogen werden, wenn eine Infusion mittels einer Mini- und/oder Injektionspumpe erfolgt (selten ist über Symptome eines malignen neuroleptischen Syndroms bei abruptem Abbruch einer dopaminergen Therapie berichtet worden).

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.

Die möglichen Wirkungen von Apomorphin auf die Plasmakonzentration anderer Arzneimittel wurden nicht untersucht. Deshalb ist bei der Kombination von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, speziell denjenigen mit enger therapeutischer Breite, Vorsicht geboten.

Antihypertensiva und herzwirksame Arzneimittel

Selbst bei gemeinsamer Anwendung mit Domperidon kann Apomorphin die blutdrucksenkende Wirkung solcher Arzneimittel verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Verabreichung von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern, zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apomorphin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, jedoch können bei Ratten Dosierungen, die für die Muttertiere toxisch sind, bei den Neugeborenen zu Atemstillstand führen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt (siehe Abschnitt 5.3).

APO-go® sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/abgebrochen oder ob die Therapie mit APO-go® fortgesetzt/abgebrochen wird, sollte den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen von APO-go® für die Frau berücksichtigen.

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

Apomorphin-HCl hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die mit Apomorphin behandelt werden und bei denen Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlafattacken auftreten, müssen darüber informiert werden, das Führen eines Fahrzeuges oder Tätigkeiten (z. B. das Bedienen von Maschinen), bei denen verminderte Aufmerksamkeit sie oder andere dem Risiko von schweren Verletzungen oder Tod aussetzen könnte, solange zu unterlassen, bis solche wiederholt auftretenden Attacken und Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 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 Patienten, die mit Apomorphin behandelt wurden, ist über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet worden.

Selten:

Eine Eosinophilie ist während der Behandlung mit Apomorphin-HCl selten aufgetreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Das enthaltene Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) und Bronchospasmen hervorrufen.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig:

Halluzinationen.

Häufig:

Während der Therapie mit Apomorphin-HCl sind neuropsychiatrische Störungen (einschließlich vorübergehende leichte Verwirrheitszustände und optische Halluzinationen) aufgetreten.

Nicht bekannt:

Impulskontrollstörungen: Pathologische Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Apomorphin, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aggression, Agitiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Vorübergehende Sedierung kann zu Beginn der Therapie bei jeder Dosis von Apomorphin-HCl auftreten; dieser Effekt verschwindet normalerweise während der ersten Wochen.

Apomorphin wird mit Somnolenz in Verbindung gebracht.

Über Schwindel/Benommenheit wurde ebenfalls berichtet.

Gelegentlich:

Apomorphin kann während „ON“-Phasen Dyskinesien auslösen, die unter Umständen schwerwiegend sein können und bei einigen Patienten zum Abbruch der Therapie führen können.

Apomorphin-HCl wurde mit plötzlichen Schlafepisodes in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt

Synkope.

Kopfschmerzen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:

Eine orthostatische Hypotonie kommt gelegentlich vor und ist normalerweise vorübergehend (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

Es wurde über Gähnen während der Apomorphin-Therapie berichtet.

Gelegentlich:

Es wurde über Atemschwierigkeiten berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Übelkeit und Erbrechen, besonders zu Beginn der Behandlung mit Apomorphin, ist normalerweise auf das Weglassen von Domperidon zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Es wurde über lokale und generalisierte Hautausschläge berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:

Bei den meisten Patienten treten Reaktionen an der Injektionsstelle auf, besonders bei kontinuierlicher Anwendung. Diese Reaktionen

können subkutane Knoten, Verhärtungen, Erytheme, Empfindlichkeit und Panniculitis beinhalten. Verschiedene andere lokale Reaktionen (wie z. B. Irritationen, Juckreiz, Blutergüsse und Schmerzen) können ebenfalls auftreten.

Gelegentlich:

Es wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle und Ulzerationen berichtet.

Nicht bekannt:

Über periphere Ödeme wurde berichtet.

Untersuchungen

Gelegentlich:

Bei Patienten, die Apomorphin erhalten, ist über positive Coombs' Tests berichtet worden.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

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 vorgeschlagen behandelt werden:

- Übermäßiges Erbrechen kann mit Domperidon behandelt werden.
- Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden.
- Hypotonie: Geeignete Maßnahmen sollten ergriffen werden, z. B. Höherstellung des Bettes am Fußende.
- Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopamin-Agonisten, ATC-Code: N04B C07

Apomorphin ist ein direkter Agonist an dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren, wobei keine Überschneidungen mit Transport oder Metabolisierung von Levodopa bestehen.

Obwohl die Anwendung von Apomorphin die Aktivitätsrate von nigro-striatalen Zellen bei gesunden Versuchstieren unterdrückt und in niedrigen Dosen eine Reduzierung der lokomotorischen Aktivität verursacht (wobei angenommen wird, dass dies auf eine präsynaptische Hemmung der endogenen Dopamin-Ausschüttung zurückzuführen ist), wird seine Wirkung bei der motorischen Beeinträchtigung von Patienten mit Parkinson'scher Krankheit wahrscheinlich durch postsynaptische Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkungsweise ist auch beim Menschen zu beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften*Verteilung und Elimination*

Nach subkutaner Injektion von Apomorphin kann sein Abbau entsprechend einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden, wobei die Verteilungshalbwertszeit $5 (\pm 1,1)$ Minuten und die Eliminationshalbwertszeit $33 (\pm 3,9)$ Minuten beträgt. Die klinische Wirkung korreliert gut mit dem Apomorphin-Spiegel im Liquor; die Verteilung des Wirkstoffes kann am besten mit dem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden.

Resorption

Apomorphin wird schnell und vollständig aus dem subkutanen Gewebe resorbiert, was mit dem schnellen Einsetzen der klinischen Wirkung (4–12 Minuten) korreliert, und das kurze Andauern der klinischen Wirkung des Wirkstoffes (ca. 1 Stunde) ist mit seiner schnellen Ausscheidung zu erklären.

Der Metabolismus des Apomorphins erfolgt durch Glukuronidierung und Sulfonierung von mindestens 10 % der Gesamtmenge; andere Abbaumechanismen sind nicht beschrieben worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität mit wiederholter subkutaner Gabe zeigten, außer den in anderen Abschnitten der Fachinformation bereits beschriebenen Effekten, keine speziellen Risiken für die klinische Anwendung beim Menschen.

In-vitro-Genotoxizitätsuntersuchungen zeigten mutagene und klastogene Wirkungen, die höchstwahrscheinlich auf Oxidationsprodukte des Apomorphins zurückzuführen sind. Apomorphin war jedoch in in-vivo-Studien nicht genotoxisch.

Der Effekt von Apomorphin auf die Reproduktion wurde in Ratten untersucht. Apomorphin erwies sich in dieser Spezies als nicht teratogen. Es wurde jedoch festgestellt, dass Dosierungen, die für die Muttertiere toxisch sind, eine Verschlechterung im mütterlichen Pflegeverhalten verursachen und bei den Neugeborenen zu Atemstillstand führen können.

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriummetabisulfit (Ph.Eur.)
Salzsäure, konzentriert (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
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

3 Jahre
Nach dem Öffnen muss die Ampulle sofort verwendet werden. Nicht benutzte Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I Glasampullen, die 2 ml Injektions-/Infusionslösung enthalten, in Packungen mit 5 Ampullen.

Typ I Glasampullen, die 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthalten, in Packungen mit 5 Ampullen.

Die Ampullen sind in einer geformten Plastikschele in einem Umkarton aus Pappe verpackt.

Jede Ampulle ist oberhalb der Sollbruchstelle mit einem farbigen Punkt versehen.

Bündelpackungen mit 25 und 50 Ampullen sind in einigen Ländern erhältlich.

Die 25 Ampullen-Bündelpackung besteht aus 5 Packungen mit jeweils 5 Ampullen.

Die 50 Ampullen-Bündelpackung besteht aus 10 Packungen mit jeweils 5 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine grün verfärbte Lösung darf nicht verwendet werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung optisch zu überprüfen. Nur klare und farblose Lösungen dürfen verwendet werden.

Nur für den einmaligen Gebrauch. Nicht benutzte Lösung ist zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Kontinuierliche Infusion mittels einer Mini- und/oder Injektionspumpe:

Die Wahl der Minipumpe und/oder Injektionspumpe und der einzustellenden Dosierung erfolgt unter Berücksichtigung des patientenspezifischen Bedarfs durch den Arzt.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer(n)

54504.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. August 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. Juli 2010

10. Stand der Information

September 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin