



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

APO-go Ampullen 10 mg/ml Injektions-/
Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

5 ml enthalten 50 mg Apomorphinhydro-
chlorid (Ph. Eur.)

Sonstiger Bestandteil: 1 mg Natriummeta-
bisulfit (Ph. Eur.) (E 223) pro ml.

Die 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 be-
handelbar sind.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

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

Es ist notwendig, dass wenigstens zwei
Tage vor Beginn der Therapie eine Behand-
lung mit Domperidon begonnen wird, nor-
malerweise mit einer Dosierung von 20 mg
dreimal täglich.

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

Erwachsene

Anwendung

APO-go Ampullen 10 mg/ml Injektions-/
Infusionslösung ist zur subkutanen Anwen-
dung durch intermittierende Bolusinjektio-
nen bestimmt. APO-go Ampullen 10 mg/ml
Injektions-/Infusionslösung kann auch mit-
tels 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 Ver-
wendung visuell zu überprüfen. Nur klare,
farblose bis fast farblose und partikelfreie
Lösungen dürfen verwendet werden.

Bestimmung der Schwellendosis

Die geeignete Dosis wird für jeden Patien-
ten durch eine schrittweise Steigerung der
Dosierung festgelegt. Folgende Vorgehens-
weise 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 Beweg-
lichkeit 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 Minu-
ten auf eine Besserung der Beweglichkeit
hin beobachtet.

Die Dosierung kann durch weitere Injektio-
nen schrittweise erhöht werden, bis eine
zufriedenstellende Besserung der motori-
schen Beweglichkeit erreicht wird, wobei der
Zeitabstand zwischen den aufeinander fol-
genden Injektionen mindestens 40 Minuten
betragen soll.

Festlegung der Behandlung

Ist die geeignete Dosis einmal bestimmt,
kann eine einzelne subkutane Injektion in das
untere Abdomen oder den äußeren Ober-
schenkel verabreicht werden, sobald sich die
ersten Anzeichen einer „OFF“-Phase ankün-
digen. Es kann nicht ausgeschlossen wer-
den, 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 therapeuti-
schen Effekt bei dem Patienten erfolgen.

Die optimale Dosierung von Apomorphin-
HCl ist individuell unterschiedlich, aber ein-
mal 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 einzel-
nen Injektionen pro Tag verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass eine tägliche Do-
sis von 100 mg Apomorphin-HCl nicht
überschritten wird und eine einzelne Bolus-
injektion 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 Dompe-
ridon bei einigen Patienten schrittweise
reduziert werden. Aber nur bei wenigen
Patienten kann völlig darauf verzichtet wer-
den, ohne dass Erbrechen oder Hypotonie
auftreten.

Kontinuierliche Infusion

Patienten, die mit einer guten „ON“-Phase
während der Einstellungsphase der Apo-
morphin-Therapie reagiert haben, deren
Zustand 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 Dauer-
infusion mittels Minipumpe oder Perfusor-
spritze 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 wei-
ter erhöht. Dabei sollte eine Erhöhung der
Infusionsrate um 0,5 mg pro Stunde aber
nicht überschritten und zwischen diesen
Dosiserhöhungen eine Zeitspanne von min-
destens vier Stunden eingehalten werden.
Die stündlichen Infusionsraten liegen im Be-
reich 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 motori-
sche Komplikationen während der Nacht-
stunden klagt, ist eine kontinuierliche Infu-
sion über 24 Stunden nicht ratsam. Eine
Toleranz gegenüber der Wirkung von Apo-
morphin-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 kontinuierli-
chen Infusion in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

APO-go Ampullen 10 mg/ml Injektions-/In-
fusionslösung 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 Behand-
lung älterer Menschen mit APO-go hat sich
nicht von der jüngerer Patienten unter-
schieden. Dennoch ist bei Beginn der The-
rapie bei älteren Menschen aufgrund des
Risikos einer orthostatischen Hypotonie
besondere Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-
funktion kann ein Dosierungsschema ange-
wendet werden, das dem empfohlenen
Dosierungsschema bei Erwachsenen und
älteren Patienten ähnlich ist (siehe 4.4).

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.

APO-go darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Apomorphin oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels besteht.

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-/Kreislaufkrankungen 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-de-Pointes-Arrhythmien Vorsicht geboten.

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 Apo-

morphin 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 oder eine Beendigung der Behandlung in Betracht 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.

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 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 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 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:

Durch das enthaltene Natriummetabisulfit können allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie und Bronchospasmus) auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

Neuropsychiatrische Störungen sind bei Parkinson-Patienten häufig. APO-go sollte bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Während der Therapie mit Apomorphin-HCl sind neuropsychiatrische Störungen (einschließlich vorübergehende leichte Verwirrheitszustände und optische Halluzinationen) aufgetreten.

Nicht bekannt:

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

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 Schlafepisoden in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

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

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. 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 (E 223)
 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 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthalten, in Packungen mit 5 Ampullen.

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

Es gibt 2 verschiedene Arten von Ampullen: Ampullen mit einem farbigen Punkt (einzelne Sollbruchstelle).
 Ampullen mit einem umlaufenden Ring an der schmalsten Stelle des Ampullenhalses (umlaufende Sollbruchstelle).

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.

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 Dosis-

erfolg erfolgt unter Berücksichtigung des patientenspezifischen Bedarfs durch den Arzt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Britannia Pharmaceuticals Limited
 200 Longwater Avenue
 Green Park
 Reading
 Berkshire RG2 6GP
 Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:

LICHER MT GmbH
 Langer Acker 18
 30900 Wedemark
 Deutschland
 Tel.: +49 (0) 5130 58 33-0
 Fax: +49 (0) 5130 58 33-400

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

05/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt