

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid 0,5 H₂O.
2 ml enthalten 20 mg Apomorphinhydrochlorid 0,5 H₂O.
5 ml enthalten 50 mg Apomorphinhydrochlorid 0,5 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) 1 mg/ml
Natrium 0,3 mg/ml (maximal)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.
pH-Wert 3–4

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Patienten mit Morbus Parkinson zur Behandlung behinderter motorischer Fluktuationen („On-off“-Phänomen), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit Levodopa (und einem peripheren Decarboxylasehemmer) und/oder anderen Dopamin-Agonisten persistieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Apomorphinhydrochlorid wird subkutan als intermittierende Bolusinjektionen angewendet. Apomorphinhydrochlorid kann auch mit Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe als kontinuierliche subkutane Infusion angewendet werden. Apomorphinhydrochlorid kann mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) oder Wasser für Injektionszwecke verdünnt werden.

Apomorphin darf auf keinen Fall intravenös angewendet werden.

Erwachsene

Auswahl der für Apomorphinhydrochlorid geeigneten Patienten

Für die Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid 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.

Der Patient muss unbedingt auf Domperidon eingestellt sein, und zwar in der Regel auf dreimal täglich 20 mg seit mindestens zwei Tagen vor Therapiebeginn.

Die Einstellung auf Apomorphin soll 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. Die Therapie des Patienten mit Levodopa, mit oder ohne Dopamin-Agonisten, ist vor Beginn der Be-

handlung mit Apomorphinhydrochlorid zu optimieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmung der Schwellendosis

Die für den einzelnen Patienten angemessene Dosis ist durch ein schrittweises Dosierungsschema zu ermitteln. Folgendes Schema wird vorgeschlagen:

Der Patient erhält während einer hypokinetischen oder „Off“-Phase 1 mg Apomorphinhydrochlorid (0,1 ml), also ca. 15 bis 20 Mikrogramm/kg, als subkutane Injektion und wird anschließend 30 Minuten auf eine motorische Reaktion hin beobachtet.

Wird kein bzw. ein lediglich unzureichendes Ansprechen erreicht, kann nach mindestens 40 Minuten eine zweite Dosis von 2 mg Apomorphinhydrochlorid (0,2 ml) subkutan appliziert und der Patient weitere 30 Minuten auf eine entsprechende Reaktion hin beobachtet werden.

Die Dosierung kann durch schrittweises Injektionen im Abstand von jeweils mindestens 40 Minuten so lange gesteigert werden, bis eine entsprechende motorische Reaktion erreicht wird.

Festlegung der Behandlung

Sobald die entsprechende Dosis festgelegt ist, kann bei den ersten Anzeichen einer „Off“-Phase eine einzelne subkutane Injektion in das untere Abdomen oder in die Außenseite des Oberschenkels verabreicht werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption an verschiedenen Injektionsstellen beim selben Patienten unterschiedlich ist. Daher ist der Patient über die nächste Stunde hinsichtlich der Qualität des Ansprechens auf die Behandlung zu beobachten. Je nach der Reaktion des Patienten kann die Dosierung entsprechend geändert werden.

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

Vorsichtsmaßnahmen bei fortgesetzter Behandlung

Die Tagesdosis von Apomorphinhydrochlorid weist erhebliche interindividuelle Unterschiede auf und liegt normalerweise zwischen 3 mg und 30 mg; diese wird in Form von 1 bis 10, manchmal sogar 12 Injektionen täglich verabreicht.

Es wird empfohlen, eine Tagesgesamtdosis von 100 mg Apomorphinhydrochlorid und bei den einzelnen Bolusinjektionen eine Dosis von 10 mg 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 festgelegt 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.

Kontinuierliche Infusion

Patienten, die in 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 eine kontinuierliche subkutane Infusion ein- oder umgestellt werden:

Die kontinuierliche Infusion wird mit einer Rate von 1 mg Apomorphinhydrochlorid (0,1 ml) pro Stunde begonnen und dann je nach individuellem Ansprechen gesteigert. Die Steigerungen der Infusionsrate sollen 0,5 mg pro Stunde in Abständen von mindestens 4 Stunden nicht überschreiten. Die stündlichen Infusionsraten können zwischen 1 mg und 4 mg (0,1 ml und 0,4 ml), entsprechend 0,015–0,06 mg/kg/h, liegen. Die Infusion sollte auf die Wachphase beschränkt sein. 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.

Die oben angegebenen Mengen beziehen sich auf unverdünntes Apomorphinhydrochlorid. Die zu infundierenden Mengen sind je nach der vor der Anwendung vorgenommenen Verdünnung anzupassen.

Bei Bedarf und nach ärztlicher Anweisung müssen sich die Patienten zusätzlich zur kontinuierlichen Infusion gegebenenfalls noch intermittierende Bolusgaben über das Pumpensystem verabreichen.

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Apomorphinhydrochlorid ist bei Kindern und Jugendlichen bis zu 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 der jüngerer Patienten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, Psychosen oder Leberinsuffizienz.

Die intermittierende Behandlung mit Apomorphin ist nicht geeignet für Patienten, die auf Levodopa mit einer „On“-Reaktion ansprechen, welche mit ausgeprägten Dyskinesien oder Dystonien einhergeht.

Apomorphinhydrochlorid 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, darf Apomorphin nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Apomorphin geht mit lokalen subkutanen Wirkungen einher. Diese lassen sich in manchen Fällen durch Rotation der Injektionsstellen oder möglicherweise auch durch den Einsatz von Ultraschall (sofern vorhanden) in Bereichen mit Knötchen und Verhärtungen mindern.

Apomorphinhydrochlorid enthält Natriummetabisulfit, das in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen und Bronchospasmen auslösen kann. Es enthält außerdem Natrium in einer Konzentration von weniger als 1 mmol (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Bei mit Levodopa und Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie berichtet. Wie bei Levodopa sind bei gleichzeitiger Anwendung von Apomorphin regelmäßige Blutbildkontrollen 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 in Zusammenhang gebracht, und andere Dopamin-Agonisten können insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson mit plötz-

lichen Schlafattacken einhergehen. 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 gekommen ist, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Reduktion der Dosierung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Impulskontrollstörungen

Patienten sollten regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltenssymptome, die auf Impulskontrollstörungen schließen lassen, wie beispielsweise pathologisches Spielen, Libido-steigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder zwanghafte Kauflust sowie exzessives und zwanghaftes Essen bei Patienten auftreten können, die mit Dopamin-Agonisten, darunter auch Apomorphinhydrochlorid, behandelt wurden. Bei Entwicklung solcher Symptome sollte eine Reduktion der Dosierung bzw. ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

ACHTUNG: Apomorphin darf nicht auf Kleidung oder Haushaltsoberflächen und -textilien verschüttet werden, da sich damit benetzte Stellen grün verfärben können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird empfohlen, die Anwendung von Apomorphin zusammen mit anderen Arzneistoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung mit Apomorphin in Frage kommende Patienten erhalten so gut wie immer gleichzeitig weitere Arzneimittel gegen Morbus Parkinson. Zu Beginn der Therapie mit Apomorphin ist der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Wirkungsverstärkung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin eingesetzt werden. Eine mögliche Wechselwirkung besteht zwischen Clozapin und Apomorphin, jedoch kann Clozapin auch angewendet 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 hindeuten) (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Apomorphinhydrochlorid bei Schwangeren liegen keine Erfahrungen vor.

Die tierexperimentellen Studien sind im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität nicht ausreichend.

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

Die Anwendung von Apomorphinhydrochlorid während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist eine Entscheidung zu treffen, ob abgestillt oder die Behandlung mit Apomorphin abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Frau zu berücksichtigen sind.

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

Apomorphinhydrochlorid hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid 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 abzuweichen, bis es zu keinen wiederkehrenden Attacken und keiner Somnolenz mehr kommt (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Zur Bewertung von unerwünschten Wirkungen wird folgende Häufigkeitspezifikation verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$)
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).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Hämolytische Anämie und Thrombozytopenie wurden bei mit Apomorphin behandelten Patienten berichtet.
	Selten	Eosinophilie trat während der Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid selten auf.
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. Apomorphin darf bei diesen Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Neuropsychiatrische Störungen (einschließlich vorübergehender leichter Verwirrheitszustände und optischer Halluzinationen) sind während der Therapie mit Apomorphinhydrochlorid aufgetreten.
	Nicht bekannt	Impulskontrollstörungen Pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder zwanghafte Kauflust, exzessives und zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Apomorphinhydrochlorid, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Vorübergehende Sedierung kann zu Beginn der Therapie bei jeder Dosis von Apomorphinhydrochlorid 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.
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 Pannikulitis 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 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 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:
Dopaminerge Mittel; Dopamin-Agonisten

ATC-Code: N04B C07

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Obwohl die Verabreichung von Apomorphin bei intakten Versuchstieren die „Feuerungs-

rate“ 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 durch postsynaptischen Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkung lässt sich auch beim Menschen beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Apomorphin, ein Agonist mit hoher Wirkstärke, wurde in akuten und chronischen Studien bei Parkinsonismus und anderen neurologischen Erkrankungen eingesetzt. Nach subkutaner Injektion lässt sich sein Verbleib anhand eines Zwei-Kompartiment-Modells mit einer Verteilungshalbwertszeit von 5 ($\pm 1,1$) Minuten und einer Eliminationshalbwertszeit von 33 ($\pm 3,9$) Minuten beschreiben. Das klinische Ansprechen korreliert gut mit der Apomorphin-Konzentration

im Liquor. Aus der Wirkstoffresorption, Injektionsmenge, subkutanen Infusion und intravenösen Infusion kann geschlossen werden, dass Apomorphin aus dem subkutanen Gewebe rasch und vollständig resorbiert wird; dies korreliert mit dem schnellen Einsetzen der klinischen Wirkungen (4–12 Minuten). Ferner kann daraus geschlossen werden, dass die kurze

Dauer der klinischen Wirkung der Substanz (etwa 1 Stunde) auf ihre rasche Clearance zurückzuführen ist. Die Metabolisierung von Apomorphin erfolgt zu mindestens 10 % der Gesamtdosis durch Glukuronidierung und Sulfonierung; weitere Abbauege wurden nicht beschrieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf der Grundlage von Studien zur Toxizität bei wiederholter subkutaner Gabe lassen über die in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereits gemachten Angaben 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.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Die Wirkungen von Apomorphin auf die Fortpflanzung wurden bei Ratten untersucht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (Ph. Eur.)
Salzsäure 37 % (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid 99 % (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: zur sofortigen Verwendung.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Wasser für Injektionszwecke in Spritzen aus Polypropylen hergestellten Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2–8 °C und bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die

gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus durchsichtigem, farblosem Glas Typ I mit 2 ml Injektionslösung, Packungen mit 5 oder 10 Ampullen.

Ampullen aus durchsichtigem, farblosem Glas Typ I mit 5 ml Injektionslösung, Packungen mit 5 oder 10 Ampullen. Bündelpackungen mit 25 und 50 Ampullen sind in einigen Ländern verfügbar.

- 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

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat. Die Lösung ist vor der Verwendung auf sichtbare Veränderungen zu prüfen. Die Lösung darf nur dann verwendet werden, wenn sie klar und farblos bis blassgelb ist.

Nur zur einmaligen Anwendung. Restmengen sind zu verwerfen.

Apomorphinhydrochlorid ist mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) und Wasser für Injektionszwecke kompatibel.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Archimedes Pharma UK Limited
250 South Oak Way
Green Park
Reading
Berkshire
RG2 6UG
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

79663.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27 Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8 Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

02/2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt