

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

APO-go® Ampullen 10 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

*\*Afkort tot APO-go in de tekst*

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 10 mg apomorfinehydrochloride

2 ml bevat 20 mg apomorfinehydrochloride

5 ml bevat 50 mg apomorfinehydrochloride

Hulpstof met bekend effect:

natriummetabisulfiet (E223) 1 mg per ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie

Heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing die nagenoeg vrij is van zichtbare deeltjes

pH 3,0-4,0

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van motorische fluctuaties ('on-off' fenomeen) bij patiënten met de ziekte van Parkinson, die niet voldoende reageren op orale anti-Parkinson medicatie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Selectie van patiënten die in aanmerking komen voor injecties met APO-go:

Patiënten die geselecteerd worden voor behandeling met APO-go moeten het begin van hun 'off'symptomen kunnen herkennen en in staat zijn om zichzelf te injecteren of anders een verantwoordelijke verzorger hebben die in staat is om voor hen te injecteren als dat nodig is.

Patiënten die met apomorfine worden behandeld, moeten doorgaans ten minste twee dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling op domperidon worden ingesteld. De dosis domperidon moet naar de laagste effectieve dosis worden getitreerd en zo snel mogelijk worden stopgezet. Alvorens wordt besloten om behandeling met domperidon en apomorfine in te stellen, moeten de risicofactoren voor verlenging van de QT-tijd bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden beoordeeld om te verzekeren dat het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.4).

De behandeling met apomorfine dient te worden begonnen in de gecontroleerde omgeving van een specialistische polikliniek. De patiënt dient onder toezicht te staan van een arts met veel ervaring met de behandeling van de ziekte van Parkinson (een neuroloog bijvoorbeeld). De behandeling van de patiënt met levodopa, met of zonder dopamineagonisten, dient te worden geoptimaliseerd voordat wordt begonnen met de behandeling met APO-go.

## **Dosering**

### *Continue infusie*

Bij patiënten die een goede 'on' periode reactie vertoonden gedurende de startfase van de apomorfine-therapie, maar bij wie de totale controle met intermitterende injecties onbevredigend blijft, of die veel en frequente injecties (meer dan 10 per dag) nodig hebben, kunnen als volgt beginnen met, of overstappen op continue subcutane infusie met een minipomp en/of spuitpomp:

Continue infusie wordt begonnen met een snelheid van 1 mg apomorfine HCl (0,1 ml) per uur waarna deze naar gelang de individuele respons wordt verhoogd. De infusiesnelheid dient niet met meer dan 0,5 mg per uur te worden verhoogd en tussen twee verhogingen dient ten minste 4 uur te verstrijken. De infusiesnelheid per uur kan variëren tussen 1 mg en 4 mg (0,1 ml en 0,4 ml), wat overeenkomt met 0,015 – 0,06 mg/kg/uur. De infusie mag uitsluitend lopen als de patiënt wakker is. Infusies van 24 uur worden afgeraden tenzij de patiënt 's nachts ernstige problemen heeft. Gewenning aan de behandeling lijkt niet op te treden zo lang er 's nachts een periode is van tenminste 4 uur zonder behandeling. Om de 12 uur dient in elk geval een andere infusieplaats te worden gekozen.

Mogelijk moeten patiënten hun continue infusie, indien nodig en zoals daartoe opgedragen door hun arts, aanvullen met intermitterende bolusinjecties.

Tijdens continue infusie kan een verlaging van de dosering van andere dopamineagonisten worden overwogen.

### *Bepalen van de drempeldosering*

De aangewezen dosering voor elke patiënt wordt vastgesteld middels oplopende doseringsschema's. Het volgende schema wordt voorgesteld:

1 mg apomorfine HCl (0,1 ml), dat is ongeveer 15-20 microgram/kg, kan subcutaan worden geïnjecteerd tijdens een hypokinetische oftewel 'off'-periode waarna de patiënt gedurende 30 minuten wordt gemonitord om te zien of er een voldoende motorische respons volgt.

Ontbreekt een respons of is deze onvoldoende dan wordt een tweede dosis van 2 mg apomorfine HCl (0,2 ml) subcutaan geïnjecteerd waarna de patiënt opnieuw gedurende 30 minuten wordt gemonitord om te zien of er nu wel een voldoende respons komt.

De dosis kan bij iedere volgende injectie worden verhoogd met tussen twee injecties een tijdsduur van ten minste veertig minuten totdat een bevredigende motorische respons wordt verkregen.

### *Behandeling instellen*

Als de aangewezen dosering eenmaal is vastgesteld, kan bij de eerste tekenen van een 'off'-episode één subcutane injectie worden gegeven in de onderbuik of het bovenbeen (aan de buitenkant). Het kan niet worden uitgesloten dat de absorptie bij een en dezelfde persoon verschilt afhankelijk van de injectieplaats. De patiënt dient bijgevolg gedurende een uur na de injectie te worden geobserveerd om de kwaliteit van de respons op de behandeling te beoordelen. Afhankelijk van de respons van de patiënt kan de dosering worden aangepast.

De optimale dosering apomorfinehydrochloride verschilt van persoon tot persoon, maar als die eenmaal is bepaald, blijft die voor elke patiënt relatief constant.

### *Voorzorgsmaatregelen bij continue behandeling*

De dagelijkse dosering APO-go loopt van patiënt tot patiënt sterk uiteen en ligt doorgaans ergens tussen de 3 mg en 30 mg, welke dosering als 1 tot 10 injecties en soms zelfs 12 afzonderlijke injecties per dag wordt gegeven.

Aanbevolen wordt dat de totale dagelijkse dosering apomorfine HCl de 100 mg niet overschrijdt en dat individuele bolusinjecties de 10 mg niet overschrijden.

Bij klinische onderzoeken is het meestal wel mogelijk gebleken om de dosering levodopa enigszins te verlagen.

Het effect hiervan loopt van patiënt tot patiënt aanzienlijk uiteen en tot zo'n verlaging mag dan ook uitsluitend door een ervaren arts worden besloten.

Als de behandeling eenmaal is ingesteld, kan de behandeling met domperidon geleidelijk worden verlaagd bij sommige patiënten maar slechts bij enkele kan deze behandeling helemaal achterwege blijven zonder dat zij nog moeten braken of hypotensie hebben.

#### *Pediatrische patiënten*

APO-go Ampullen 10 mg/ml oplossing voor injectie of infusie is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

#### *Ouderen*

Veel patiënten met de ziekte van Parkinson zijn ouderen en onder hen die bij klinische onderzoeken met APO-go zijn onderzocht, bevinden zich verhoudingsgewijs veel ouderen. De behandeling van oudere patiënten die APO-go krijgen, verschilt niet van die van jongere patiënten. Extra voorzichtigheid is echter geboden gedurende de aanvangsperiode van de therapie bij ouderen vanwege het risico van posturale hypotensie.

#### *Verminderde nierfunctie*

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4) kan een soortgelijk doseringsschema worden gevolgd als dat wordt aanbevolen voor volwassenen en ouderen.

#### Wijze van toediening

APO-go Ampullen 10 mg/ml oplossing voor injectie of infusie is bestemd voor subcutaan gebruik middels intermitterende bolusinjectie. APO-go Ampullen 10 mg/ml oplossing voor injectie of infusie kan ook worden toegediend als een continue subcutane infusie met behulp van een minipomp en/of spuitpomp (zie rubriek 6.6).

#### **Apomorfine mag niet intraveneus worden toegediend.**

Niet gebruiken als de oplossing groen is verkleurd. Inspecteer de oplossing visueel voorafgaand aan gebruik. Uitsluitend heldere en kleurloze oplossingen mogen worden gebruikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Bij patiënten met onderdrukte ademhaling, dementie, psychotische ziekten of leverinsufficiëntie.

Een behandeling met apomorfine HCl mag niet worden toegediend aan patiënten die een 'on'-respons hebben op levodopa die wordt verstoord door ernstige dyskinesie of dystonie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

APO-go dient niet te worden toegediend aan patiënten waarvan bekend is dat ze overgevoelig zijn voor apomorfine of een hulpstof in het geneesmiddel.

Gelijktijdig gebruik met ondansetron (zie rubriek 4.5)

APO-go is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Apomorfine HCl dient met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een nier-, long- of cardiovasculaire ziekte en personen die gevoelig zijn voor misselijkheid en braken.

Extra voorzichtigheid wordt aangeraden tijdens het begin van de behandeling bij ouderen en/of verzwakte patiënten.

Aangezien apomorfine hypotensie kan veroorzaken, ook wanneer dit wordt gegeven na voorbehandeling met domperidon, dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met pre-existente hartziekte of bij patiënten die vasoactieve geneesmiddelen gebruiken zoals antihypertensiva, en vooral bij patiënten met pre-existente posturale hypotensie.

Aangezien apomorfine QT-verlenging kan veroorzaken, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het behandelen van patiënten met een risico van torsade de pointes aritmieën.

Bij gebruik in combinatie met domperidon moeten de risicofactoren bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden beoordeeld. Dit moet voorafgaand aan en tijdens de behandeling gebeuren. Belangrijke risicofactoren zijn ernstige onderliggende hartziekten zoals congestief hartfalen, ernstige leverinsufficiëntie of ernstige verstoring van de elektrolytenhuishouding. Ook medicatie die een invloed kan hebben op de elektrolytenbalans, het CYP3A4-metabolisme of de QT-tijd moet worden beoordeeld. Het is aanbevolen om monitoring uit te voeren voor een effect op de QTc-tijd. Er moet een ECG worden uitgevoerd:

- vóór de behandeling met domperidon
- tijdens de instelfase van de behandeling
- nadien, wanneer dit klinisch is aangewezen.

De patiënt moet de instructie krijgen om mogelijke hartsymptomen zoals hartkloppingen, syncope of bijna-syncope te melden. Patiënten moeten ook melding maken van klinische veranderingen die tot hypokaliëmie kunnen leiden, zoals gastro-enteritis of het instellen van behandeling met diuretica.

De risicofactoren moeten bij elk medisch consult worden herbeoordeeld.

Apomorfine wordt in verband gebracht met plaatselijke subcutane effecten. Deze kunnen soms worden verminderd door injectieplaatsen af te wisselen of mogelijk door het gebruik van ultrageluid (indien beschikbaar) om plaatsen met knobbels of verhardingen te voorkomen.

Bij patiënten die zijn behandeld met apomorfine is ook melding gemaakt van hemolytische anemie en trombocytopenie. Er dient regelmatig hematologisch onderzoek plaats te vinden, net als bij levodopa wanneer dit gelijktijdig met apomorfine wordt gegeven.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer apomorfine wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen, vooral die met een kleine therapeutische breedte (zie rubriek 4.5).

Veel patiënten met de ziekte van Parkinson in een gevorderd stadium hebben ook neuropsychiatrische problemen. Er zijn aanwijzingen dat apomorfine de neuropsychiatrische stoornissen van sommige patiënten mogelijk verergert. Bijzondere behoedzaamheid dient te worden betracht wanneer apomorfine bij deze patiënten wordt gebruikt.

Apomorfine is in verband gebracht met slaperigheid, en andere dopamineagonisten kunnen in verband worden gebracht met plotselinge slaapaanvallen, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en worden geadviseerd om tijdens hun behandeling met apomorfine voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen of bedienen van machines. Patiënten die al eens slaperigheid zijn geworden mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen. Daarnaast kan een verlaging van de dosering worden overwogen.

#### *Stoornissen in de impulsbeheersing*

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder apomorfine, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen. .

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis die resulteert in excessief gebruik van het product en wordt waargenomen bij sommige patiënten die met apomorfine behandeld worden. Voordat met de behandeling wordt gestart, dienen patiënten en verzorgers te worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS.

APO-go Ampullen 10 mg/ml oplossing voor injectie of infusie bevat natriummetabisulfiet, dat in zeldzame gevallen ernstige allergische reacties en bronchospasme kan veroorzaken.

Dit geneesmiddelproduct bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml, d.w.z. in wezen natriumloos.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Patiënten die geselecteerd zijn voor behandeling met apomorfine HCl gebruiken bijna zeker ook gelijktijdig geneesmiddelen voor hun ziekte van Parkinson. In de beginfase van de behandeling met apomorfine HCl dient de patiënt te worden gecontroleerd op ongewone bijwerkingen of tekenen van een versterkt effect.

Neuroleptische geneesmiddelen hebben mogelijk een antagonistisch effect als ze samen met apomorfine worden gebruikt. Tussen clozapine en apomorfine treedt mogelijk een interactie op, maar clozapine wordt mogelijk ook gebruikt om symptomen van neuropsychiatrische complicaties te verminderen.

Indien neuroleptische geneesmiddelen moeten worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson die worden behandeld met dopamine-agonisten, kan een geleidelijke verlaging van de apomorfinedosering worden overwogen wanneer de toediening via minipomp en/of pompspuit geschiedt (symptomen die wijzen op neuroleptisch maligne syndroom zijn in zeldzame gevallen gemeld bij het plotseling onttrekken van dopaminerge therapie).

Gelijktijdig gebruik van apomorfine met ondansetron kan leiden tot ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Dergelijke effecten kunnen ook optreden bij gebruik van andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten.

De mogelijke effecten van apomorfine op de plasmaconcentraties van andere geneesmiddelen zijn niet onderzocht. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer apomorfine wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen, met name die met een nauw therapeutisch bereik.

##### Antihypertensiva en cardiaal actieve geneesmiddelen

Apomorfine kan het antihypertensieve effect van deze geneesmiddelen versterken, zelfs indien tegelijk domperidon wordt gegeven (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen wordt om apomorfine niet samen met geneesmiddelen te gebruiken waarvan bekend is dat die het QT-interval verlengen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van apomorfine bij zwangere vrouwen.

Reproductieonderzoeken bij dieren wijzen niet op teratogene effecten, maar doseringen die werden toegediend aan ratten en die toxisch zijn voor de moeder kunnen ertoe leiden dat jongen geen adem kunnen halen. Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Zie rubriek 5.3.

APO-go dient niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen tenzij dat duidelijk noodzakelijk is.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of apomorfine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij het besluit om al dan niet door te gaan met het geven van borstvoeding of al dan niet door te gaan met de behandeling met APO-go dient daarom

rekening te worden gehouden met het voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het voordeel van een behandeling met APO-go voor de moeder.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Apomorfine HCl heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die worden behandeld met apomorfine en die last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moet worden verteld dat ze geen voertuigen mogen besturen of handelingen mogen verrichten (bijvoorbeeld machines bedienen) waarbij verminderde alertheid het risico vergroot van ernstig letsel bij, of overlijden van henzelf of anderen totdat dergelijke terugkerende aanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ) Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ ) Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ) Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Soms:*

Bij patiënten die zijn behandeld met apomorfine is melding gemaakt van hemolytische anemie en trombocytopenie.

*Zelden:*

Eosinofilie is in zeldzame gevallen opgetreden tijdens behandeling met apomorfine HCl.

##### Immuunsysteemaandoeningen

*Zelden:*

Vanwege de aanwezigheid van natriummetabisulfiet kunnen zich allergische reacties (waaronder anafylaxie en bronchospasme) voordoen.

##### Psychische stoornissen

*Zeer vaak:*

Hallucinaties

*Vaak:*

Neuropsychiatrische stoornissen (waaronder voorbijgaande lichte verwardheid en visuele hallucinaties) zijn wel opgetreden tijdens behandeling met apomorfine HCl.

*Niet bekend:*

Stoornissen in de impulsbeheersing: Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder apomorfine (zie rubriek 4.4).

Agressie, agitatie

##### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:*

Voorbijgaande sedatie bij elke dosis apomorfine HCl kan aan het begin van de behandeling optreden; dit verdwijnt gewoonlijk in de loop van de eerste paar weken.

Apomorfine wordt in verband gebracht met slaperigheid.

Er is ook melding gemaakt van duizeligheid/licht in het hoofd zijn.

*Soms:*

Apomorfine kan dyskinesieën teweegbrengen tijdens 'on'-perioden. In sommige gevallen kunnen die ernstig zijn en bij enkele patiënten hebben ze mogelijk beëindiging van de behandeling tot gevolg.

*Niet bekend:*

Syncope  
Hoofdpijn

#### Bloedvataandoeningen

*Soms:*

Posturale hypotensie wordt niet vaak gezien en is gewoonlijk van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.4).

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Vaak:*

Er is melding gemaakt van gapen tijdens behandeling met apomorfine.

*Soms:*

Er is melding gemaakt van ademhalingsproblemen.

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

*Vaak:*

Misselijkheid en braken, vooral wanneer voor het eerst wordt begonnen met apomorfine, gewoonlijk als gevolg van het niet gebruiken van domperidon (zie rubriek 4.2).

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Soms:*

Er is melding gemaakt van plaatselijke en gegeneraliseerde uitslag.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Zeer vaak:*

De meeste patiënten krijgen reacties op de injectieplaats, vooral bij continu gebruik. Hiertoe behoren mogelijk subcutane knobbels, induratie, erytheem, gevoeligheid en panniculitis. Er kunnen ook allerlei andere plaatselijke reacties optreden (zoals irritatie, jeuk, bloeduitstorting en pijn).

*Soms:*

Er is melding gemaakt van necrose en ulceratie op de injectieplaats.

*Niet bekend:*

Er is melding gemaakt van perifere oedeem.

#### Onderzoeken

*Soms:*

Er is melding gemaakt van positieve Coombs-tests voor patiënten die apomorfine kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er is weinig klinische ervaring met overdosering met apomorfine via deze toedieningsweg. Symptomen van overdosering kunnen empirisch worden behandeld zoals hieronder wordt voorgesteld:

- overmatig braken kan worden behandeld met domperidon.
- respiratoire depressie kan worden behandeld met naloxon.
- hypotensie: gepaste maatregelen dienen te worden genomen, bijvoorbeeld het voeteneinde van het bed verhogen.
- bradycardie kan worden behandeld met atropine.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Dopamine-agonisten ATC-code: N04B C07

Apomorfine stimuleert rechtstreeks dopaminereceptoren en hoewel het eigenschappen heeft van zowel D1- als D2-receptoragonisten, heeft het niet dezelfde transport- of metabole routes als levodopa.

Hoewel bij experimenten op niet-gesteriliseerde dieren toediening van apomorfine de vuursnelheid van nigrostriatale cellen onderdrukt en in lage dosering een afname van de locomotorische activiteit blijkt te veroorzaken (vermoedelijk door presynaptische remming van vrijgave van endogene dopamine) worden de uitwerkingen ervan op motorische invaliditeit bij Parkinson waarschijnlijk gemedieerd op post-synaptische receptorplaatsen. Dit bifasische effect wordt ook bij mensen waargenomen.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

##### Distributie en eliminatie

Na subcutane injectie van apomorfine kan het lot ervan worden beschreven met een tweecompartimentenmodel met een verdelingshalfwaardetijd van 5 ( $\pm 1,1$ ) minuten en een eliminatiehalfwaardetijd van 33 ( $\pm 3,9$ ) minuten. De klinische respons correleert goed met de apomorfineconcentratie in de cerebrospinale vloeistof, waarbij de verdeling van het werkzame bestanddeel het best kan worden beschreven met een tweecompartimentenmodel.

##### Absorptie

Apomorfine wordt snel en volledig geabsorbeerd uit subcutaan weefsel, wat correleert met het spoedig optreden van klinische effecten (4-12 minuten), en de korte duur van de klinische uitwerking van het actieve bestanddeel (ongeveer 1 uur) wordt verklaard door de snelle klaring ervan.

Het metabolisme van apomorfine vindt plaats via glucuronidatie en sulfonatie tot ten minste 10 procent van het totaal; andere routes zijn niet beschreven.

#### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit toxiciteitsonderzoeken met herhaalde subcutane toediening bleek, buiten de informatie in andere rubrieken van de SPC, geen bijzonder gevaar voor mensen.

*In vitro*-genotoxiciteitsonderzoeken lieten mutagene en clastogene effecten zien, hoogstwaarschijnlijk ten gevolge van producten die ontstaan door oxidatie van apomorfine. Apomorfine was echter niet genotoxisch in de uitgevoerde *in vivo*-onderzoeken.

Het effect van apomorfine op de reproductie is onderzocht bij ratten. Apomorfine was bij deze soort niet teratogeen, maar opgemerkt werd dat doses die toxisch waren voor de moeder ertoe kunnen leiden dat zwangerschapszorg verloren gaat en dat jongen geen adem kunnen halen.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken verricht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriummetabisulfiet (E223)  
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na opening onmiddellijk gebruiken. Gooi eventueel niet-gebruikte inhoud weg.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ampullen (glas, type I) met 2 ml oplossing voor injectie of infusie, in verpakkingen van 5 ampullen.  
Ampullen (glas, type I) met 5 ml oplossing voor injectie of infusie, in verpakkingen van 5 ampullen.

De ampullen zijn verpakt in een plastic schaalpje in een kartonnen doos.

Elke ampul is gedeeltelijk ingesneden met een gekleurde stip direct boven het korte markeerlijntje.  
Deze markeerlijn is de breuklijn van de ampul.

In sommige landen zijn bundelverpakkingen met 25 en 50 ampullen verkrijgbaar.  
De bundelverpakking met 25 ampullen bestaat uit 5 verpakkingen met elk 5 ampullen.  
De bundelverpakking met 50 ampullen bestaat uit 10 verpakkingen met elk 5 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet gebruiken als de oplossing groen is geworden.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Uitsluitend heldere en kleurloze oplossingen mogen worden gebruikt.

Voor eenmalig gebruik. Eventueel ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Continue infusie en het gebruik van een minipomp en/of spuitpomp.

Uw arts zal bepalen welke minipomp en/of spuitpomp en welke instelling (dosering) u moet gebruiken in overeenstemming met wat de patiënt specifiek nodig heeft.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastr. 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder nummer: RVG 109039.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2012

Datum van laatste verlenging: 8 juni 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.5: 2 november 2023