

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apomorfine hydrochloride PharmSwed 5 mg/ml, oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml bevat 5 mg apomorfinehydrochloridehemihydraat.

Eén ampul van 20 ml bevat 100 mg apomorfinehydrochloridehemihydraat.

Hulpstof met bekend effect: natriummetabisulfiet 1 mg per ml.

Bevat 3.3 mg natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie

Heldere en vrijwel kleurloze oplossing

pH 2,6 tot 4,0

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

De behandeling van motorische fluctuaties ('on-off'-verschijnselen) bij patiënten met de ziekte van Parkinson die onvoldoende gereguleerd zijn met orale antiparkinsonmedicatie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

#### Geschikte patiënten voor Apomorfine hydrochloride PharmSwed

Patiënten die zijn geselecteerd voor een behandeling met Apomorfine hydrochloride PharmSwed moeten in staat zijn om het begin van hun "off" symptomen te herkennen en in staat de naald s.c. zelf kunnen inbrengen of anders een verantwoordelijke verzorger hebben die indien nodig de naald s.c. voor hen kan inbrengen.

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).

Een behandeling met apomorfine moet opgestart worden in een gecontroleerde omgeving van een gespecialiseerde kliniek. De behandeling moet gegeven worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte van Parkinson (bijv. neuroloog). De behandeling van de patiënt met levodopa, met of zonder dopamineagonisten, moet geoptimaliseerd zijn voordat de behandeling met Apomorfine hydrochloride PharmSwed gestart wordt.

#### Vaststellen van de behandeling

Op basis van de respons van de patiënt kunnen er wijzigingen in de dosering worden aangebracht.

De optimale dosering van apomorfinehydrochloride is per persoon verschillend, maar blijft relatief constant voor elke patiënt zodra deze is bepaald.

#### Voorzorgsmaatregelen bij voortzetting van de behandeling

De dagelijkse dosis Apomorfine hydrochloride PharmSwed verschilt sterk van patiënt tot patiënt en ligt gewoonlijk tussen 3 tot 30 mg.

De totale dagelijkse dosis apomorfinehydrochloride mag niet meer zijn dan 100 mg.

In klinische onderzoeken is het gewoonlijk mogelijk geweest om de dosis levodopa licht te verlagen. Dit varieert echter aanzienlijk tussen patiënten en moet zorgvuldig door een ervaren arts worden uitgevoerd.

Zodra de behandeling is vastgesteld, kan de therapie met domperidon bij sommige patiënten geleidelijk worden verminderd. Slechts bij enkele patiënten kan domperidon volledig worden stopgezet zonder dat dit leidt tot braken of hypotensie.

#### Pediatrische patiënten

Apomorfine hydrochloride PharmSwed 5 mg/ml, oplossing voor infusie, is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Ouderen

Ouderen zijn goed vertegenwoordigd in de populatie patiënten met de ziekte van Parkinson en vormen een groot deel van de patiënten die tijdens klinische onderzoeken naar apomorfinehydrochloride bestudeerd worden. De behandeling met apomorfinehydrochloride was bij ouderen en jongere patiënten gelijk. Tijdens de start van de therapie is bij oudere patiënten echter extra voorzichtigheid geboden vanwege het risico op posturale hypotensie.

#### Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie kan een dosisschema gevolgd worden dat vergelijkbaar is met het schema dat wordt aanbevolen voor volwassenen en ouderen (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

Apomorfine hydrochloride PharmSwed 5 mg/ml, oplossing voor infusie, is bedoeld voor onverdund gebruik als een continue subcutane infusie middels een minipomp en/of spuitpomp (infuuspomp).

*Apomorfine mag niet via de intraveneuze route toegediend worden.*

Niet gebruiken als de oplossing groen is geworden. De oplossing moet vóór gebruik visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen gebruikt worden. Zie rubriek 6.6.

#### Continue infusie

Patiënten die een goede 'on-periode'-respons hebben laten zien tijdens een eerste apomorfine-injectie, maar bij wie de totale regulering onbevredigend blijft bij het gebruik van intermitterende injecties of die veel en frequente injecties (meer dan 10 per dag) nodig hebben, kunnen als volgt starten met of worden overgezet op continue subcutane infusie middels een minipomp en/of spuitpomp:

De keuze voor de te gebruiken minipomp en/of spuitpomp en de vereiste doseringsinstellingen wordt gemaakt door de arts, in overeenstemming met de specifieke behoeften van de patiënt.

De drempeldosis voor continue infusie moet als volgt worden bepaald:

Continue infusie wordt gestart met een snelheid van 1 mg apomorfinehydrochloride (0,2 ml) per uur. De dosis kan daarna verhoogd worden overeenkomstig de respons van de patiënt gedurende die specifieke dag. De toename van de infusiesnelheid mag niet groter zijn dan 0,5 mg met intervallen van ten minste 4 uur. De infusiesnelheden per uur kunnen liggen tussen 1 mg en 4 mg (0,2 ml en 0,8 ml), equivalent aan 0,014 - 0,06 mg/kg/uur. Infusies mogen alleen lopen wanneer de patiënt wakker is.

Tenzij de patiënt 's nachts ernstige problemen ondervindt, worden 24-uurs-infusies niet aangeraden. Er lijkt zich geen tolerantie voor de therapie voor te doen zolang er 's nachts een behandelvrije periode is van ten minste 4 uur. De infusieplek moet elke 12 uur gewisseld worden.

Indien nodig en op voorschrift van een arts dient de continue infusie eventueel aangevuld te worden met intermitterende bolusdoses.

Tijdens de behandeling met continue infusie kan een dosisverlaging van andere dopamineagonisten overwogen worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Respiratoire depressie, dementie, psychotische aandoeningen of leverinsufficiëntie.

Een behandeling met apomorfinehydrochloride moet niet gegeven worden aan patiënten die als reactie op levodopa ernstige dyskinesie of dystonie krijgen.

Gelijktijdig gebruik met ondansetron (zie rubriek 4.5).

Apomorfine hydrochloride PharmSwed mag niet gegeven worden aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

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

Apomorfine hydrochloride moet met voorzichtigheid gegeven worden aan patiënten met renale, pulmonale of cardiovasculaire aandoeningen en personen die neigen tot misselijkheid en braken.

Extra voorzichtigheid is geboden bij ouderen en/of verzwakte patiënten tijdens de start van de therapie.

Aangezien apomorfine hypotensie kan veroorzaken, zelfs wanneer het gegeven wordt met domperidon, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een hartaandoening of bij patiënten die vasoactieve geneesmiddelen gebruiken, zoals antihypertensiva, en vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van posturale hypotensie.

Aangezien apomorfine, vooral in een hoge dosis, mogelijk kan leiden tot een QT-verlenging, moet voorzichtigheid betracht worden bij het behandelen van patiënten die risico lopen op torsade de pointes-aritmie.

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 lokale subcutane reacties. Deze kunnen soms verminderd worden door van injectieplaats te wisselen of eventueel door het gebruik van echografie (indien beschikbaar) voor gebieden met nodulatie en induratie.

Hemolytische anemie is gemeld bij patiënten die behandeld werden met levodopa en apomorfine. Er moeten met regelmatige tussenpozen hematologische tests worden uitgevoerd, net als met levodopa als dit gelijktijdig met apomorfine wordt gegeven.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer apomorfine gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen, vooral die met een smal therapeutisch bereik (zie rubriek 4.5).

Bij veel patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson komen gelijktijdig neuropsychiatrische problemen voor. Er is bewijs dat neuropsychiatrische stoornissen bij sommige patiënten verergerd kunnen worden door apomorfine. Extra voorzichtigheid is geboden als 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 het advies krijgen om tijdens een behandeling met apomorfine voorzichtig te zijn tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Patiënten die last hebben gehad van slaperigheid moeten afzien van het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Daarnaast kan verlaging van de dosering of beëindiging van de behandeling overwogen worden.

#### 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 Apomorfinehydrochloride PharmSwed 5 mg/ml, oplossing voor infusie, 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 dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

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.

Apomorfine hydrochloride PharmSwed 5 mg/ml, oplossing voor infusie, bevat natriummetabisulfaat dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 3,3 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,17% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

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

Patiënten die zijn geselecteerd voor een behandeling met apomorfinehydrochloride gebruiken vrijwel zeker gelijktijdig ook geneesmiddelen voor hun ziekte van Parkinson. In de beginstadia van de behandeling met apomorfinehydrochloride moet de patiënt gecontroleerd worden op ongebruikelijke bijwerkingen of tekenen van potentiëring van het effect.

Neuroleptica kunnen een antagonistisch effect hebben bij gebruik met apomorfine. Er is interactie mogelijk tussen clozapine en apomorfine. Clozapine kan echter ook gebruikt worden voor het verminderen van de symptomen van neuropsychiatrische complicaties.

Indien neuroleptica gebruikt moeten worden bij parkinsonpatiënten die behandeld worden met dopamineagonisten, kan een geleidelijke verlaging van de dosis apomorfine overwogen worden wanneer toediening plaatsvindt middels een minipomp en/of spuitpomp (symptomen die wijzen op het maligne neurolepticasyndroom zijn in zeldzame gevallen gemeld bij het abrupt staken van een dopaminerge behandeling).

De mogelijke effecten van apomorfine op de plasmaconcentraties van andere geneesmiddelen zijn niet onderzocht. Voorzichtigheid wordt daarom geadviseerd wanneer apomorfine gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen, vooral die met een smal therapeutisch bereik.

#### Antihypertensiva en cardioactieve geneesmiddelen

Zelfs bij gelijktijdige toediening met domperidon kan apomorfine de antihypertensieve effecten van deze geneesmiddelen versterken (zie rubriek 4.4).

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

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.

### **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 aan ratten toegediende doseringen die toxisch zijn voor de moeder kunnen bij pasgeboren nakomelingen leiden tot respiratoir falen. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Apomorfine hydrochloride PharmSwed mag derhalve uitsluitend tijdens de zwangerschap gebruikt worden als dit absoluut noodzakelijk is.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of apomorfine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het besluit over doorgaan/stoppen met borstvoeding of over het voortzetten/stoppen van de behandeling met Apomorfine hydrochloride PharmSwed moet genomen worden na overweging van de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling met Apomorfine hydrochloride PharmSwed voor de moeder.

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

Apomorfinehydrochloride heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die worden behandeld met apomorfine en die slaperigheid vertonen en/of plotse slaapaanvallen hebben, moet verteld worden dat, totdat deze terugkerende aanvallen en de slaperigheid verdwenen zijn, ze geen voertuigen mogen besturen of handelingen mogen verrichten (bijv. machines bedienen) waarbij ze door een verminderde alertheid henzelf of anderen kunnen blootstellen aan ernstig letsel of overlijden (zie ook rubriek 4.4).

### **4.8 Bijwerkingen**

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )

Zeer zelden ( $<1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<p><b><u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u></b>  <i>Soms</i></p> <p><i>Zelden</i></p>	<p>Hemolytische anemie, trombocytopenie</p> <p>Eosinofilie</p>
<p><b><u>Immuunsysteemaandoeningen</u></b>  <i>Zelden</i></p>	<p>Allergische reacties vanwege de aanwezigheid van natriummetabisulfiet (waaronder anafylaxie en bronchospasmen).</p>
<p><b><u>Psychische stoornissen</u></b>  <i>Zeer vaak</i></p> <p><i>Vaak</i></p> <p><i>Niet bekend</i></p>	<p>Hallucinaties</p> <p>Neuropsychiatrische stoornissen (waaronder tijdelijke lichte verwardheid en visuele hallucinaties)</p> <p>Stoornissen in de impulsbeheersing: Pathologisch gokken, verhoogd libido en hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbui en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder Apomorfinehydrochloride PharmSwed 5 mg/ml, oplossing voor infusie (zie rubriek 4.4).  Agressie, agitatie</p>
<p><b><u>Zenuwstelselaandoeningen</u></b>  <i>Vaak</i></p> <p><i>Soms</i></p> <p><i>Niet bekend</i></p>	<p>Bij aanvang van de therapie kan bij elke dosis apomorfinehydrochloride voorbijgaande sedatie optreden. Dit verdwijnt gewoonlijk gedurende de eerste paar weken.  Slaperigheid  Duizeligheid/licht gevoel</p> <p>Apomorfine kan dyskinesie induceren tijdens ‘onperioden’ die in sommige gevallen ernstig kan zijn en bij enkele patiënten kan leiden tot stopzetting van de behandeling.  Syncope, hoofdpijn</p>
<p><b><u>Bloedvataandoeningen</u></b>  <i>Soms</i></p>	<p>Posturale hypotensie (zie rubriek 4.4).</p>
<p><b><u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u></b>  <i>Vaak</i></p> <p><i>Soms</i></p>	<p>Geeuwen</p> <p>Ademhalingsproblemen</p>
<p><b><u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u></b>  <i>Vaak</i></p>	<p>Misselijkheid en braken, vooral bij aanvang van de behandeling met apomorfine, gewoonlijk omdat er geen domperidon is gebruikt (zie rubriek 4.2).</p>
<p><b><u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u></b>  <i>Soms</i></p>	<p>Lokale en gegeneraliseerde uitslag</p>

<p><b><u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u></b> <i>Zeer vaak</i></p> <p><i>Soms</i></p> <p><i>Niet bekend</i></p>	<p>De meeste patiënten ondervinden reacties op de injectieplaats, vooral bij continu gebruik. Hierbij kan het gaan om subcutane noduli, induratie, erytheem, gevoeligheid en panniculitis. Er kan ook een aantal andere lokale reacties optreden (zoals irritatie, pruritus, bloeduitstorting en pijn).</p> <p>Necrose en ulceratie op de injectieplaats</p> <p>Perifeer oedeem</p>
<p><b><u>Onderzoeken</u></b> <i>Soms</i></p>	<p>Positieve Coombs-tests voor patiënten die levodopa en apomorfine kregen</p>

### **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 door apomorfine middels subcutane toediening. Symptomen van overdosering kunnen empirisch behandeld worden zoals hieronder wordt voorgesteld:

Overmatig braken kan behandeld worden met domperidon.

Respiratoire depressie kan behandeld worden met naloxon.

Hypotensie: er moeten gepaste maatregelen genomen worden, bijv. verhoging van het voeteneind van het bed.

Bradycardie kan behandeld worden met atropine.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: dopamineagonisten, ATC-code: N04BC07

Apomorfine is een rechtstreekse stimulant van dopaminereceptoren. Hoewel het middel eigenschappen bezit van zowel D1- en D2-receptoragonisten, deelt het geen transport- of metabole routes met levodopa.

Hoewel de toediening van apomorfine aan intacte proefdieren de vuursnelheid van nigrostriatale cellen onderdrukt en gebleken is dat een lage dosis een verminderde locomotorische activiteit oplevert (vermoedelijk door presynaptische remming van de endogene afgifte van dopamine), wordt de werking ervan op de motorische invaliditeit bij de ziekte van Parkinson waarschijnlijk gemedieerd op postsynaptische receptorplaatsen. Dit bifasische effect wordt ook waargenomen bij mensen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na subcutane injectie van apomorfine kan de farmacokinetiek ervan beschreven worden aan de hand van een tweecompartimentenmodel met een distributiehalfwaardetijd van 5 ( $\pm$  1,1) minuten en een



eliminatiehalfwaardetijd van 33 ( $\pm$  3,9) minuten. De klinische respons correleert goed met de apomorfinespiegels in de cerebrospinale vloeistof. Apomorfine wordt snel en volledig opgenomen uit subcutaan weefsel, hetgeen correleert met de snelle intreding van klinische effecten (4-12 minuten). De korte duur van de klinische werking van apomorfine (ongeveer 1 uur) is te verklaren door de snelle klaring ervan. Het metabolisme van apomorfine vindt plaats via glucuronidering en sulfonering tot ten minste 10% van het totaal; andere routes zijn niet beschreven.

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

Onderzoeken naar subcutane toxiciteit bij herhaalde doses laten, buiten de informatie die is opgenomen in andere rubrieken van de SmPC, geen speciaal gevaar voor mensen zien.

*In vitro*-genotoxiciteitsonderzoeken hebben mutagene en clastogene effecten aangetoond die hoogstwaarschijnlijk het gevolg zijn van producten die door oxidatie van apomorfine gevormd worden. Apomorfine was echter niet genotoxisch in *in vivo*-onderzoeken.

Het effect van apomorfine op de reproductie is onderzocht bij ratten. Apomorfine was bij deze soort niet teratogeen, maar waargenomen is dat doses die toxisch zijn voor de moeder kunnen leiden tot verlies van moederlijke aandacht en respiratoir falen bij pasgeboren nakomelingen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de carcinogeniciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Natriummetabisulfiet (E223)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Vanwege het ontbreken van compatibiliteitsonderzoeken mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na het openen en vullen van het geneesmiddel in spuiten: chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 96 uur (4 dagen) bij 30-35°C, wanneer opgeslagen beschermd tegen licht. Vanuit microbiologisch oogpunt, tenzij de wijze van opening en de verdere behandeling het risico van microbiële contaminatie uitsluit, moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Al het ongebruikte geneesmiddel weggooien.

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

In de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
Bewaren beneden 25°C.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

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

Flacon (glas type I) met een butylrubberen stop met aluminium verzegeling met 20 ml..  
Verpakkingsgrootten: 1 flacon, 5 falcons of 30 (6x5) flacons (bundelverpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Niet gebruiken als de oplossing groen is geworden. De oplossing moet vóór gebruik visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen gebruikt worden. Zie rubriek 4.2.

Na gebruik dienen de ampullen, injectiespuiten en ongebruikte inhoud weggegooid te worden.

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

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

Evolan Pharma AB  
Box 120  
182 12 Danderyd  
Zweden

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

RVG 112181

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 oktober 2012

Datum van hernieuwing van de vergunning: 16 juli 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.5: 20 september 2023