

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Apomorphin-neuraxpharm 10 mg/ml  
Injektions-/Infusionslösung

Wirkstoff:

Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.)

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält  
10 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph. Eur.).

1 Ampulle mit 5 ml Injektions-/Infusions-  
lösung enthält 50 mg Apomorphinhydro-  
chlorid (Ph. Eur.).

*Sonstige Bestandteile*

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit  
einem pH-Wert von 3,0 - 4,0.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der  
Anwendung**

Apomorphin-neuraxpharm wird subkutan  
als intermittierende Bolusinjektion ange-  
wendet.

Apomorphin-neuraxpharm kann auch mit  
Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzen-  
pumpe als subkutane Dauerinfusion verab-  
reicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

**Apomorphin-neuraxpharm darf nicht intra-  
venös angewendet werden.**

Erwachsene

*Auswahl der für Apomorphin-  
neuraxpharm geeigneten Patienten*

Für die Behandlung mit Apomorphin-neu-  
raxpharm in Frage kommende Patienten  
müssen das Einsetzen der „Off“-Sympto-  
matik erkennen können und entweder in  
der Lage sein, sich das Arzneimittel selbst  
zu spritzen, oder über eine verantwortliche  
Pflegerperson verfügen, die die Injektion bei  
Bedarf durchführen kann.

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

Die Einstellung auf Apomorphin-neurax-  
pharm sollte unter den kontrollierten Be-  
dingungen einer Spezialklinik erfolgen. Der  
Patient ist dabei von einem in der Behand-  
lung des Morbus Parkinson erfahrenen Arzt  
(z. B. einem Neurologen) zu überwachen.  
Vor Beginn der Behandlung mit Apo-  
morphin-neuraxpharm ist die Therapie des

Patienten mit Levodopa, mit oder ohne  
Dopamin-Agonisten, zu optimieren.

*Bestimmung der Schwellendosis*

Die für den einzelnen Patienten angemes-  
sene Dosis ist durch ein inkrementelles  
Dosierungsschema zu ermitteln. Folgen-  
des Schema wird vorgeschlagen:

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

Wird kein bzw. ein lediglich unzureichen-  
des Ansprechen erreicht, kann eine zweite  
Dosis von 2 mg Apomorphinhydrochlorid  
(0,2 ml) subkutan appliziert und der Patient  
weitere 30 Minuten auf eine entsprechen-  
de Reaktion hin beobachtet werden.

Die Dosierung kann durch inkrementelle  
Injektionen im Abstand von jeweils  
mindestens 40 Minuten so lange gesteig-  
ert werden, bis eine entsprechende mo-  
torische Reaktion erreicht wird.

*Festlegung der Behandlung*

Sobald die entsprechende Dosis festgelegt  
ist, kann bei den ersten Anzeichen einer  
„Off“-Phase eine einzelne subkutane Injek-  
tion in das untere Abdomen oder in die  
Außenseite des Oberschenkels verabreicht  
werden. Es kann nicht ausgeschlossen  
werden, dass die Resorption an verschie-  
denen Injektionsstellen beim selben Pati-  
enten unterschiedlich ist. Daher ist der Pati-  
ent über die nächste Stunde hinsichtlich  
der Qualität des Ansprechens auf die Be-  
handlung zu beobachten. Je nach Reaktion  
des Patienten kann die Dosierung entspre-  
chend geändert werden.

Die optimale Dosierung von Apomorphin-  
hydrochlorid ist interindividuell unter-  
schiedlich, bleibt aber nach erfolgter Ein-  
stellung bei einem bestimmten Patienten  
relativ konstant.

*Vorsichtsmaßnahmen bei fortgesetzter  
Behandlung*

Die Tagesdosis von Apomorphinhydro-  
chlorid 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 ein-  
zelnen Injektionen täglich verabreicht.

Es wird empfohlen, eine Tagesgesamt-  
dosis von 100 mg Apomorphinhydrochlo-  
rid und bei den einzelnen Bolusinjektionen  
eine Dosis von 10 mg pro Stunde nicht zu  
überschreiten.

In klinischen Studien war es in der Regel  
möglich, die Levodopa-Dosis etwas zu  
reduzieren; dieser Effekt fällt jedoch indi-  
viduell recht unterschiedlich aus und ist von  
einem erfahrenen Arzt sorgfältig zu über-  
wachen.

Sobald die Behandlung eingestellt ist, kann  
Domperidon bei manchen Patienten  
schrittweise reduziert werden. Es kann  
aber nur bei wenigen Patienten völlig dar-  
auf verzichtet werden, ohne dass es zu  
Erbrechen oder Hypotonie kommt.

*Dauerinfusion*

Patienten, die bei der Einstellungsphase  
zwar mit einer guten „On“-Reaktion anspre-  
chen, aber mit intermittierenden Injektio-  
nen insgesamt noch keine zufriedenstellen-  
de Kontrolle der Symptome erreichen oder  
viele und häufige Injektionen (mehr als 10  
pro Tag) benötigen, können nach folgen-  
dem Schema mittels einer Minipumpe und/  
oder Spritzenpumpe auf die subkutane  
Dauerinfusion ein- oder umgestellt wer-  
den:

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 Infusionsgeschwin-  
digkeit sollten 0,5 mg pro Stunde in Ab-  
ständen von mindestens 4 Stunden nicht  
überschreiten. Die stündlichen Infusions-  
raten können zwischen 1 mg und 4 mg  
(0,1 ml und 0,4 ml), entsprechend 0,015 -  
0,06 mg/kg/h liegen. Die Infusionen sollten  
nur laufen, wenn der Patient wach ist.  
Außer bei schweren Symptomen während  
der Nacht wird von 24 h Infusionen abge-  
raten. Eine Toleranzentwicklung gegenüber  
der Therapie bleibt anscheinend aus, so  
lange über Nacht eine behandlungsfreie  
Zeit von mindestens 4 Stunden eingehal-  
ten wird. Auf jeden Fall ist die Infusions-  
stelle alle 12 Stunden zu wechseln.

Bei Bedarf und nach ärztlicher Anweisung  
können sich die Patienten zusätzlich zur  
Dauerinfusion gegebenenfalls noch inter-  
mittierende Bolusgaben über das Pumpen-  
system verabreichen.

Während der Dauerinfusion kann eine Re-  
duktion der Dosierung anderer Dopamin-  
Agonisten erwogen werden.

**Kinder und Jugendliche**

Apomorphin-neuraxpharm ist bei Kindern  
und Jugendlichen unter 18 Jahren kontra-  
indiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Ältere Patienten**

Ältere Menschen sind in der Gruppe der  
Patienten mit Morbus Parkinson häufig ver-  
treten und stellen einen hohen Anteil der  
in klinischen Studien mit Apomorphin un-  
tersuchten Patienten. Die Therapie älterer  
Menschen mit Apomorphin unterschied  
sich nicht von der jüngerer Menschen.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

**4.3 Gegenanzeigen**

Apomorphin-neuraxpharm ist bei Patienten  
mit Atemdepression, Demenz, Psychosen  
und Leberinsuffizienz kontraindiziert.

Die intermittierende Behandlung mit Apo-  
morphin-neuraxpharm ist nicht geeignet für  
Patienten, die auf Levodopa mit einer „On“-  
Reaktion ansprechen, welche mit ausge-

prägen Dyskinesien oder Dystonien einhergeht.

Apomorphin-neuraxpharm darf Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Apomorphin oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels nicht verabreicht werden.

Apomorphin-neuraxpharm 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, sollte Apomorphin-neuraxpharm nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

Apomorphin-neuraxpharm enthält Natriummetabisulfit (Ph. Eur.), das in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen auslösen kann.

Bei mit Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet. Wie bei Levodopa sind bei gleichzeitiger Anwendung von Apomorphin regelmäßige Blutkontrollen 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 Morbus Parkinson mit plötzlichen

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 Reduzierung der Dosierung oder ein Abbruch der Therapie erwogen 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 Dopaminagonisten, einschließlich Apomorphin, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Apomorphin-neuraxpharm enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 10 ml Lösung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin eingesetzt werden. Eine mögliche Wechselwirkung besteht zwischen Clozapin und Apomorphin, jedoch kann Clozapin auch verwendet 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).

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit anderen Arzneistoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, zu vermeiden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Zur Anwendung bei Schwangeren liegen keine Erfahrungen vor.

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

Apomorphin-neuraxpharm darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht. Es ist eine Entscheidung zu treffen, ob weiter gestillt/abgestillt oder die Behandlung mit Apomorphin-neuraxpharm fortgesetzt/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen von Apomorphin-neuraxpharm für die Frau zu berücksichtigen sind.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Für die Evaluierung von Nebenwirkungen werden die folgenden Häufigkeitsangaben verwendet:

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 mit Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet.

*Selten:* Eosinophilie trat während der Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid selten auf.

##### Erkrankungen des Immunsystems

*Selten:* Durch das enthaltene Natriummetabisulfit können allergische Reaktionen (ein-

schließlich 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*  
Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Apomorphin, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

**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.

**Herzkrankungen**

*Sehr selten:* Es wurde von Patienten berichtet, die nach der subkutanen Verabreichung von Apomorphin Vorhofflimmern entwickelten (vorübergehend oder wiederholt). Apomorphin kann zu Anomalitäten in der Reizleitung des Herzens wie Verlängerung des QT/QTc-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.4).

**Gefäßkrankungen**

*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 und Levodopa 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 5  
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:* Antiparkinsonmittel, Dopamin-Agonisten  
*ATC-Code:* N04BC07

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

Obwohl die Verabreichung von Apomorphin bei gesunden Versuchstieren die Aktivitätsrate nigrostriärer 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 über einen Angriff an postsynaptischen Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkung lässt sich auch beim Menschen beobachten.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach subkutaner Injektion lässt sich der Verbleib von Apomorphin anhand eines Zwei-Kompartiment-Modells mit einer Verteilungshalbwertszeit von 5 (± 1,1) Minuten und einer Eliminationshalbwertszeit von 33 (± 3,9) Minuten beschreiben. Die klinische Reaktion korreliert gut mit der Apomorphin-Konzentration im Liquor. Die Verteilung der aktiven Substanz kann am besten mit einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Apomorphin wird aus dem subkutanen Gewebe rasch und vollständig resorbiert, dies korreliert mit dem schnellen Einsetzen der klinischen Wirkungen (4 - 12 Minuten), und die kurze Dauer der klinischen Wirkung der aktiven Substanz (etwa 1 Stunde) ist auf die schnelle Clearance zurückzuführen. Die Metabolisierung von Apomorphin erfolgt zu mindestens zehn Prozent der Gesamtdosis durch Glukuronidierung und Sulfonierung; weitere Abbauege wurden nicht beschrieben.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei wiederholter subkutaner Gabe lassen über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation 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.

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

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriummetabisulfid (Ph. Eur.) (E 223)  
Salzsäure 3,6 % (zur pH-Wert Einstellung)  
Natriumhydroxid 3,8 % (zur pH-Wert Einstellung)  
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:* 30 Monate

*Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten*

*Öffnen der Ampulle:*

Zur sofortigen Verwendung

*Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung (falls zutreffend):*

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) wurde für 24 Stunden bei 15 - 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 - 8 °C aufzubewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus durchsichtigem, farblosem Glas Typ I mit 5 ml Injektions-/Infusionslösung

Packungen mit 5, 25 (Bündelpackung 5 x 5) und 50 (Bündelpackung 10 x 5) Ampullen

### 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. Es dürfen nur farblose bis blassgelbe Lösungen ohne Partikel in unbeschädigten Verpackungen verwendet werden.

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

*Dauerinfusion und Verwendung einer Minipumpe oder Spritzenpumpe:*

Die Wahl, welche Minipumpe oder Spritzenpumpe benutzt wird und die erforderlichen Dosiseinstellungen werden vom Arzt in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen des Patienten festgelegt.

Apomorphin-neuraxpharm ist kompatibel mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %).

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm  
Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld  
Tel. 02173 / 1060 - 0  
Fax 02173 / 1060 - 333

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

80561.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.07.2011

### 10. STAND DER INFORMATION

08/2014

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig