

Dacepton 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning, i cylinderampull

1.3.2016, Version 4.4

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen och den vanligaste rörelsestörningen. Sjukdomen karaktäriseras av tilltagande förlust av muskelkontroll, vilket leder till skakande armar, ben och huvud i vila, stelhet, långsamhet och försämrad balans. När symtomen förvärras kan det bli svårt att gå, tala och utföra enkla uppgifter.

Hur Parkinsons sjukdom avancerar och graden av försämring varierar från individ till individ. Många med Parkinsons sjukdom lever långa och produktiva liv, medan andra blir funktionshindrade mycket fortare. För tidig död beror vanligen på komplikationer så som fallrelaterade skador eller lunginflammation.

Över hela världen är 5 miljoner människor påverkade av Parkinsons sjukdom. De flesta som utvecklar Parkinsons sjukdom är 60 år eller äldre. Parkinsons sjukdom förekommer hos ungefär 1 % av 60-åringar och hos cirka 4 % av 80-åringar. Eftersom den totala medellivslängden ökar kommer antalet individer med Parkinsons sjukdom att öka i framtiden. Parkinsons sjukdom som debuterar i vuxen ålder är vanligast, men tidig debut av Parkinsons sjukdom (debut mellan 21 och 40 år) och juvenil Parkinsons sjukdom (debut före 21 års ålder) förekommer också.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Apomorfin är ett läkemedel för "off"-perioder vid Parkinsons sjukdom.

"On-off"-fenomenet inträffar under behandling av Parkinsons sjukdom. Med "on-off"-fenomen avses svängningarna i nyttan av läkemedel mot Parkinsons sjukdom.

Med en "on"-period avses tiden när patienterna känner att deras medicinering fungerar och symtomen är under bra kontroll. Med en "off"-period avses tiden när patienterna känner att deras medicinering inte fungerar och symtomen kommer tillbaka. "On-off"-fenomenet kan uppkomma mycket snabbt. Övergången från "on" till "off" eller "off" till "on" kan inträffa lika plötsligt. Hastigheten på denna växling kan vara så dramatiskt att patienterna liknar den vid en strömbrytare som kopplas på och av.

Apomorfin är ett läkemedel för behandling av en "off"-period som kan inträffa trots optimal behandling. Detta hjälper patienterna i "off"-perioder att kontrollera rörelserna och därmed får de lättare att gå, tala och röra sig.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Erfarenheterna är begränsade gällande effekten på plasmakoncentrationerna av andra läkemedel (särskilt läkemedel med smal terapeutisk bredd). Därför behöver läkaren känna till alla läkemedel som patienten använder.

Eftersom erfarenheterna gällande barn och ungdomar är begränsade är apomorfin kontraindicerat hos dessa patientgrupper.

Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor. Därför ska apomorfin inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Det är inte känt om apomorfin utsöndras i bröstmjolk. Beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta apomorfinbehandling ska fattas med hänsyn till barnets fördelar av bröstuppfödning och kvinnans fördelar av apomorfin.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Förlängt QT-intervall vid kombinerad användning av domperidon och apomorfin	<p>QT-förlängning är en känd och allvarlig biverkning som kan förekomma under behandling med apomorfin. QT-intervallet, det traditionella måttet på varaktighet för ventrikulär de- och repolarisation, mäts i millisekunder (ms) i elektrokardiogrammet (EKG) från Q-toppen, början av QRS-komplexet, till slutet av T-vågen. Såväl farmakodynamiska som farmakokinetiska läkemedelseffekter kan leda till QT-förlängning. En farmakodynamisk samverkan av samtidigt använda läkemedel kan leda till förlängt QT-intervall om de QT-förlängande läkemedlen var för sig har en additiv eller förstärkande effekt. En farmakokinetisk effekt kan inträffa om ett läkemedel minskar clearance av ett samtidigt använt QTc-förlängande läkemedel, vilket leder till ökade koncentrationer i plasma och vävnader. Farmakokinetiska samverkningar gäller ofta läkemedel som båda metaboliseras av specifika CYP-isoenzymmer. Patienter som använder två eller flera läkemedel som samtidigt metaboliseras av CYP3A4 eller CYP2D6 kan utveckla QTc-förlängning på grund av ökade plasmakoncentrationer [28].</p>	<p>Apomorfin ska inte ges tillsammans med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet [a].</p> <p>Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter som löper risk för arytmi med torsades de pointes [a].</p> <p>Ett EKG (elektrokardiogram) ska tas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - före behandling med domperidon - i början av behandlingen - därefter när det är kliniskt nödvändigt. <p>Patienterna ska uppmanas att rapportera eventuella symtom som kan komma från hjärtat, t.ex. hjärtklappningar, svimning eller svimningskänsla.</p>
Blodsjukdom som förekommer när röda blodkroppar bryts ner fortare än benmärgen kan producera dem (hemolytisk anemi)	<p>Hemolytisk anemi är en känd och mindre vanlig biverkning som kan förekomma under behandling med apomorfin. Hemolytisk anemi är ett tillstånd där röda blodkroppar bryts ner och</p>	<p>Hematologiska tester ska göras regelbundet på samma sätt som vid levodopabehandling när det ges tillsammans med apomorfin [a].</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>avlägsnas från blodomloppet innan deras normala livstid är över.</p> <p>Röda blodkroppar transporterar syre i kroppen. De avlägsnar även koldioxid (en avfallsprodukt) ur kroppen. Röda blodkroppar produceras i benmärgen – en svamplik vävnad inuti benen. De lever cirka 120 dagar i blodomloppet och dör sedan [3]. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som har behandlats med apomorfin.</p>	
<p>Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)</p>	<p>Trombocytopeni är en känd och mindre vanlig biverkning som kan förekomma under behandling med apomorfin.</p> <p>Trombocytopeni är ett tillstånd där blodet har ett lägre antal än normalt av blodkroppar som kallas blodplättar. Blodplättarna produceras i benmärgen – tillsammans med andra typer av blodkroppar. De rör sig genom blodkärlen och klibbar ihop (koagulerar) för att stoppa eventuella blödningar som kan inträffa om ett blodkärl skadas. Blodplättarna kallas även trombocyter eftersom ett koagel även kallas tromb [4].</p>	<p>Ja, hematologiska tester ska göras regelbundet på samma sätt som vid levodopabehandling när det ges tillsammans med apomorfin [a].</p>
<p>Oförmåga att motstå impulser att utföra handlingar som är skadliga för en själv eller andra (Störd impuls kontroll inkl. patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande)</p>	<p>Störd impuls kontroll (inkl. patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) är kända biverkningar som kan förekomma under behandling med apomorfin. Frekvensen är inte känd.</p> <p>Störd impuls kontroll är vanliga psykiatriska tillstånd där det är typiskt att påverkade individer rapporterar betydande förbättring i sociala och arbetsmässiga funktioner men även kan utsätta sig för juridiska och ekonomiska problem.</p>	<p>Ja, patienterna ska övervakas regelbundet för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll, så som patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande, kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin. Dosminskning/gradvis utsättning ska övervägas om dessa symtom utvecklas [a].</p>
<p>Lokala subkutana effekter</p>	<p>Lokala subkutana effekter,</p>	<p>Ja, apomorfin ska ges subkutant</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>nekros och ulceration på injektionsstället är kända och mindre vanliga biverkningar som kan förekomma under behandling med apomorfin.</p> <p>Nekros är en cellskada som leder till för tidig celldöd i levande vävnad. Den kan vara orsakad av infektioner, toxiner eller trauma som leder till oreglerad nedbrytning av cellkomponenter. En ulceration i huden är ett kraterliknande sår som kan ha otaliga orsaker, allt från infektioner till cancer eller inflammation. Ulcerationer är sår som i regel inte läker normalt eller kommer tillbaka.</p> <p>Ulcerationer förekommer både med och utan smärta. Många personer med sår i huden upplever sveda eller klåda runt sårområdet, så väl som obehag av svullnaden som vanligen åtföljer ett sår. Sår kan även åtföljas av rött utslag, brun missfärgning runt såret och torr, flagnande hud [7].</p>	<p>endast av sjukvårdspersonal med lämplig erfarenhet.</p>
<p>Blodtrycksfall (postural hypotension)</p>	<p>Postural hypotension är en känd och mindre vanlig biverkning som kan förekomma under behandling med apomorfin.</p> <p>Ortostatisk hypotension — även kallad postural hypotension — är en form av lågt blodtryck som uppkommer när patienten reser sig upp från sittande eller liggande ställning. Ortostatisk hypotension kan göra att patienten känner sig yr eller svimfärdig och kanske även svimmar.</p> <p>Ortostatisk hypotension är ofta lindrig och varar från några sekunder till några minuter efter att patienten har rest sig upp [8].</p>	<p>Ja, genom extra försiktighet i början av behandlingen hos äldre patienter och patienter med existerande postural hypotension [a].</p>
<p>Tillstånd nära sömn (somnia)</p>	<p>Somnia är en känd och vanlig biverkning som kan förekomma under behandling med apomorfin. Somnia är ett tillstånd nära sömn med stark önskan om sömn eller att sova på ovanliga tider på dygnet.</p>	<p>Patienterna måste informeras om denna risk och uppmanas att iaktta försiktighet när de framför motorfordon eller använder maskiner under behandling med apomorfin. Patienter som har upplevt somnia måste avstå</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		från att framföra motorfordon eller använda maskiner. Dessutom kan en minskning av dosen eller avslutning av behandlingen övervägas.
Neuropsykiatriska störningar	Neuropsykiatriska störningar är kända och vanliga biverkningar som kan förekomma under behandling med apomorfin. Neuropsykiatriska störningar är all sjukdom som har mentalt ursprung och visar sig antingen med symtom som ångest eller onormalt beteende [9].	Det finns belägg för att apomorfin hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iakttas när apomorfin används hos dessa patienter [a].
Onormala ofrivilliga rörelser (dyskinesi)	Dyskinesi är en känd och mindre vanlig biverkning som kan förekomma under behandling med apomorfin. Dyskinesier är onormala, ofrivilliga rörelser som uppkommer som svar på upprepad ersättningsbehandling med dopamin. Ibland kan de vara försvagande. Dessa motoriska komplikationer är typiskt "koreatiska". Korea kommer från det grekiska ordet som betyder "att dansa" och dyskinesierna är dansliknande, konstant vridande eller slingrande rörelser i armarna, benen, bålen och ibland även i ansiktsmusklerna. Dyskinesierna kan även vara dystoniska (förlängd vridning av kroppsdelar) eller myokloniska (snabba och slumpartade ryckningar i isolerade muskelgrupper) eller andra rörelserubbningar och kan succesivt förvärras med ökad behandlingstid [10].	Apomorfinhydroklorid får inte ges till patienter med "on"-svar på levodopa som förvärras av svår dyskinesi eller dystoni.
Fel dos på grund av tekniska fel på minipumpen eller sprutpumpen	Felen inkluderar fel infusionshastighet på grund av felmätning av vätskemängden eller felberäkning eller felinställning av pumpens hastighet. Doseringsfel kan även inträffa på grund av olika modeller som använder mm per timme eller mm per 24 timmar. Andra fel är bl.a. sprutor som dras loss, inadekvata pumplarm och brist	EVER Neuro Pharma är medveten om denna möjliga tekniska defekt och ordnar därför kontinuerlig kommunikation mellan säkerhetsövervakning och kvalitetssäkring. En harmoniserad europeisk standard, BS EN 60601-2-24 19981 identifierar tekniska egenskaper för flyttbara sprutpumpar som avser att minska risken för allvarliga

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>på internt minne (en teknisk fråga som gör det svårt att fastställa orsaken till eventuell över- eller underinfusion) [11].</p>	<p>incidenter i praktiken. Den föreskriver mekanismer som endast tillåter infusionen att börja om sprutan är rätt inpassad och har larm som aktiveras om sprutan tas bort innan infusionen är stoppad. Många äldre flyttbara sprutpumpar har inte dessa egenskaper. Modernare flyttbara sprutpumpar med dessa säkrare designegenskaper och med hastighetsinställningar i milliliter (ml) per timme finns nu att tillgå.</p>
<p>Användning för andra indikationer, rastlösa ben</p>	<p>Rastlösa ben-syndromet (RLS) är en sjukdom som orsakar ett starkt behov att röra på benen. Detta behov att röra på sig uppträder ofta med konstiga och obehagliga fönimmelser i benen. Att röra på benen lindrar behovet och obehagskänslorna. Personer med RLS beskriver obehagen som myrkrypningar, ryckningar, klåda, stickningar, sveda, värk eller elektriska chocker. Ibland förekommer dessa fönimmelser även i armarna. Behovet att röra på sig och obehagskänslorna kommer i vila och inaktivitet. Därför har de tendens att bli värre på kvällen och natten [12].</p>	<p>EVER Neuro Pharma kan inte förhindra användning för andra indikationer vid rastlösa ben. Rastlösa ben-syndromet är enligt produktresumén och bipacksedeln klart och tydligt ingen indikation för apomorfina.</p>
<p>Medicineringsfel (t.ex. användning av morfin i stället för apomorfina)</p>	<p>Både apomorfina och morfin ges som kontinuerliga subkutana infusioner och kan därför förväxlas. Eftersom morfin kemiskt liknar apomorfina kan samma biverkningar uppkomma vid behandling med dessa substanser.</p>	<p>Användning av morfin i stället för apomorfina kan undvikas genom att korrekt behandlingsordination bekräftas. Behandlingen ska inte avbrytas plötsligt och tecken på förgiftning ska behandlas i enlighet därmed.</p>
<p>Överkänslighet mot substans eller innehållsämnen (natriummetabisulfit)</p>	<p>Överkänslighetsreaktioner är kända men sällsynta biverkningar som kan förekomma under behandling med apomorfina. De kan antingen orsakas av den aktiva substansen apomorfina [14] eller ett innehållsämne så som natriummetabisulfit. Natriummetabisulfit används som konserveringsmedel i vissa drycker, livsmedel och läkemedel och är känt för att orsaka</p>	<p>Ja, genom att inleda apomorfina-behandlingen under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik och under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	allergiska reaktioner, oftast astmasymtom hos personer med underliggande astma, ibland reaktioner som liknar allergisk snuva, ibland nässelutslag och i mycket sällsynta fall, anafylaxi (svår allergisk reaktion) [15].	

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Användning för andra indikationer, erektil dysfunktion	Eretil dysfunktion är även känt som impotens och avser oförmågan att uppnå eller uppehålla erektion för tillfredsställande sexuell aktivitet.
Fel dos på grund av tekniska fel på pennan	Möjligheten existerar att apomorfinampullen används i kombination med en mekaniskt kompatibel penna som är avsedd att användas med andra substanser, t.ex. insulin, och har således en annan doseringsskala än den som krävs för apomorfin. För att undvika felaktig dosering anges det emellertid tydligt i produktinformationen att produkten endast ska ges med den därtill avsedda pennan D-mine-Pen som är tydligt märkt med motsvarande produktnamn. Dessutom beskriver produktinformationen tydligt att lämplig dos för varje patient ska fastställas med ökande dosscheman med hänsyn till patientens kliniska svar och med lämpliga tidsintervaller mellan följande injektioner tills ett tillfredsställande motoriskt svar har nåtts. När hänsyn tas till ökande dosschema och högst 0,6 mg apomorfin per engångsdossteg kommer den administrerade doseringen inte att nå doseringsintervall som medför risk för överdosering även om en annan doseringsskala används av misstag. Därför anses de rutinemässiga riskminimerande åtgärderna tillräckliga och inga ytterligare riskminimerande åtgärder föreslås.
Fel dos på grund av ett hanteringsfel av pennan	Möjligheten existerar att fel dos ges på grund av ett hanteringsfel (t.ex. kvarvarande luft i ampullen har inte avlägsnats före injektion, felaktig dosering är inställd, fel på grund av byte från en penna av annat märke). Varje patient/användare får dock tydliga instruktioner och lämplig träning före användning av pennan. Eftersom den tekniskt möjliga högsta engångsdosen i pennan är 6 mg finns det dessutom ingen risk för överdosering och inga risker uppstår eftersom den tillåtna högsta engångsdosen 10 mg inte överskrids. Risken för underdosering är endast teoretisk eftersom effekten av apomorfin är varierande bland patienterna. Eventuell förlust av effekt på grund av underdosering leder med säkerhet till omedelbar korrigerande vid nästa bolusdos (genom att dosen ökas).
QT-förlängning	QT-förlängning är en känd och allvarlig biverkning som kan förekomma under behandling med apomorfin. QT-intervallet, det traditionella måttet på varaktighet för ventrikulär de- och repolarisation, mäts i millisekunder (ms) i elektrokardiogrammet (EKG) från Q-toppen, början av QRS-komplexet, till slutet av T-vågen. Såväl farmakodynamiska som

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
	farmakokinetiska läkemedelseffekter kan leda till QT-förlängning. En farmakodynamisk samverkan av samtidigt använda läkemedel kan leda till förlängt QT-intervall om de QT-förlängande läkemedlen var för sig har en additiv eller förstärkande effekt. En farmakokinetisk effekt kan inträffa om ett läkemedel minskar clearance av ett samtidigt använt QTc-förlängande läkemedel, vilket leder till ökade koncentrationer i plasma och vävnader. Farmakokinetiska samverkningar gäller ofta läkemedel som båda metaboliseras av specifika CYP-isoenzymer. Patienter som använder två eller flera läkemedel som samtidigt metaboliseras av CYP3A4 eller CYP2D6 kan utveckla QTc-förlängning på grund av ökade plasmakoncentrationer [28].
Dopamindysregleringssyndrom inklusive punding och dopaminutsättningssyndrom	Dopamindysregleringssyndromet kan orsakas av långvarig dopaminerg ersättningsbehandling. Även om levodopa anses vara den starkaste triggern för dopamindysregleringssyndromet kan subkutant apomorfin och orala dopaminagonister även vara ansvariga. Utsättning eller minskning av dopaminergt läkemedel, särskilt levodopa, bör vara den första justeringen som dock kan framkalla svår motorisk störning, depression eller ångest.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Effekten på plasmakoncentrationerna av andra läkemedel (särskilt läkemedel med smal terapeutisk bredd)	Apomorfin är en typ av dopaminagonist, ett morfinderivat som primärt påverkar hypotalamusområdet i hjärnan. Den exakta verkningsmekanismen för apomorfin som behandling för Parkinsons sjukdom är okänd, även om den antas bero på stimulering av postsynaptiska dopamin D2-receptorer i hjärnan. Apomorfin har visats förbättra den motoriska funktionen i en djurmodell för Parkinsons sjukdom. Apomorfin minskar särskilt de motoriska bristerna som orsakas av skador i den stigande nigrostriatala dopaminerga banan med neurotoxinet 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) hos primater [13]. De eventuella effekterna av apomorfin på plasmakoncentrationerna av andra läkemedel har inte studerats. Därför ska försiktighet iakttas när apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt läkemedel med smal terapeutisk bredd.
Graviditet och amning	Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor. Därför ska apomorfin inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Det är inte känt om apomorfin utsöndras i bröstmjolk. Beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta apomorfinbehandling ska fattas med hänsyn till barnets fördelar av bröstuppfödning och kvinnans fördelar av apomorfin.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och

rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Dessutom finns det för medicintekniska produkter som levereras tillsammans med apomorfin en motsvarande bruksanvisning som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används tillsammans med den medicintekniska produkten, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. Åtgärderna som anges i detta dokument är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.

<Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen>

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2.0	31.8.2013	Hemolytisk anemi	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Trombocytopeni	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Eosinofili	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Störd impuls kontroll (inkl. patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande)	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Nekros och ulceration på injektionsstället	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Postural hypotension	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Somnolens	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
			kända risker.
2.0	31.8.2013	Neuropsykiatriska störningar	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Dyskinesi	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Fel dos på grund av tekniska fel i minipumpen eller sprutpumpen	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
2.0	31.8.2013	Användning för andra indikationer, rastlösa ben	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga eventuella risker.
2.0	31.8.2013	Användning för andra indikationer, erektil dysfunktion	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga eventuella risker.
2.0	31.8.2013	Effekten på plasmakoncentrationerna av andra läkemedel (särskilt läkemedel med smal terapeutisk bredd).	Denna säkerhetsfråga har lagts till i information som saknas.
2.0	31.8.2013	Barn och ungdomar	Denna säkerhetsfråga har lagts till i information som saknas.
3.0	9.10.2014	Användning av morfin i stället för apomorfin	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker.
4.0	27.05.2015	Lokala subkutana effekter	Denna säkerhetsfråga har fått ny benämning (Nekros och ulceration på injektionsstället -> Lokala subkutana effekter)
4.0	27.05.2015	Eosinofili	Denna säkerhetsfråga har tagits bort från viktiga kända risker.
4.0	27.05.2015	Medicineringsfel (t.ex. användning av morfin i stället för apomorfin)	Denna säkerhetsfråga har fått ny benämning -> Medicineringsfel (t.ex. användning av morfin i stället för apomorfin)
4.0	27.05.2015	Överkänslighet mot substans eller innehållsämnen	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		(natriummetabisulfit)	kända risker.
4.0	27.05.2015	Graviditet och amning	Denna säkerhetsfråga har lagts till i information som saknas.
4.0	27.05.2015	Barn och ungdomar	Denna säkerhetsfråga har tagits bort från information som saknas.
4.0	27.05.2015	Fel dos på grund av tekniska fel på pennan	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga eventuella risker för apomorfin 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning i ampull.
4.3	15.02.2016	Fel dos på grund av ett hanteringsfel av pennan	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga eventuella risker för apomorfin 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning i ampull.
4.3	15.02.2016	Risk för kontamination	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga eventuella risker för apomorfin 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning i ampull.
4.3	15.02.2016	Förlängt QT-intervall vid kombinerad användning av domperidon och apomorfin	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga kända risker
4.3	15.02.2016	Förlängt QT-intervall	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga eventuella risker
4.3	15.02.2016	Dopamindysregleringssyndrom inklusive punding och dopaminutsättningssyndrom	Denna säkerhetsfråga har lagts till i viktiga eventuella risker
4.4	1.3.2016	Risk för kontamination	Denna säkerhetsfråga har tagits bort