

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

APO-go 5 mg/ml raztopina za infundiranje v vložku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg apomorfinijevega klorid hemihidrata.
En 20 ml vložek vsebuje 100 mg apomorfinijevega klorid hemihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Natrijev metabisulfit (E223), 0,5 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje v vložku.

Bistra raztopina, brezbarvna in skoraj brez vidnih delcev.
pH 3,0–4,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

APO-go je indiciran pri odraslih.

Zdravljenje motoričnih nihanj (pojav »vklopa/izklopa«) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki jih s peroralnimi antiparkinsoniki ni mogoče ustrezno nadzorovati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Izbira bolnikov, primernih za zdravilo APO-go:

Bolniki, pri katerih se je ob uvedbi zdravljenja z apomorfinom pokazal dober odziv v obdobju »vklopa«, nadzor pa ostaja nezadosten ob uporabi občasnih injiciranj oziroma so potrebna številna in pogosta injiciranja, lahko preidejo na neprekinjeno subkutano infuzijo z miničrpalko. Zdravljenje z neprekinjeno subkutano infuzijo z miničrpalko brez predhodne uporabe občasnih injiciranj lahko začnejo tudi bolniki s pogostimi obdobji »izklopa«, ki so nezadostno nadzorovana s peroralnimi/transdermalnimi zdravili.

Bolniki, izbrani za zdravljenje z zdravilom APO-go, morajo biti sposobni sami pripraviti sistem za infundiranje ali imeti odgovornega negovalca, ki je ta sistem po potrebi sposoben pripraviti namesto njih.

Bolniki, ki se zdravijo z apomorfinom, bodo morali običajno vsaj dva dni pred začetkom zdravljenja začeti uporabljati domperidon. Odmerek domperidona je treba titrirati do najmanjšega učinkovitega odmerka in uporabo prekiniti v najkrajšem mogočem času. Pred odločitvijo o uvedbi zdravljenja z domperidonom in apomorfinom je treba zagotoviti, da bo korist odtehtala tveganje, tako

da natančno ocenimo dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.4).

Apomorfin je treba uvesti v nadzorovanem okolju ambulate. Bolnika mora nadzorovati usposobljeni zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem Parkinsonove bolezni (npr. nevrolog). Zdravljenje bolnika z levodopo, bodisi z agonisti dopamina ali brez njih, je treba optimizirati pred začetkom zdravljenja z zdravilom APO-go.

Odmerjanje

Določitev mejnega odmerka

Mejni odmerek za neprekinjeno infuzijo je treba določiti na naslednji način: Neprekinjeno infuzijo je treba začeti z odmerkom 1 mg apomorfinijevega klorida (0,2 ml) na uro, nato pa odmerek vsak dan povečevati glede na odziv posameznika. Povečanje odmerka infuzije ne sme preseči 0,5–1,0 mg/uro na dan. Ko dosežemo ustrezen nadzor motoričnih simptomov, lahko hitrost infundiranja ostane stabilna in se običajno giblje od 2 mg/uro do 8 mg/uro (0,4 ml in 1,6 ml). Infuzijo je treba dajati le v urah budnosti. 24-urno infundiranje ni priporočljivo, razen če ima bolnik ponoči hude težave (po navodilih zdravnika). Priporočeni skupni dnevni odmerek ne sme presegati 100 mg.

Bolniki lahko vložek uporabljajo do 48 ur, pri čemer morajo vsakih 24 ur uporabiti novo infuzijsko cevko in spremeniti mesto infundiranja.

Pri bolnikih bo neprekinjeno infuzijo morda treba po potrebi in po zdravnikovih navodilih dopolniti z občasnimi bolusnimi odmerki (vendar ne smejo preseči največjega dnevnega odmerka 100 mg).

Zdi se, da se toleranca na zdravljenje ne pojavlja, dokler ponoči zagotovimo vsaj 4-urno obdobje brez zdravljenja. V vsakem primeru je potrebno mesto infundiranja zamenjati vsakih 24 ur.

Vzpostavitev zdravljenja

Odmerek je mogoče prilagoditi glede na bolnikov odziv.

Optimalni odmerek apomorfinijevega klorida je lahko pri različnih posameznikih različen, ostane pa relativno konstanten, ko je enkrat vzpostavljen pri posameznem bolniku.

Previdnostni ukrepi ob nadaljevanju zdravljenja

V kliničnih študijah je bilo običajno mogoče nekoliko zmanjšati odmerek levodope in drugih antiparkinsonikov; ta učinek se pri različnih bolnikih močno razlikuje, zato ga mora skrbno uravnavati izkušeni zdravnik.

Ko je zdravljenje vzpostavljeno, je pri nekaterih bolnikih mogoče odmerek domperidona v obstoječem zdravljenju postopoma zmanjšati in ga povsem ukiniti, ko je to mogoče.

Pediatrična populacija

Zdravilo APO-go je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Starostniki so v populaciji bolnikov s Parkinsonovo boleznijo dobro zastopani in predstavljajo velik delež bolnikov, vključenih v klinična preskušanja apomorfinina. Zdravljenje starostnikov, zdravljenih z apomorfinom, se ni razlikovalo od zdravljenja mlajših bolnikov. Dodatna previdnost pa je priporočljiva ob začetku zdravljenja pri starejših bolnikih zaradi nevarnosti posturalne hipotenzije.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je mogoče upoštevati podoben načrt odmerjanja kot pri odraslih in starostnikih (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo APO-go je namenjeno subkutani uporabi.

Zdravilo APO-go je predhodno razredčena raztopina za uporabo brez redčenja v neprekinjeni subkutani infuziji z miničrpalko. Zdravilo APO-go je zasnovano za uporabo s črpalko (infuzijsko črpalko Crono APO-go III ali infuzijsko črpalko Crono PAR4 20) in CronoBell Sleeve. To so medicinski pripomočki z oznako CE.

Za povzetek navodil za pripravo infuzije glejte poglavje 6.6.

Apomorfina ni dovoljeno dajati intravensko.

Zdravila ne uporabljajte, če se je barva raztopine spremenila v zeleno. Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le bistro, brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

4.3 Kontraindikacije

Bolniki z respiratorno depresijo, demenco, psihotičnimi motnjami ali jetrno insuficienco.

Zdravljenje z apomorfinom ni primerno za bolnike, ki se na levodopo odzovejo z »vklpom« ob hkratnem pojavu hude diskinezije ali distonije.

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba apomorfina z zdravili razreda antagonistov 5HT₃ je kontraindicirana (vključno na primer z ondansetronom, granisetronom, dolasetronom, palonosetronom in alosetronom), glejte poglavje 4.5.

Zdravilo APO-go je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi pri uporabi

Apomorfin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z ledvičnimi, pljučnimi ali srčno-žilnimi boleznimi in osebam, nagnjenim k navzei in bruhanju.

Dodatna previdnost je priporočljiva ob začetku zdravljenja pri starejših in/ali oslabeledih bolnikih.

Apomorfin lahko povzroči hipotenzijo, četudi so bolniki prejeli predhodno zdravljenje z domperidonom, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z obstoječo srčno boleznijo in pri bolnikih, ki jemljejo vazoaktivna zdravila, kot so antihipertenzivi, zlasti pa pri bolnikih z obstoječo posturalno hipotenzijo.

Apomorfin lahko, zlasti v velikih odmerkih, povzroči podaljšanje intervala QT, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za aritmije torsade de pointes.

Pri uporabi v kombinaciji z domperidonom je treba skrbno oceniti dejavnike tveganja pri posameznem bolniku. To je treba narediti pred začetkom zdravljenja in med njim. Pomembni dejavniki tveganja vključujejo resne osnovne bolezni srca, kot je kongestivno srčno popuščanje, huda okvara jeter ali pomembne motnje ravnovesja elektrolitov. Oceniti je treba tudi uporabo zdravil, ki lahko vplivajo na ravnovesje elektrolitov, presnovo s CYP3A4 ali interval QT. Priporočljivo je spremljanje učinka na interval QTc. Opraviti je treba pregled EKG:

- pred zdravljenjem z domperidonom,
- v začetni fazi zdravljenja,
- pozneje, kot je klinično indicirano.

Bolniku je treba naročiti, naj poroča o morebitnih srčnih simptomih, vključno s palpitacijami, sinkopo ali skorajšnje sinkopo. Poročati mora tudi o kliničnih spremembah, ki bi lahko pripeljale do hipokaliemije, kot sta gastroenteritis ali začetek zdravljenja z diuretiki.

Pri vsakem obisku zdravnika je treba dejavnike tveganja ponovno oceniti.

Apomorfin je povezan z lokalnimi podkožnimi učinki. Te je mogoče včasih omiliti s spreminjanjem in masiranjem mest injiciranja in z dobro higieno kože.

Pri bolnikih, zdravljenih z apomorfinom, so poročali o hemolitični anemiji in trombocitopeniji. Redno je treba opravljati hematološke teste, tako kot so priporočeni pri levodopi.

Pri kombinirani uporabi apomorfin z drugimi zdravili, zlasti s tistimi, ki imajo ozko terapevtsko območje, se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri številnih bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo so prisotne tudi nevropsihiatrične motnje. Obstajajo dokazi, da se lahko nevropsihiatrične motnje pri nekaterih bolnikih zaradi apomorfin povečajo. Pri uporabi apomorfin pri teh bolnikih je priporočljiva posebna previdnost.

Uporaba apomorfin je bila povezana s somnolenco in epizodami nenadnega spanca, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Bolnike je treba o tem poučiti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z apomorfinom pri vožnji ali upravljanju strojev previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega spanca, morajo vožnjo ali upravljanje strojev opustiti. Poleg tega bo morda treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Motnje nadzora impulzov

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj nadzora impulzov. Bolniki in skrbniki naj se zavedajo, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina, ki vsebujejo apomorfin, pojavijo spremembe v obnašanju, ki so simptomi motnje nadzora impulzov, vključno s patološkim igranjem na srečo, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem ali nakupovanjem, prenejedanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se takšni simptomi pojavijo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali postopni opustitvi zdravljenja.

Sindrom motnje uravnavanja dopamina (DDS – *Dopamine Dysregulation Syndrome*) je oblika zasvojenosti, ki povzroča čezmerno uporabo zdravila pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z apomorfinom. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike in skrbnike opozoriti na možno tveganje razvoja DDS.

Zdravilo APO-go vsebuje natrijev metabisulfit, ki lahko redko povzroči hude preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20 ml vložka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bolniki, izbrani za zdravljenje z apomorfinom, skoraj zagotovo sočasno jemljejo tudi druga zdravila za Parkinsonovo bolezen. V začetnih fazah zdravljenja z apomorfinom je treba bolnika spremljati za pojavom neobičajnih neželenih učinkov ali znakov okrepitev učinka.

Nevroleptiki imajo lahko antagonističen učinek, če se uporabljajo skupaj z apomorfinom. Obstaja možnost medsebojnega delovanja klopazina in apomorfin, vendar se lahko klopazin uporablja tudi za omilitev simptomov nevropsihiatričnih zapletov.

Če je nujna uporaba nevroleptikov pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih z agonisti dopamina, pride v poštev postopno zmanjševanje odmerka apomorfina, če se zdravilo daje z miničrpalko (pri nenadni ukinitvi dopaminergičnega zdravljenja so redko poročali o simptomih, ki kažejo na nevroleptični maligni sindrom).

Na podlagi poročil o hudi hipotenziji in izgubi zavesti pri sočasni uporabi apomorfina in ondansetrona je sočasna uporaba apomorfina z zdravili razreda antagonistov 5HT₃ kontraindicirana (vključno na primer z ondansetronom, granisetronom, dolasetronom, palonosetronom in alosetronom; glejte poglavje 4.3).

Antiemetiki z antidopaminergičnimi učinki (na primer haloperidol, klorpromazin, prometazin, proklorperazin, metoklopramid, levopromazin in droperidol) lahko poslabšajo simptome pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in se jim je treba izogibati. Poleg tega lahko uporaba teh antiemetikov poveča tveganje za podaljšanje intervala QT, hipotenzijo in aritmijo torsade de pointes.

Pri kombinirani uporabi apomorfina z drugimi zdravili, zlasti s tistimi, ki imajo ozko terapevtsko območje, se priporoča previdnost.

Antihipertenzivi in zdravila za bolezni srca

Apomorfin lahko, četudi se uporablja sočasno z domperidonom, okrepi antihipertenzivne učinke teh zdravil (glejte poglavje 4.4).

Priporočljivo je izogibanje uporabi apomorfina skupaj z drugimi zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Z uporabo apomorfina pri nosečnicah ni nobenih izkušenj.

Študije o razmnoževanju živali ne kažejo na kakršne koli teratogene učinke, vendar lahko odmerki, ki so jih dali podganam in so toksični za samico, povzročijo nezmožnost dihanja pri novoskotenih mladičih. Glejte poglavje 5.3.

Zdravila APO-go se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno; v primeru uporabe je treba novorojence takoj po porodu spremljati zaradi tveganja depresije dihanja.

Dojenje

Ni znano, ali se apomorfin izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom APO-go, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih APO-go na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Apomorfin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnike, ki se zdravijo z apomorfinom in pri katerih se pojavijo somnolenca ali epizode nenadnega spanja, je treba opozoriti, da ne smejo voziti vozil ali opravljati dejavnosti (npr. upravljanje strojev), pri katerih bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do nevarnosti resnih telesnih poškodb ali smrti pri njih samih ali drugih ljudeh, dokler ponavljajoče se epizode spanja in somnolenca ne minejo (glejte tudi poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			hemolitična anemija, trombocitopenija	eozinofilija		
Bolezni imunskega sistema				alergijske reakcije (vključno z anafilaksijo in bronhospazmom) ¹		
Psihiatrične motnje	haluciacije	nevropsihiatrične motnje (vključno s prehodno blago zmedenostjo in vizualnimi halucinacijami)				motnje nadzora impulzov ² , agresija, agitacija
Bolezni živčevja		prehodna sedacija ³ , somnolenca, omotica	diskinezija ⁴ , epizode nenadnega spanca ⁵			sinkopa, glavobol
Žilne bolezni			posturalna hipotenzija ⁶			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zehanje	težave z dihanjem			
Bolezni prebavil		navzea ⁷ , bruhanje ⁷				
Bolezni kože in podkožja			lokalni in generalizirani izpuščaji			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu infundiranja ⁸		nekroza in ulceracija na mestu injiciranja			periferni edem
Preiskave			pozitivni Coombsov test			

¹ Zaradi prisotnosti natrijevega metabisulfita.

² Vključuje: patološko igranje iger na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenaždanje in kompulzivno hranjenje; glejte poglavje 4.4.

³ Pojavi se lahko ob začetku zdravljenja in običajno izgine v prvih nekaj tednih.

⁴ V obdobjih »vklopa«, ki so lahko v nekaterih primerih huda, pri nekaj bolnikih pa lahko privede do prekinitve zdravljenja.

⁵ Glejte poglavje 4.4.

⁶ Posturalna hipotenzija je običajno prehodna (glejte poglavje 4.4).

⁷ Zlasti ob začetku zdravljenja z apomorfinom, včasih zaradi opustitve domperidona (glejte poglavje 4.2).

⁸ Te lahko vključujejo podkožne vozličke, zatrdlino, eritem, občutljivost, panikulitis in lokalne reakcije, kot so draženje, srbenje, modrice in bolečina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem apomorfin po tej poti je malo. Simptome prevelikega odmerjanja je mogoče zdraviti empirično, kot je navedeno tukaj:

- čezmerno bruhanje je mogoče zdraviti z domperidonom;
- respiratorno depresijo je mogoče zdraviti z naloksonom;
- hipotenzija: izvesti je treba ustrezne ukrepe, na primer dvig spodnjega dela postelje;
- bradikardijo je mogoče zdraviti z atropinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, agonisti dopamina, oznaka ATC: N04BC07

Apomorfin je neposredni stimulator receptorjev dopamina; ker ima lastnosti agonista receptorjev D1 in D2, ne uporablja iste prenosne in presnovne poti kot levodopa.

Čeprav se pri nepoškodovanih poskusnih živalih z uporabo apomorfin zavira hitrost proženja nigrostriatnih celic, pri majhnih odmerkih pa so ugotovili, da se zmanjša lokomotorična aktivnost (menijo, da je to posledica presinaptičnega zaviranja endogenega sproščanja dopamina), verjetno vplivanje na motorično nezmožnost pri Parkinsonovi bolezni poteka prek postsinaptičnih receptorskih mest. To dvofazno delovanje so opazili tudi pri človeku.

Učinkovitost in varnost neprekinjene subkutane infuzije apomorfin so ocenili v randomizirani, 12-tedenski, s placebom nadzorovani dvojno slepi študiji pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z motoričnimi simptomi, ki jih ni bilo mogoče ustrezno nadzorovati s peroralnimi/transdermalnimi zdravili. Bolniki, ki so v študijo vstopili v dvojno slepi fazi, so bili povabljeni k ponovnemu soglasju za sodelovanje v odprti fazi za največ nadaljnjih 52 tednov. Na začetku dvojne slepe faze je bilo randomiziranih skupaj 107 bolnikov, 84 pa je nadaljevalo z odprto fazo.

V obeh fazah so bolniki začeli prejemati infuzije z 1 mg/uro in povečanjem hitrosti za 0,5–1,0 mg/uro na dan, do največ 8 mg/uro ali točke, ko so bili motorični simptomi pod nadzorom, karkoli od tega je nastopilo prej. Druge antiparkinsonike so lahko v prvih 4 tednih zdravljenja postopoma opustili. V dvojno slepi fazi je vsak bolnik prvi dan titracije prejel začetni odmerek apomorfin ali placebo s subkutano infuzijo 1 mg/uro (3. obisk, 1. dan). Urno hitrost pretoka so prilagajali tako, da so jo ob 3. obisku zvišali za 0,5–1,0 mg/uro (po 5–10 dneh, bolnišnično ali ambulantno) in do 6. obiska (4. teden) v dvojno slepem zdravljenju na predvideno hitrost infuzije v stanju dinamičnega ravnovesja 3–8 mg/uro 14–18 ur na dan, odvisno od prenašanja in učinkovitosti zdravila pri posamezniku.

Primarna končna točka učinkovitosti je bila dnevna sprememba najmanjših kvadratov, zabeležena v dnevnikih bolnikov, v primerjavi z dnevom 0 in 12. tednom v prilagojeni populaciji z namenom zdraviti (mITT – *modified intent to treat*) (n = 105, 53 apomorfin in 52 placebo) z uporabo modela mešanih učinkov za ponavljajoče se ukrepe (MMRM – *mixed effects model for repeated measures*). Analiza obdobja »izklopa« je pokazala statistično pomembno zmanjšanje časa »izklopa« pri bolnikih, zdravljenih z apomorfinom, v primerjavi s placebom (p = 0,0047), (Preglednica 1).

Ti podatki so bili podprti s sekundarnimi opazovanimi dogodki v dvojno slepi fazi in pri populaciji mITT za spremembo v dnevnem času »vklopa« brez moteče diskinezije in pri hierarhičnem testiranju z Lestvico bolnikove splošne ocene spremembe (PGI-C – *Patient's Global Impression of Change*). Lestvica PGI-C ima razpon od 1 (zelo izboljšalo) do 7 (zelo poslabšalo). Povprečna dnevna sprememba najmanjših kvadratov v dnevnem času »vklopa« brez moteče diskinezije je pokazala statistično pomembno zvečanje vrednosti pri bolnikih, ki so jemali apomorfin, v primerjavi s placebom (p = 0,0022) (Preglednica 1), ocena PGI-C pa je bila v 12. tednu statistično pomembno višja za apomorfin v primerjavi s placebom (p < 0,0001) (Preglednica 2).

Preglednica 1: Povzetek rezultatov učinkovitosti dvojno slepe faze študije, ki primerja neprekinjeno subkutano infuzijo apomorfin in placebo

Zdravljena skupina	n	Izhodiščna srednja vrednost (SD) v urah	Opazovani dogodek Srednja vrednost (SD) v urah	Sprememba povprečja najmanjših kvadratov (SE) v urah	Sprememba razlike najmanjših kvadratov (SE) v urah	p-vrednost
Primarni opazovani dogodek: sprememba dnevnega časa »izklopa« v 24 urah						
Apomorfin	53	6,69 (2,224)	4,06 (0,414)	-2,61 (0,414)	-1,87 (0,654)	0,0047
Placebo	52	6,79 (2,569)	5,92 (0,463)	-0,75 (0,463)		
Sekundarni opazovalni dogodek: sprememba dnevnega časa »vklopa« brez moteče diskinezije v 24 urah						
Apomorfin	53	8,56 (2,329)	11,49 (0,423)	2,90 (0,423)	2,05 (0,666)	0,0022
Placebo	52	8,62 (2,477)	9,44 (0,476)	0,85 (0,476)		

Preglednica 2: Število bolnikov z rezultatom PGI-C (dvojno slepa faza)

Stanje v 12. tednu v primerjavi z izhodiščem	Apomorfin (n=43)	Placebo (n=34)
Zelo izboljšalo	3 (7,0 %)	0
Precej izboljšalo	12 (27,9 %)	2 (5,9 %)
Malo izboljšalo	19 (44,2 %)	6 (17,6 %)
Brez sprememb	3 (7,0 %)	12 (35,3 %)
Malo poslabšalo	2 (4,7 %)	10 (29,4 %)
Precej poslabšalo	4 (9,3 %)	3 (9,7 %)
Zelo poslabšalo	0	0
p-vrednost (Wilcoxonov test vsote rangov)	< 0,0001	

V odprto fazo je vstopilo štiriinosemdeset bolnikov, 40 iz skupine z apomorfinom in 44 iz skupine s placebo, vsi pa so apomorfin prejeli z dnem po obisku v 12. tednu dvojno slepe faze; zdravilo je bilo znova titrirano od 1 mg/uro do največ 8 mg/uro ali do nadzora nad motoričnimi simptomi, kar koli je nastopilo prej. Rezultati so povzeti v Preglednici 3 in kažejo, da so se bolniki, ki so bili v dvojno slepi fazi zdravljeni z apomorfinom, še naprej odzivali do 52 tednov odprte faze, bolniki, ki so v dvojno slepi fazi prejeli placebo (in ki predhodno še niso bili zdravljeni z apomorfinom), pa so se prav tako odzivali na apomorfin, njihov odziv pa je trajal do 52 tednov. Odprta faza ni bila zasnovana za statistično analizo teh rezultatov.

Preglednica 3: Povzetek rezultatov učinkovitosti v odprti fazi

Zdravljena skupina	n	Izhodiščna srednja vrednost (SD) v urah za odprto fazo	52. teden odprte faze Srednja vrednost (SD) v urah	Srednja vrednost (SD) spremembe v urah
Sprememba dnevnega časa »izklopa« v 52. tednu odprte faze v primerjavi z izhodiščno vrednostjo odprte faze				
Apomorfin	40	4,1 (3,6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
Brez predhodnega zdravljenja z apomorfinom	44	6,2 (2,9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Sprememba dnevnega časa »vklopa« brez moteče diskinezije v 52. tednu odprte faze v primerjavi z izhodiščno vrednostjo odprte faze				
Apomorfin	40	11,3 (3,8)	12,0 (3,3)	0,7 (3,2)
Brez predhodnega zdravljenja z apomorfinom	44	9,3 (3,7)	12,2 (3,1)	3,0 (3,1)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom APO-go 5 mg/ml raztopina za infundiranje v vložku za vse skupine pediatrične populacije s Parkinsonovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Apomorfin se hitro in v celoti absorbira iz podkožja, kar se ujema s hitro pojavitvijo kliničnih učinkov (4–12 minut), kratkotrajnost kliničnega vpliva učinkovine (približno eno uro) pa je pojasnjena s hitrim očištkom.

Porazdelitev

Po subkutanem injiciranju apomorfin njegovo porazdelitev ponazarja dvokomponentni model, pri katerem razpolovni čas porazdelitve znaša 5 (\pm 1,1) minut.

Biotransformacija

Presnova apomorfin je obsežna in zapletena ter vključuje encimske in neencimske poti razgradnje. Do presnove v jetrih z glukuronidacijo in sulfonacijo pride v vsaj desetodstotnem deležu. Zunaj jetrna presnova vključuje intravaskularno oksidacijo, metilacijo in enterično sulfacijo.

Izločanje

Po subkutanem injiciranju apomorfin njegovo porazdelitev ponazarja dvokomponentni model, pri katerem razpolovni čas porazdelitve znaša 5 (\pm 1,1) minut, razpolovni čas izločanja pa 33 (\pm 3,9) minut.

Linearnost/nelinearnost

Apomorfin izkazuje linearno farmakokinetiko.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Klinični odziv se dobro ujema s koncentracijo apomorfina v cerebrospinalnem likvorju; porazdelitev učinkovine najbolj ponazarja dvokomponentni model.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije subkutane toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso pokazale posebnega tveganja za človeka, ki bi ne bilo zajeto s podatki iz drugih poglavij Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

In vitro študije genotoksičnosti so pokazale mutagene in klastogene učinke, najverjetneje zaradi snovi, ki nastanejo z oksidacijo apomorfina. Vendar pri opravljenih *in vivo* študijah apomorfin ni bil genotoksičen.

Učinek apomorfina na razmnoževanje so preučevali na podganah. Pri tej živalski vrsti apomorfin ni imel teratogenih učinkov, opazili pa so, da lahko odmerki, ki so toksični za samico, povzročijo izgubo samičine skrbi za mladiče in nezmožnost dihanja pri novoscotelih mladičih.

Študije kancerogenosti so bile izvedene na miših (kratkoročno) in podganah (v vsem življenju). Obe študiji sta pokazali na vnetne kožne spremembe na mestih večkratnega injiciranja, pri čemer je bila pojavnost kožnih adenomov večja pri največjem apliciranem odmerku. Pri podganah se je pokazala večja pojavnost tumorjev Leydigovih celic, čeprav ni verjetno, da je mehanizem, s katerim do tega pride, relevanten pri ljudeh.

Ocena tveganja za okolje

Apomorfin je dobro znana učinkovina. Ni verjetno, da bi apomorfin ob predpisani uporabi pri bolnikih predstavljal tveganje za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev metabisulfit (E223)
klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Odrpno zdravilo APO-go v vložku je treba uporabiti takoj.
Neporabljeno raztopino je treba po 48 urah zavreči in uporabiti nov vložek.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-mililitrski silikonizirani vložek iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume, aluminijastem tesnilom (z vijolično snemljivo zaporko) in batom iz silikonizirane klorobutilne gume.

Vsako pakiranje vsebuje 5 vložkov z 20 ml raztopine na kartonskem pladnju v zunanji kartonasti škatli.

CronoBell Sleeve je na voljo posebej v pretisnem omotu, ki vsebuje 5 CronoBell Sleeve.

Na voljo so naslednja povezana pakiranja s 25 in 50 vložki:

- Povezano pakiranje s 25 vložki vsebuje 5 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 5 vložkov;
- Povezano pakiranje s 50 vložki vsebuje 10 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 5 vložkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno raztopino je treba po 48 urah zavreči.

Zdravila ne uporabljajte, če se je barva raztopine spremenila v zeleno. Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le bistro, brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

Po uporabi je treba infuzijsko cevko, CronoBell Sleeve in vložek zavreči in jih odložiti v posodo za odlaganje ostrih predmetov.

Kako nastaviti infuzijo z zdravilom APO-go v vložku

Pred uporabo opreme za infundiranje si umijte in osušite roke.

Preden začnete, se prepričajte, da imate posodo za odlaganje ostrih predmetov in naslednje predmete:

- 1 infuzijsko cevko,
- 1 CronoBell Sleeve,
- 1 vložek,
- 1 črpalko (infuzijsko črpalko Crono APO-go III ali infuzijsko črpalko Crono PAR4 20) z vratnim nastavkom,
- pladenj.

Priložena je lahko tudi škatla sterilnih Luer nastavkov za enkratno uporabo.



Infuzijska cevka



CronoBell Sleeve



Vložek



Luer nastavek



Infuzijska črpalka
Crono APO-go III z
vratnim nastavkom

ali



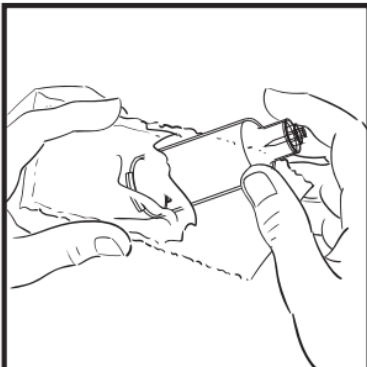

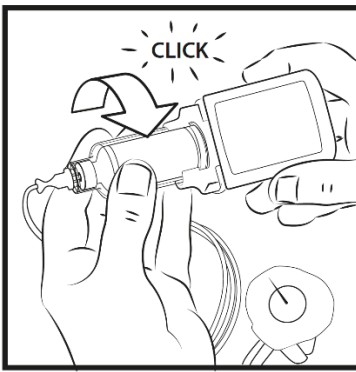
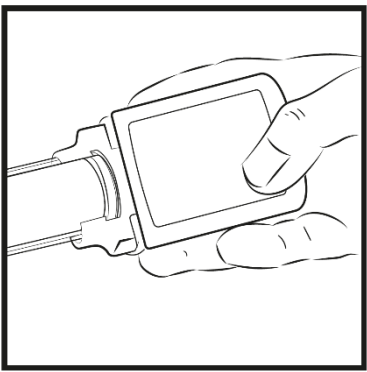


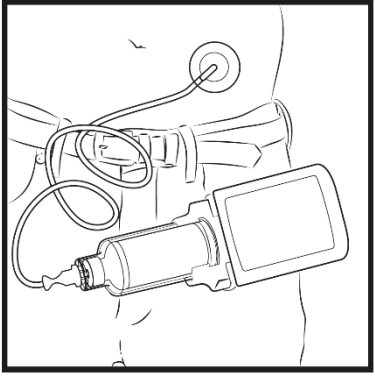
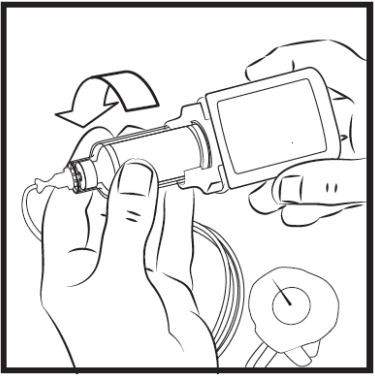
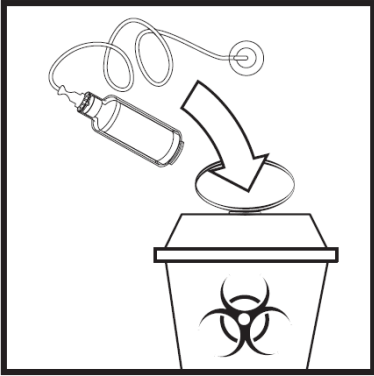
Infuzijska črpalka
Crono PAR4 20 z
vratnim nastavkom

Upoštevajte, da obstajajo trije različni scenariji za uporabo in zamenjavo vložka, ki so prikazani v spodnjih korakih.

Navodila za uporabo vložka za en dan



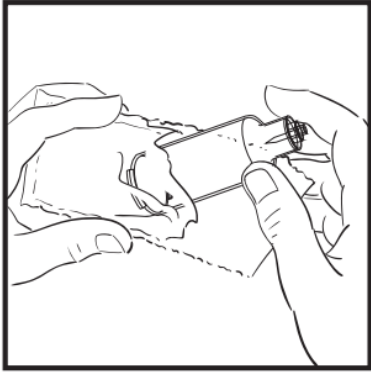

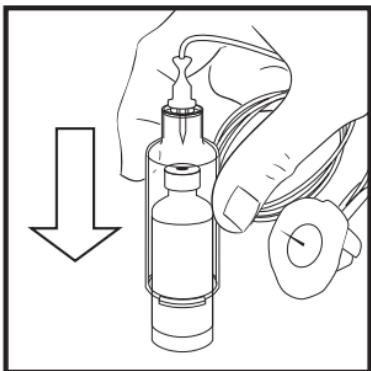

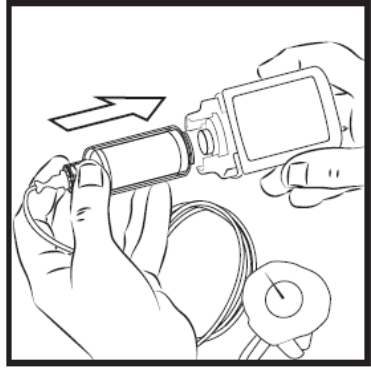
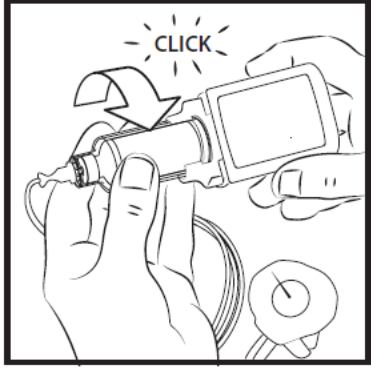
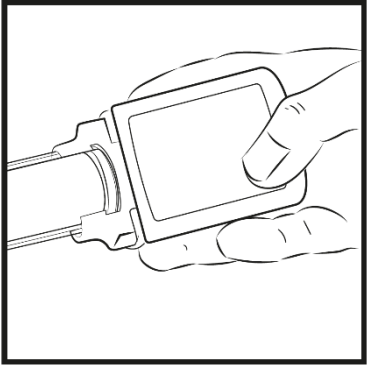
Prosimo, da sledite naslednjim korakom, če vložek uporabljate en dan, ne da bi čez dan vložek zamenjali:

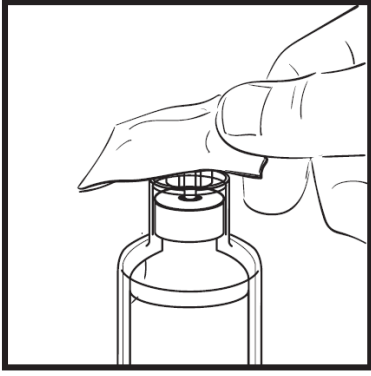
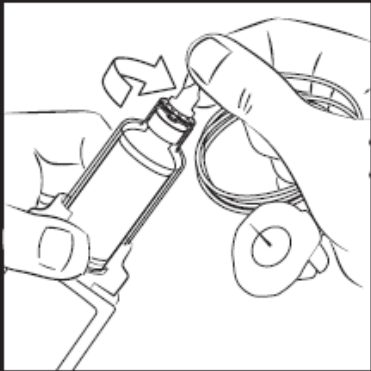
		
1. Umijte in posušite si roke.	2. Z vložka odstranite plastično zaporko in jo zavržite.	3. CronoBell Sleeve odstranite iz sterilnega pakiranja.
		
4. Infuzijsko cevko pritrdite na vrh CronoBell Sleeve in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler je ne zatesnite.	5. Vložek postavite na ravno površino in nanj trdno potisnite CronoBell Sleeve, dokler ne prebodete gumijastega bata na vrhu vložka.	6. CronoBell Sleeve (z vložkom in infuzijsko cevko) je zdaj pripravljen, da ga povežete s črpalko.
		
7. Potisnite CronoBell Sleeve (z vložkom) na vratni nastavek črpalke, tako da se zunanji del CronoBell Sleeve prilega reži vratnega nastavka na črpalki.	8. Ko je CronoBell Sleeve (z vložkom) vstavljen, ga obrnite v smeri urinega kazalca, da se zaskoči (slišite 'klik').	9. Če vam je tako naročil zdravstveni delavec, lahko začnete s polnjenjem infuzijske cevke. Infuzijsko cevko vstavite, kot vam je naročil zdravstveni delavec. Prosimo, glejte Navodilo za pripravo kože za aplikacijo zdravila APO-go.

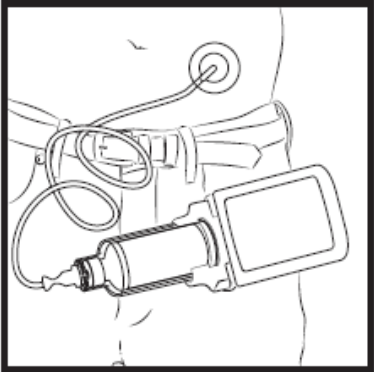
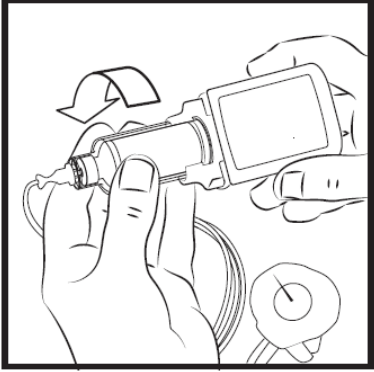

		
<p>10. Ko je igla infuzijske cevke vstavljena v telo, lahko vklopite črpalko in začnete z infuzijo.</p> <p>Po končani infuziji izklopite črpalko in odklopite infuzijsko cevko od telesa/bolnika.</p> <p>Infuzijo običajno ustavimo pred spanjem.</p>	<p>11. Ko se prepričate, da je sprožilec črpalke v celoti umaknjen, lahko CronoBell Sleeve (z vložkom) in infuzijsko cevko obrnete in snamete.</p>	<p>12. CronoBell Sleeve (z vložkom) in infuzijsko cevko zavrzite v posodo za odlaganje ostrih predmetov.</p>

Navodila za uporabo istega vložka tekom dveh dni

Prosimo, da sledite naslednjim korakom, če vložek uporabljate največ 48 ur:

		
1. Umijte in posušite si roke.	2. Z vložka odstranite plastično zaporko in jo zavržite.	3. CronoBell Sleeve odstranite iz sterilnega pakiranja.
		
4. Infuzijsko cevko pritrdite na vrh CronoBell Sleeve in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler je ne zatesnite.	5. Vložek postavite na ravno površino in nanj trdno potisnite CronoBell Sleeve, dokler ne prebodete gumijastega bata na vrhu vložka.	6. CronoBell Sleeve (z vložkom in infuzijsko cevko) je zdaj pripravljen, da ga povežete s črpalko.
		
7. Potisnite CronoBell Sleeve (z vložkom) na vratni nastavek črpalke, tako da se zunanji del CronoBell Sleeve prilega reži vratnega nastavka na črpalki.	8. Ko je CronoBell Sleeve (z vložkom) vstavljen, ga obrnite v smeri urinega kazalca, da se zaskoči (slišite 'klik').	9. Če vam je tako naročil zdravstveni delavec, lahko začnete s polnjenjem infuzijske cevke. Infuzijsko cevko vstavite, kot vam je naročil zdravstveni delavec. Prosimo, glejte Navodilo za pripravo kože za aplikacijo zdravila APO-go.

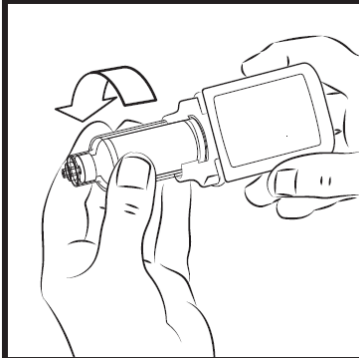
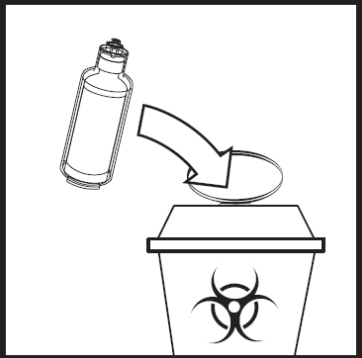
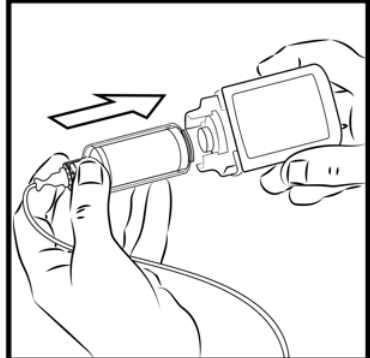
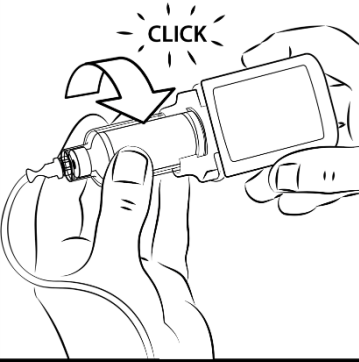
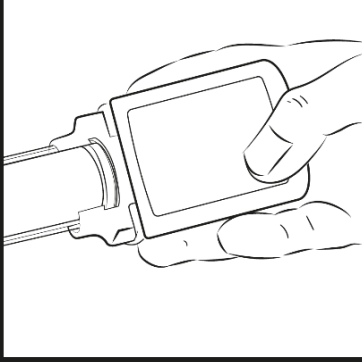
	<p>Kako shraniti črpalko z vložkom in CronoBell Sleeve čez noč (koraki 11-13)</p>	
<p>10. Ko je igla infuzijske cevke vstavljena v telo, lahko vklopite črpalko in začnete z infuzijo.</p> <p>Po končani infuziji črpalko izklopite.</p> <p>Infuzijo običajno ustavimo pred spanjem.</p>		<p>11. Umijte in posušite si roke, kot v prvem koraku, in odklopite infuzijsko cevko od telesa/bolnika.</p> <p>Črpalko postavite navpično na pladenj, pri čemer je vložek/ CronoBell Sleeve še vedno pritrjen.</p> <p>Infuzijsko cevko snemite s črpalke in jo zavržite v posodo za odlaganje ostrih predmetov.</p> <p>Morebitno razlito tekočino obrišite z alkoholnim robčkom.</p>
		<p>Kako naslednje jutro začeti z infuzijo (koraki 14-17)</p>
<p>12. Sterilni Luer nastavek privijte na CronoBell Sleeve (vložek pustite v notranjosti).</p>	<p>13. Pladenj z infuzijsko črpalko postavite na varno mesto. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C in ne zamrzujte. Hranite izven dosega otrok.</p>	
		

<p>14. Naslednji dan si umijte in posušite roke.</p>	<p>15. Odvijte Luer nastavek in ga zavržite v koš. Očistite zgornji del CronoBell Sleeve z alkoholnim robčkom. Takoj vzemite novo infuzijsko cevko in jo pritrdite na vrh CronoBell Sleeve (s pritrjenim vložkom) tako, da vrtite v smeri urinega kazalca, dokler je ne zatesnite.</p>	<p>16. Če vam je tako naročil zdravstveni delavec, lahko začnete s polnjenjem infuzijske cevke. Infuzijsko cevko vstavite, kot vam je naročil zdravstveni delavec. Prosimo, glejte Navodilo za pripravo kože za aplikacijo zdravila APO-go.</p>
		
<p>17. Ko je igla infuzijske cevke vstavljena v telo, lahko vklopite črpalko in znova začnete z infuzijo.</p> <p>Po končani infuziji izklopite črpalko in odklopite infuzijsko cevko od telesa/bolnika.</p>	<p>18. Ko se prepričate, da je sprožilec črpalke v celoti umaknjen, lahko CronoBell Sleeve (z vložkom) in infuzijsko cevko obrnete in snamete.</p>	<p>19. CronoBell Sleeve (z vložkom) in infuzijsko cevko zavržite v posodo za odlaganje ostrih predmetov.</p>

Navodila za menjavo vložka tekom dneva

Če vložek uporabljate več kot en dan, boste morda morali uporabiti novega, ko se obstoječi izprazni. Prosimo, da sledite naslednjim korakom za menjavo vložka tekom dneva:

		
1. Umijte in posušite si roke.	2. Z vložka odstranite plastično zaporko in jo zavrzite.	3. CronoBell Sleeve odstranite iz sterilnega pakiranja.
		
4. Vložek postavite na ravno površino in nanj trdno potisnite CronoBell Sleeve, dokler ne prebodete gumijastega bata na vrhu vložka.	5. CronoBell Sleeve (z vložkom) je zdaj pripravljen, da ga povežete s črpalko. Morebitno razlito tekočino obrišite z alkoholnim robčkom.	6. Prekinite infuzijo.
		
7. Snemite uporabljen CronoBell Sleeve (z vložkom) z infuzijske cevke tako, da ostane infuzijska cevka priklopljena na kožo bolnika.	8. Konec infuzijske cevke obrišite z novim alkoholnim robčkom. Da preprečite kontaminacijo, se konca infuzijske cevke dotikajte zgolj, da ga obrišete.	9. Infuzijsko cevko pritrdite na nov CronoBell Sleeve (z vložkom).

		
<p>10. Ko se prepričate, da je sprožilec črpalke v celoti umaknjen, lahko uporabljen CronoBell Sleeve (z vložkom) obrnete in snamete.</p>	<p>11. Uporabljen CronoBell Sleeve (z vložkom) zavržite v posodo za odlaganje ostrih predmetov.</p>	<p>12. Potisnite nov CronoBell Sleeve (z vložkom) na vratni nastavek črpalke, tako da se zunanji del CronoBell Sleeve prilega reži vratnega nastavka na črpalci.</p>
		
<p>13. Ko je CronoBell Sleeve (z vložkom) vstavljen, ga obrnite v smeri urinega kazalca, da se zaskoči (slišite 'klik').</p>	<p>14. Lahko vklopite črpalco in pričnete z infuzijo.</p>	

Opomba: Različne infuzijske cevke zahtevajo različne tehnike vstavljanja. Iglo mora izbrati zdravnik.

Navodila za uporabo črpalke in CronoBell Sleeve so namenjena le zdravstvenim delavcem. Za podrobnosti o pripravi zdravila APO-go za neprekinjeno subkutano infuzijo in dodatno bolusno odmerjanje se obrnite na zdravstvenega delavca.

Črpalca za odmerjanje tega zdravila se razlikuje od drugih črpalok za zdravila, ki vsebujejo apomorfín, na trgu. Če torej bolnik preide z ali na uporabo drugega zdravila, potrebuje ponovno usposabljanje pod nadzorom zdravstvenega delavca.

Po uporabi je treba infuzijsko cevko, CronoBell Sleeve in vložek zavreči in jih odložiti v posodo za odlaganje ostrih predmetov. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
 Stadastrasse 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00205/019-021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 5. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 5. 2023