

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ PRODUKTU

1. NÁZOV LIEKU

Apogo 5 mg/ml infúzny roztok v náplni

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 5 mg hemihydrátu apomorfinium-chloridu
Každá 20 ml náplň obsahuje 100 mg hemihydrátu apomorfinium-chloridu

Pomocné látky so známym účinkom:

Disiričitan sodný (E 223), 0,5 mg na ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok v náplni.
Číry roztok, bezfarebný a prakticky bez viditeľných častíc.
pH 3,0 – 4,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Apogo je indikovaný dospelým.

Liečba motorických fluktuácií („on-off“ fenoménu) u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktoré nie sú dostatočne kontrolované perorálnymi antiparkinsonikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Výber pacientov vhodných pre Apogo:

Pacienti, ktorí preukázali dobrú odpoveď v „on“ období počas začiatkovej fázy liečby apomorfinom, ale ktorých celková kontrola zostáva neuspokojivá pri použití intermitentných injekcií alebo ktorí potrebujú veľa a častých injekcií, môžu byť prevedení na kontinuálnu subkutánnu infúziu minipumpou. Pacienti, ktorí majú časté obdobia „off“, ktoré nie sú kontrolované perorálnou/transdermálnou liečbou, môžu tiež začať s kontinuálnou subkutánnou infúziou minipumpou bez predchádzajúceho použitia intermitentných injekcií.

Pacienti vybraní na liečbu Apogo majú byť schopní si infúzny systém nastaviť sami, alebo im má byť v prípade potreby k dispozícii zodpovedný opatrovatel', ktorý im infúzny systém nastaví.

Pacienti liečení apomorfinom zvyčajne musia začať užívať domperidón najmenej dva dni pred začiatkom liečby. Dávku domperidónu je potrebné titrovať na najnižšiu účinnú dávku a kedykoľvek je to možné, ukončiť jej užívanie. Pred rozhodnutím o začatí liečby domperidónom a apomorfinom je potrebné starostlivo posúdiť rizikové faktory predĺženia QT intervalu u každého pacienta, aby sa zabezpečilo, že prínos liečby prevažuje nad rizikom (pozri časť 4.4).

Podávanie apomorfinu sa má začať v kontrolovanom prostredí kliniky. Počas titračnej fázy apomorfinu má byť pacient pod dohľadom vyškoleného zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s

liečbou Parkinsonovej choroby (napr. neurológ). Liečba pacienta levodopou, s agonistami dopamínu alebo bez nich, sa má optimalizovať pred začatím liečby Apogo.

Dávkovanie

Stanovenie prahovej dávky

Prahová dávka pre kontinuálnu infúziu sa má stanoviť nasledovne: Kontinuálna infúzia sa začína rýchlosťou 1 mg apomorfinu (0,2 ml) za hodinu a potom sa každý deň zvyšuje podľa individuálnej odpovede. Zvýšenie rýchlosti infúzie nemá prekročiť 0,5 mg – 1,0 mg/hodina za deň. Keď sa dosiahne dostatočná kontrola motorických symptómov, rýchlosť infúzie môže zostať stabilná a zvyčajne sa pohybuje medzi 2 mg/hodina a 8 mg/hodina (0,4 ml a 1,6 ml). Infúzie sa majú podávať iba počas bdenia. 24-hodinové infúzie sa neodporúčajú, pokiaľ pacient nemá závažné nočné problémy (podľa pokynov lekára). Upozorňujeme, že odporúčaná celková denná dávka nemá prekročiť 100 mg.

Pacienti môžu používať náplň až 48 hodín, pokiaľ sa každých 24 hodín použije nová infúzna súprava a iné miesto infúzie.

Pacienti môžu potrebovať doplniť kontinuálnu infúziu intermitentnými bolusovými dávkami podľa potreby a podľa pokynov lekára (ale nie viac ako maximálna denná dávka 100 mg).

Tolerancia liečby sa zrejme nedostaví, pokiaľ je obdobie bez liečby cez noc aspoň 4 hodiny. V každom prípade sa má miesto infúzie meniť každých 24 hodín.

Zavedenie liečby

Dávkovanie je možné upraviť podľa reakcie pacienta.

Optimálna dávka apomorfinu sa u jednotlivých pacientov líši, ale po stanovení zostáva pre každého pacienta relatívne konštantná.

Bezpečnostné opatrenia pri pokračovaní v liečbe

V klinických štúdiách bolo zvyčajne možné do istej miery znížiť dávku levodopy a iných antiparkinsoník; tento účinok sa u jednotlivých pacientov značne líši a musí ho starostlivo riadiť skúsený lekár.

Po zavedení liečby sa u niektorých pacientov môže liečba domperidónom postupne znižovať a kedykoľvek je to možné, liečbu úplne ukončiť.

Pediatrická populácia

Apogo je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.3).

Starší ľudia

Starší pacienti sú v populácii pacientov s Parkinsonovou chorobou dobre zastúpení a tvoria vysoký podiel pacientov sledovaných v klinických skúšaní s apomorfinom. Liečba starších pacientov liečených apomorfinom sa nelíši od liečby mladších pacientov. Pri začatí liečby u starších pacientov sa však odporúča zvýšená opatrnosť kvôli riziku posturálnej hypotenzie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže dodržiavať dávkovacia schéma podobná schéme odporúčanej pre dospelých a starších ľudí (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Apogo je určený na subkutánne použitie.

Apogo je vopred zriedený roztok určený na použitie bez riedenia ako kontinuálna subkutánna infúzia pomocou minipumpy. Apogo je určený na použitie s pumpou (infúzna pumpa Crono APO-go III alebo infúzna pumpa Crono PAR4 20) a adaptérom CronoBell. Ide o zdravotnícke pomôcky s označením CE.

Súhrn pokynov na nastavenie infúzie nájdete v časti 6.6.

Apomorfin sa nesmie používať intravenóznou cestou.

Nepoužívajte, ak roztok zozelenie. Pred použitím je potrebné roztok vizuálne skontrolovať. Používajte iba číry a bezfarebný roztok bez častíc.

4.3 Kontraindikácie

U pacientov s respiračnou depresiou, demenciou, psychotickými ochoreniami alebo hepatálnou insuficienciou.

Liečba apomorfinom sa nesmie podávať pacientom, u ktorých sa na levodopu prejaví „on“ odpoveď, ktorá je sprevádzaná ťažkou dyskinézou alebo dystóniou.

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné používanie apomorfinu s liekmi triedy antagonistov 5HT₃ je kontraindikované (vrátane napríklad ondansetrónu, granisetrónu, dolasetrónu, palonosetrónu a alosetrónu), pozri časť 4.5.

Apogo je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Apomorfin sa má podávať s opatrnosťou pacientom s ochorením obličiek, pľúc alebo kardiovaskulárnym ochorením a osobám náchylným na nevoľnosť a vracanie.

U starších a/alebo oslabených pacientov sa na začiatku liečby odporúča mimoriadna opatrnosť.

Keďže apomorfin môže vyvolať hypotenziu, a to aj pri vopred podanej liečbe domperidónom, je potrebná opatrnosť u pacientov s už existujúcim ochorením srdca alebo u pacientov užívajúcich vazodilátory, ako sú antihypertenzíva, a najmä u pacientov s už existujúcou posturálnou hypotenziou.

Keďže apomorfin, najmä vo vysokých dávkach, môže mať potenciál predĺžiť QT interval, pri liečbe pacientov s rizikom arytmií *torsades de pointes* je potrebná opatrnosť.

Pri použití v kombinácii s domperidónom je potrebné starostlivo posúdiť rizikové faktory u každého pacienta. Toto sa má urobiť pred začatím liečby a počas liečby. Medzi dôležité rizikové faktory patria závažné základné ochorenia srdca, ako je kongestívne zlyhanie srdca, závažná porucha funkcie pečene alebo významné poruchy elektrolytov. Taktiež sa majú posúdiť lieky, ktoré môžu ovplyvňovať rovnováhu elektrolytov, metabolizmus CYP3A4 alebo QT interval. Odporúča sa monitorovať vplyv na QTc interval. EKG sa má vykonať:

- pred liečbou domperidónom
- počas úvodnej fázy liečby
- podľa klinickej indikácie a následne.

Pacienta treba poučiť, aby hlásil možné srdcové príznaky vrátane palpitácií, synkopy alebo stavu takmer synkopy. Má tiež hlásiť klinické zmeny, ktoré by mohli viesť k hypokaliémii, ako je gastroenteritída alebo začatie diuretickej liečby.

Pri každej lekárskej návšteve sa majú prehodnotiť rizikové faktory.

Apomorfin sa spája s lokálnymi subkutánnymi účinkami. Tieto účinky sa niekedy dajú zmierniť rotáciou a masážou miest vpichu injekcie a dobrou hygienou pokožky.

U pacientov liečených apomorfinom bola hlásená hemolytická anémia a trombocytopénia. Hematologické testy, ako sa odporúča pri levodope, sa majú vykonávať v pravidelných intervaloch.

Pri kombinovaní apomorfinu s inými liekmi, najmä s tými s úzkym terapeutickým rozsahom, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5).

U mnohých pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou sa vyskytujú neuropsychiatrické problémy. Existujú dôkazy o tom, že u niektorých pacientov môže apomorfin zhoršiť neuropsychiatrické poruchy. Pri používaní apomorfinu u týchto pacientov je potrebná mimoriadna opatrnosť.

Apomorfin sa spája so somnolenciou a epizódami náhleho spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Pacienti musia byť o tom informovaní a upozornení, aby počas liečby apomorfinom postupovali opatrne pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizóda náhleho spánku, sa musia zdržať vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov. Okrem toho sa môže zväziť zníženie dávky.

Poruchy kontroly impulzov

Pacienti majú byť pravidelne sledovaní z hľadiska vývoja porúch kontroly impulzov. Pacienti a ich opatrovatelia majú byť informovaní o tom, že u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane apomorfinu sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch kontroly impulzov vrátane patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, kompulzívneho míňania alebo nakupovania, záchvatovitého prejedania sa a kompulzívneho jedenia. Ak sa takéto príznaky objavia, má sa zväziť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha, ktorá vedie k nadmernému užívaniu lieku a pozoruje sa u niektorých pacientov liečených apomorfinom. Pred začatím liečby majú byť pacienti a opatrovatelia upozornení na potenciálne riziko vzniku DDS.

Apogo obsahuje disiricitan sodný, ktorý môže zriedkavo vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 20 ml náplni, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Interakcia s inými liekmi a iné formy interakcií

Pacienti vybraní na liečbu apomorfinom takmer určite súbežne užívajú lieky na Parkinsonovu chorobu. V počiatočných štádiách liečby apomorfinom má byť pacient sledovaný z hľadiska nezvyčajných nežiaducich účinkov alebo prejavov zosilnenia účinku.

Neuroleptiká môžu mať antagonistický účinok, ak sa používajú s apomorfinom. Existuje potenciálna interakcia medzi klopazínom a apomorfinom, klopazín sa však môže použiť aj na zmiernenie príznakov neuropsychiatrických komplikácií.

Ak sa u pacientov s Parkinsonovou chorobou liečených agonistami dopamínu musia používať neuroleptiká, pri podávaní minipumpou sa môže zväziť postupné znižovanie dávky apomorfinu (pri

náhloom ukončení dopaminergnej liečby boli zriedkavo hlásené príznaky naznačujúce neuroleptický malígny syndróm).

Na základe hlásení o závažnej hypotenzii a strate vedomia pri podávaní apomorfinu s ondansetrónom je súbežné užívanie apomorfinu s liekmi triedy antagonistov 5HT₃ kontraindikované (vrátane napríklad ondansetrónu, granisetrónu, dolasetrónu, palonosetrónu a alosetrónu) (pozri časť 4.3).

Antiemetiká s antidopaminergnými účinkami (napríklad haloperidol, chlórpromazín, prometazín, prochlórperazín, metoklopramid, levopromazín a droperidol) môžu zhoršiť príznaky u pacientov s Parkinsonovou chorobou a je potrebné sa im vyhnúť. Okrem toho by užívanie týchto antiemetik mohlo zvýšiť riziko predĺženia QT intervalu, hypotenzie a arytmií typu *torsade de pointes*.

Pri kombinovaní apomorfinu s inými liekmi, najmä s tými s úzkym terapeutickým rozsahom, sa odporúča opatrnosť.

Antihypertenzíva a lieky s účinkom na srdce

Aj pri súbežnom podávaní s domperidónom môže apomorfin zosilniť antihypertenzné účinky týchto liekov (pozri časť 4.4).

Odporúča sa vyhnúť sa podávaniu apomorfinu s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním apomorfinu u tehotných žien.

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky, ale dávky podané potkanom, ktoré sú toxické pre matku, môžu u novorodenca viesť k zlyhaniu dýchania. Pozri časť 5.3.

Apogo sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je zjavne nevyhnutné, a ak sa používa, riziko útlmu dýchania u novorodencov si vyžaduje dôkladné sledovanie ihneď po pôrode.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apomorfin vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či pokračovať/ ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu Apogo, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu Apogo pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Apogo na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Apomorfin má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení apomorfinom, u ktorých sa prejavuje ospalosť a/alebo epizódy náhleho spánku, musia byť informovaní, aby sa zdržali vedenia vozidiel alebo vykonávania činností (napr. obsluhy strojov), pri ktorých by porucha bdlosti môže vystaviť ich alebo iných riziku vážneho zranenia alebo smrti, kým sa takéto opakujúce sa epizódy a ospalosť neukončia (pozri tiež časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (frekvencia výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Hemolytická anémia, trombocytopénia	Eozinofília		
Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie (vrátane anafylaxie a bronchospazmu) ¹		
Psychiatrické poruchy	Halucinácie	Neuropsychiatrické poruchy (vrátane prechodnej miernej zmätenosti a vizuálnych halucinácií)				Poruchy kontroly impulzov ² , agresia, agitácia
Poruchy nervového systému		Prechodná sedácia ³ , ospalosť, závraty/točenie hlavy	Dyskinéza ⁴ , epizódy náhleho zaspávania ⁵			Synkopa, bolesť hlavy
Poruchy ciev			Posturálna hypotenzia ⁶			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Zívanie	Ťažkosti s dýchaním			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nevoľnosť ⁷ , vracanie ⁷				
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Lokálne a generalizované vyrážky			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania infúzie ⁸		Nekróza a ulcerácia v mieste vpichu			Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Pozitívny Coombsov test			

¹ z dôvodu prítomnosti disiričitanu sodného

² zahŕňa: patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, nutkavé míňanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie a nutkavé prejedanie sa, pozri časť 4.4

³ na začiatku liečby sa môžu vyskytnúť; zvyčajne ustúpia v priebehu prvých niekoľkých týždňov

⁴ počas „on“ období, ktoré môžu byť v niektorých prípadoch závažné a u niektorých pacientov môžu viesť k ukončeniu liečby

⁵ pozri časť 4.4

⁶ posturálna hypotenzia je zvyčajne prechodná (pozri časť 4.4)

⁷ najmä pri prvom začatí liečby apomorfinom, niekedy v dôsledku vynechania domperidónu (pozri časť 4.2)

⁸ môžu zahŕňať subkutánne uzlíky, induráciu, erytém, citlivosť, panikulitídu a lokálne reakcie, ako je podráždenie, svrbenie, modriny, bolesť

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním apomorfinom touto cestou podania je málo klinických skúseností. Príznaky predávkovania je možné liečiť empiricky podľa nižšie uvedených pokynov:

- nadmerné vracanie sa môže liečiť domperidónom
- respiračnú depresiu je možné liečiť naloxónom
- hypotenzia: majú sa prijať vhodné opatrenia, napr. zdvihnúť nožnú časť postele
- bradykardia sa môže liečiť atropínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, agonisty dopamínu.

ATC kód: N04BC07

Apomorfin je priamy stimulant dopamínových receptorov a hoci má agonistické vlastnosti pre oba receptory D1 aj D2, nemá spoločné transportné ani metabolické dráhy s levodopou.

Hoci u intaktných experimentálnych zvierat podávanie apomorfinu potláča rýchlosť aktivácie nigrostriálnych buniek a v nízkej dávke sa zistilo, že spôsobuje zníženie lokomotorickej aktivity (predpokladá sa, že predstavuje presynaptickú inhibíciu endogénneho uvoľňovania dopamínu), jeho účinky na motorické postihnutie pri Parkinsonovej chorobe sú pravdepodobne sprostredkované na miestach postsynaptických receptorov. Tento dvojfázový účinok sa pozoruje aj u ľudí.

Účinnosť a bezpečnosť kontinuálnej subkutánnej infúzie apomorfinu bola hodnotená v randomizovanej, placebom kontrolovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu u pacientov s Parkinsonovou chorobou s motorickými príznakmi nedostatočne kontrolovanými perorálnou/transdermálnou liečbou. Pacienti, ktorí vstúpili do dvojito zaslepenej fázy (*double blind phase*, DBP) štúdie, boli vyzvaní, aby opätovne súhlasili s účasťou v otvorenej fáze (*open label phase*, OLP) v trvaní ďalších až 52 týždňov. Na začiatku DBP bolo randomizovaných celkovo 107 pacientov a 84 pacientov pokračovalo do OLP.

V oboch fázach pacienti začali infúziami s rýchlosťou 1 mg/hodina so zvyšovaním rýchlosti o 0,5 – 1,0 mg/hodina denne, až kým sa nedosiahla maximálna rýchlosť 8 mg/hodina alebo kontrola motorických symptómov, podľa toho, čo nastalo skôr. Liečba ostatnými antiparkinsonikami sa mohla postupne ukončovať počas prvých 4 týždňov liečby. V DBP každý pacient dostal úvodnú dávku

apomorfínu alebo placebo ako subkutánnu infúziu 1 mg/hodina počas prvého dňa titrácie (návšteva 3, 1. deň). Hodinová rýchlosť prietoku sa upravovala denným zvyšovaním o 0,5 – 1,0 mg/hodina počas návštevy 3 (5 – 10 dní ako hospitalizovaný alebo ambulantný pacient) a až do návštevy 6 (4. týždeň) dvojito zaslepanej liečby, až do očakávanej rovnovážnej rýchlosti infúzie 3 – 8 mg/hodina počas 14 – 18 hodín denne, v závislosti od individuálnej znášanlivosti a účinnosti.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena v hodinách „off“ za deň zaznamenaných v denníkoch pacientov metódou najmenších štvorcov porovnávajúca 0. deň a 12. týždeň v modifikovanej populácii so zámerom liečiť (mITT) (n = 105,53 apomorfín a 52 placebo) s použitím modelu zmiešaných efektov pre opakované merania (MMRM). Analýza času „off“ ukázala štatisticky významné zníženie času „off“ u pacientov liečených apomorfínom v porovnaní s placebom (p = 0,0047) (Tabuľka 1).

Tieto údaje boli podporené sekundárnymi koncovými bodmi v DBP a v populácii mITT, ktoré sa týkali zmeny denného času „zapnutia“ bez problematickej dyskinézy a celkového dojmu pacienta zo zmeny (*Patient's Global Impression of Change*, PGI-C), testovaných hierarchicky. Stupnica PGI-C sa pohybuje od 1 (veľmi výrazné zlepšenie) do 7 (veľmi výrazné zhoršenie). Zmena denného času „on“ bez problematickej dyskinézy podľa metódy najmenších štvorcov preukázala štatisticky významný nárast u pacientov používajúcich apomorfín v porovnaní s placebom (p = 0,0022) (Tabuľka 1) a skóre PGI-C bolo štatisticky významne vyššie v 12. týždni pre apomorfín v porovnaní s placebom (p < 0,0001) (Tabuľka 2).

Tabuľka 1: Súhrn výsledkov účinnosti zo štúdie DBP porovnávajúcej kontinuálnu subkutánnu infúziu apomorfínu s placebom

Liečebná skupina	n	Priemerný východiskový (SD) počet hodín	Koncový bod Priemer (SD) hodiny	Priemerná hodnota zmeny metódou LS (SE) hodiny	Priemer rozdielu metódou najmenších štvorcov (SE) hodiny	p-hodnota
Primárny koncový bod: Zmena denného času „off“ počas 24 hodín						
Apomorfín	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)		
Sekundárny koncový ukazovateľ: Zmena denného času „on“ bez problematickej dyskinézy počas 24 hodín						
Apomorfín	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)		

Tabuľka 2 Počet pacientov podľa skóre PGI-C (DBP)

Stav v 12. týždni v porovnaní s východiskovým stavom	Apomorfín (n = 43)	Placebo (n = 34)
Veľmi sa zlepšil	3 (7,0 %)	0
Oveľa lepšie	12 (27,9 %)	2 (5,9 %)
Minimálne zlepšené	19 (44,2 %)	6 (17,6 %)
Žiadna zmena	3 (7,0 %)	12 (35,3 %)
Minimálne horšie	2 (4,7 %)	10 (29,4 %)
Oveľa horšie	4 (9,3 %)	3 (9,7 %)
Výrazne horšie	0	0

p-hodnota (Wilcoxonov test súčtu hodnôt)	< 0,0001	
---	----------	--

Do OLP vstúpilo osemdesiatštyri pacientov, 40 zo skupiny s apomorfinom a 44 zo skupiny s placebom a všetci dostávali apomorfin od dňa po návšteve DBP v 12. týždni, opäť titrovaný z 1 mg/hodina na maximum 8 mg/hodina alebo keď boli motorické príznaky kontrolované, podľa toho, čo nastalo skôr. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3 a ukazujú, že u pacientov, ktorí boli liečení apomorfinom v DBP, sa účinok prejavoval až 52 týždňov v OLP a pacienti, ktorí dostávali placebo v DBP (doteraz neliečení apomorfinom), reagovali na apomorfin a udržali si odpoveď až 52 týždňov. OLP nebol dostatočne silný na štatistickú analýzu týchto výsledkov.

Tabuľka 3: Súhrn výsledkov účinnosti v otvorenej fáze

Liečebná skupina	n	Priemerný počet hodín (SD) v základnom náleze OLP	52. týždeň OLP Priemer (SD) hodiny	Priemerná hodnota (SD) zmeny hodiny
Zmena denného času „off“ počas 24 hodín v 52. týždni OLP v porovnaní s východiskovým stavom OLP				
Apomorfin	40	4,1 (3,6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
Bez predchádzajúcej liečby apomorfinom	44	6,2 (2,9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Zmena denného času „on“ bez problematickej dyskinézy v 52. týždni OLP v porovnaní s východiskovým stavom OLP				
Apomorfin	40	11,3 (3,8)	12,0 (3,3)	0,7 (3,2)
Bez predchádzajúcej liečby apomorfinom	44	9,3 (3,7)	12,2 (3,1)	3,0 (3,1)

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií Apogo 5 mg/ml s infúznym roztokom v náplni vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s Parkinsonovou chorobou (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Apomorfin sa rýchlo a úplne vstrebáva zo subkutánneho tkaniva, čo koreluje s rýchlym nástupom klinických účinkov (4 – 12 minút) a krátke trvanie klinického účinku liečiva (približne 1 hodina) sa vysvetľuje jeho rýchlym klírensom.

Distribúcia

Po subkutánnej injekcii apomorfinu je možné jeho cestu opísať dvojkompartimentovým modelom s distribučným polčasom 5 ($\pm$ 1,1) minút.

Biotransformácia

Metabolizmus apomorfinu je rozsiahly a komplexný a zahŕňa enzymatické a neenzymatické degradačné dráhy. Hepatálny metabolizmus glukuronidáciou a sulfonáciou sa vyskytuje najmenej v desiatich percentách z celkového množstva. Extrahepatálny metabolizmus zahŕňa intravaskulárnu oxidáciu, metyláciu a enterickú sulfáciu.

Eliminácia

Po subkutánnej injekcii apomorfinu je možno jeho cestu opísať dvojkompartimentovým modelom s distribučným polčasom $5 (\pm 1,1)$ minúty a eliminačným polčasom $33 (\pm 3,9)$ minúty.

Linearita/nelinearita

Apomorfin vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Klinická odpoveď dobre koreluje s hladinami apomorfinu v mozgovomiechovom moku; distribúciu liečiva najlepšie opisuje dvojkompartimentový model.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe konvenčných štúdií toxicity po opakovanom podávaní subkutánnej dávky nepredstavujú žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem informácií uvedených v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

In vitro štúdie genotoxicity preukázali mutagénne a klastogénne účinky, s najväčšou pravdepodobnosťou spôsobené produktmi tvorenými oxidáciou apomorfinu. Apomorfin však v vykonaných štúdiách *in vivo* nebol genotoxický.

Účinok apomorfinu na reprodukciu bol skúmaný u potkanov. Apomorfin nebol u tohto druhu teratogénny, ale zistilo sa, že dávky toxické pre matku môžu u novorodenca spôsobiť stratu materskej starostlivosti a dýchacie ťažkosti.

Štúdie karcinogenity sa uskutočnili na myšiach (krátkodobu) a potkanoch (celoživotne). Obe štúdie preukázali zápalové zmeny kože v miestach opakovaného vpichu, pričom výskyt kožných adenómov sa zvýšil pri najvyššej podanej dávke. U potkanov sa pozoroval vyšší výskyt testikulárnych Leydigových bunkových nádorov, hoci sa predpokladá, že mechanizmus, akým k tomu dochádza, nie je u ľudí relevantný.

Posúdenie environmentálnych rizík (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Apomorfin je dobre etablované liečivo. Je nepravdepodobné, že by apomorfin predstavoval riziko pre životné prostredie po jeho predpísanom používaní pacientmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

disiričitan sodný (E 223)
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Nekompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po otvorení sa má Apogo použiť okamžite.

Akýkoľvek zvyšný roztok sa má zlikvidovať po 48 hodinách a má sa použiť nová náplň.

6.4 Špeciálne bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Podmienky uchovávania po prvom otvorení tohto lieku, pozri časť 6.3.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh a obsah balenia

20 ml náplň z číreho silikonizovaného skla typu I s chlorbutylovou gumenou zátkou s hliníkovým tesnením (a fialovým vyklápacím viečkom) a silikonizovaným chlorbutylovým gumeným piestom.

Každé balenie obsahuje 5 náplní obsahujúcich 20 ml roztoku v papierovej podložke vo vnútri vonkajšej papierovej škatuľky.

CronoBell adaptér sa dodáva osobitne v blistroch po 5 CronoBell adaptérov.

K dispozícii sú multibalenia po 25 a 50 náplní:

- Multibalenia s 25 náplňami pozostávajú z 5 balení, z ktorých každé obsahuje 5 náplní.
- Multibalenia s 50 náplňami pozostávajú z 10 balení, z ktorých každé obsahuje 5 náplní.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať po 48 hodinách.

Nepoužívajte, ak roztok zozelenie. Pred použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Má sa použiť iba čistý a bezfarebný roztok bez častíc.

Po použití sa má infúzna súprava, adaptér CronoBell a náplň zlikvidovať a vyhodiť do koša na ostrý odpad.

Ako nastaviť infúziu s Apogo:

Pred manipuláciou s akýmkoľvek infúznym zariadením si umyte a osušte ruky.

Pred začatím sa uistite, že máte kôš na ostré predmety a tieto predmety:

- 1 x infúzna súprava
- 1 x adaptér CronoBell
- 1 x náplň
- 1 x pumpa (infúzna pumpa Crono APO-go III alebo infúzna pumpa Crono PAR4 20) s golierovým nadstavcom
- podložka

Môže sa tiež dodávať spolu so škatuľkou s jednorazovými sterilnými Luer uzávermi.



Infúzna
súprava



Adaptér CronoBell



Náplň



Luer
uzáver



Crono APO-go III infúzna
pumpa s golierovým nastavcom

Alebo

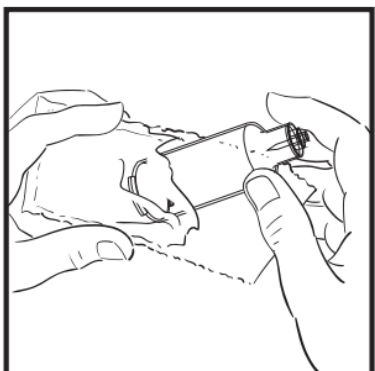
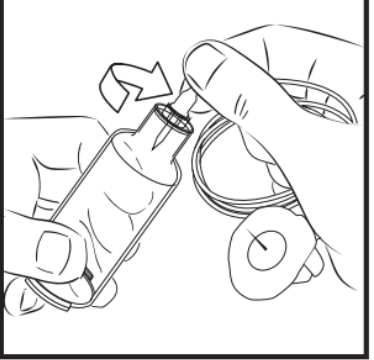
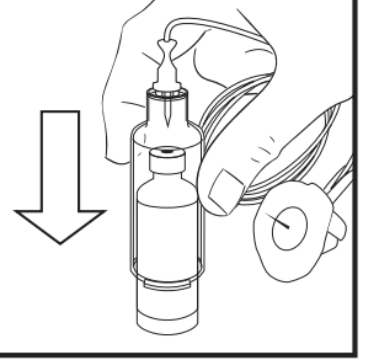
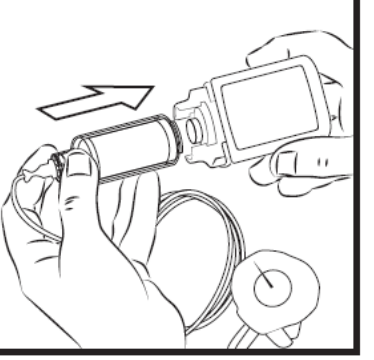
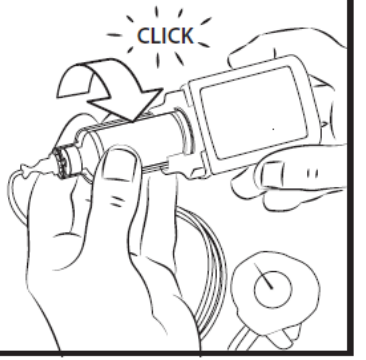
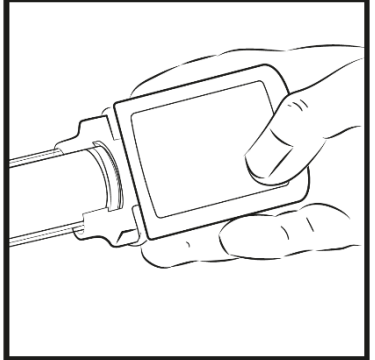


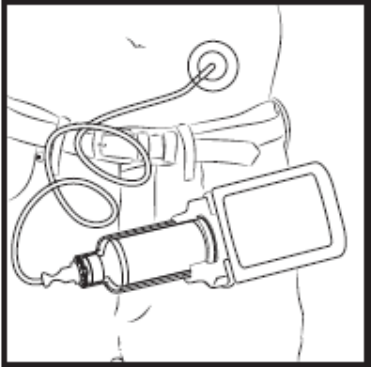
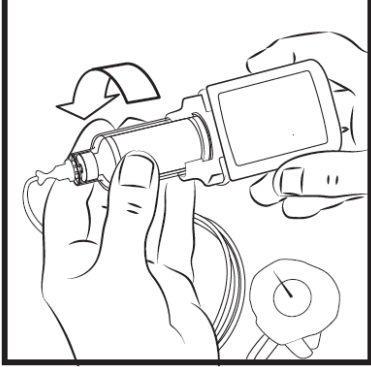
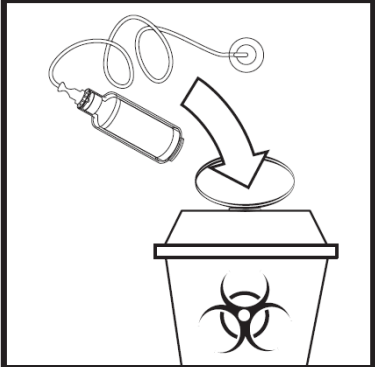
Crono PAR4 20 infúzna pumpa
s golierovým nastavcom

Upozorňujeme, že existujú tri rôzne spôsoby, ako používať a meniť náplň, ktoré sú zobrazené v krokoch nižšie. Postupujte, prosím, podľa návodu uvedeného nižšie, ako vás poučia zdravotnícki pracovníci.

Návod na použitie náplne počas jedného dňa

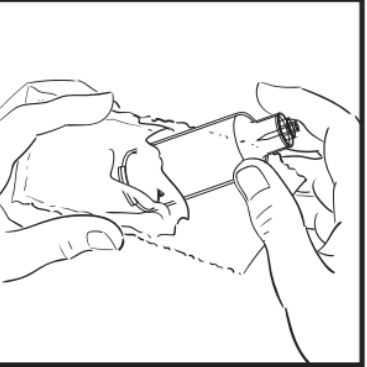
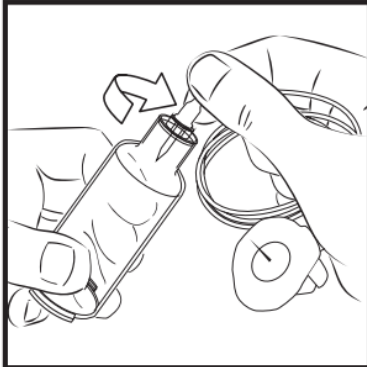
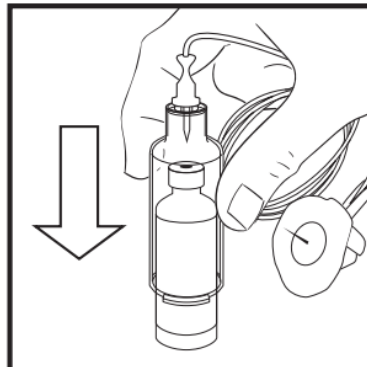
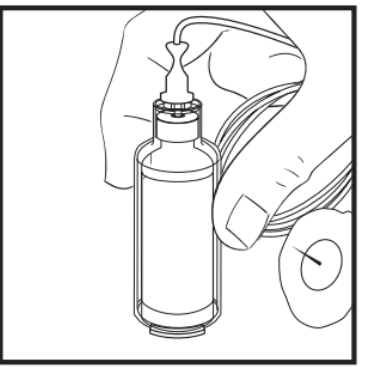
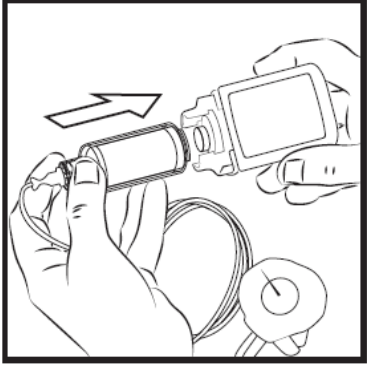
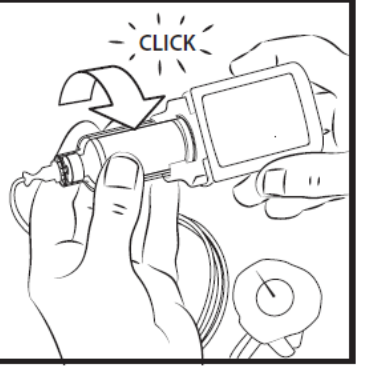
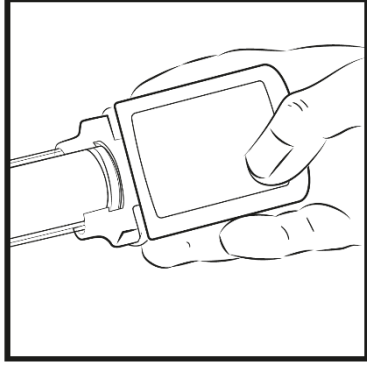
Ak používate náplň jeden deň bez toho, aby ste ju počas dňa menili, postupujte podľa nasledujúcich krokov:

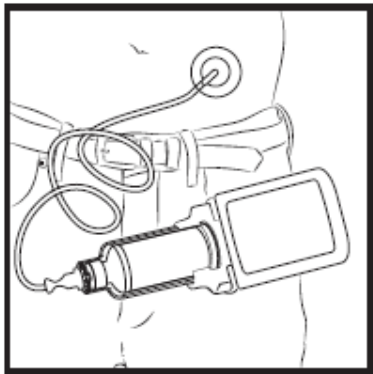
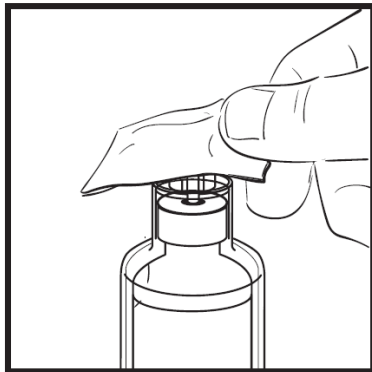
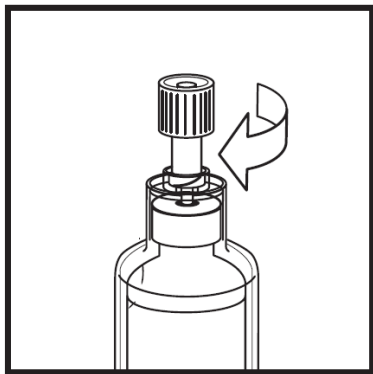
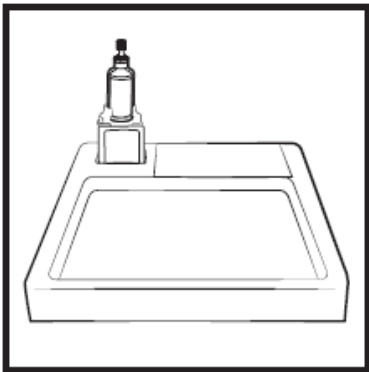
		
1. Umyte a osušte si ruky	2. Odstráňte plastové viečko z náplne a zlikvidujte ho.	3. Vyberte adaptér CronoBell zo sterilného obalu.
		
4. Pripojte infúznou súpravu k hornej časti adaptéra CronoBell a otáčajte ňou v smere hodinových ručičiek, kým nie je pevne utiahnutá.	5. Položte náplň na rovný povrch a pevne zatlačte adaptér CronoBell dole na náplň, kým sa neprepichne gumená zátka v hornej časti náplne.	6. Adaptér CronoBell (s náplňou a infúznou súpravou) je teraz pripravený na pripojenie k pumpe.
		
7. Zasuňte adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) do goliera na pumpe tak aby vonkajší okraj adaptéra CronoBell bol zarovnaný s medzerou v golieri pumpy.	8. Po vložení otáčajte adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) v smere hodinových ručičiek, kým nezacvakne na miesto.	9. Ak vám to povie váš zdravotnícky pracovník, infúznou súpravu možno naplniť. Zasuňte infúznou súpravu podľa pokynov vášho zdravotníckeho pracovníka. Prečítajte si, prosím, Sprievodcu starostlivosťou o pokožku APO-go.

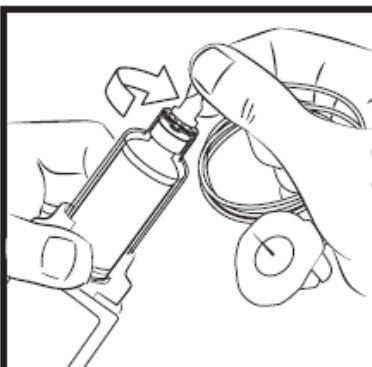
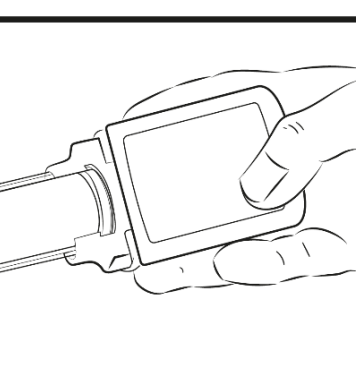
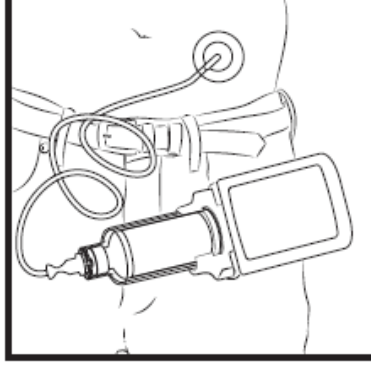
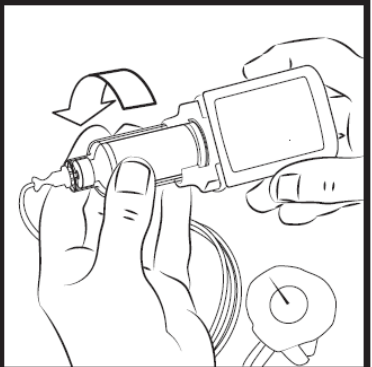
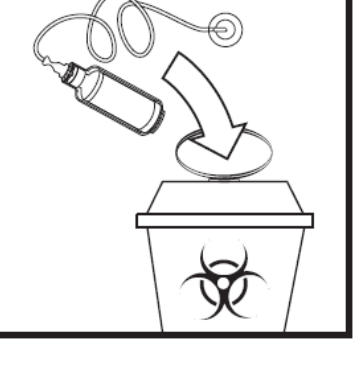
		
10. Po zavedení ihly infúznej súpravy do tela, je možné pumpu zapnúť a spustiť infúziu. Na konci infúzie zastavte pumpu a odpojte infúznú súpravu z tela/pacienta. Infúzia sa zvyčajne zastaví pred spaním.	11. Uistite sa, že posúvač pumpy je úplne zasunutý. Až potom je možné otočiť a odpojiť adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) a infúznú súpravu.	12. Zlikvidujte adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) a infúznú súpravu do koša na ostré predmety.

Pokyny na používanie tej istej náplne počas 2 dní

Ak používate náplň maximálne 48 hodín, postupujte podľa nasledujúcich krokov:

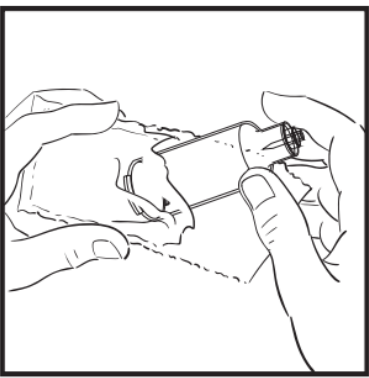
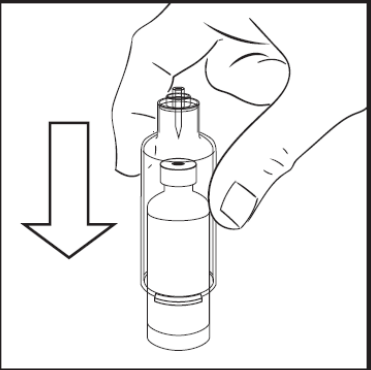
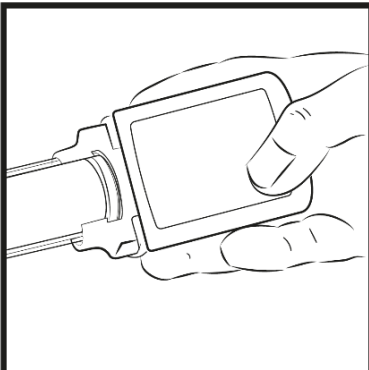
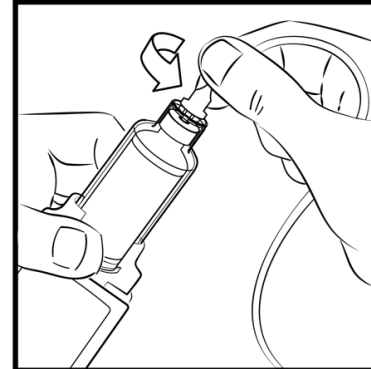
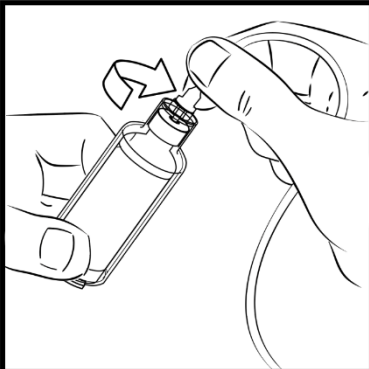
		
1. Umyte a osušte si ruky	2. Odstráňte plastové viečko z náplne a zlikvidujte ho.	3. Vyberte adaptér CronoBell zo sterilného obalu.
		
4. Pripojte infúznú súpravu k hornej časti adaptéra CronoBell a otáčajte ňou v smere hodinových ručičiek, kým nie je pevne utiahnutá.	5. Položte náplň na rovný povrch a pevne zatlačte adaptér CronoBell dole na náplň, kým sa neprepichne gumená zátka v hornej časti kazety.	6. Adaptér CronoBell (s náplňou a infúznou súpravou) je teraz pripravený na pripojenie k pumpe.
		
7. Zasuňte adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) do goliera na pumpe tak, aby vonkajší okraj adaptéra CronoBell bol zarovnaný s medzerou v golieri pumpy.	8. Po vložení otáčajte adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) v smere hodinových ručičiek, kým nezacvakne na miesto.	9. Ak vám to povie váš zdravotnícky pracovník, infúznú súpravu možno naplniť. Zasuňte infúznú súpravu podľa pokynov vášho zdravotníckeho pracovníka. Prečítajte si, prosím, Sprievodcu

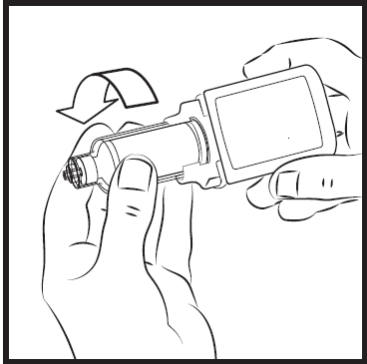
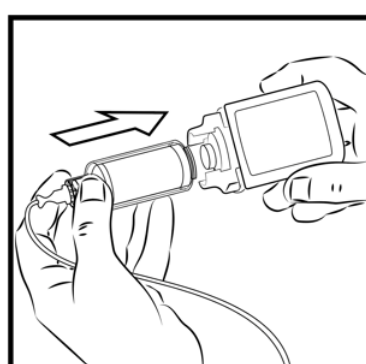
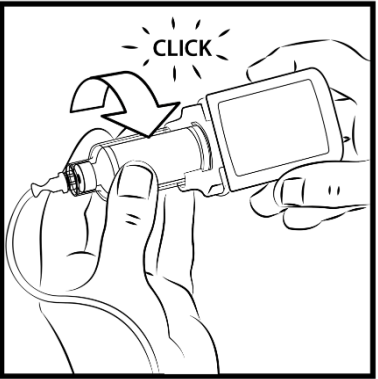
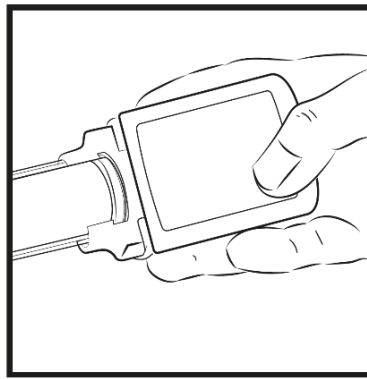
		starostlivosťou o pokožku APO-go.
	Ako odložiť pumpu s náplňou a adaptérom CronoBell na noc (kroky 11 – 13)	
10. Po zavedení ihly infúznej súpravy do tela je možné pumpu zapnúť a spustiť infúziu. Na konci infúzie zastavte pumpu. Infúzia sa zvyčajne zastaví pred spaním.		11. Umyte a osušte si ruky ako v kroku 1 a odpojte infúznú súpravu z tela/pacienta. Postavte pumpu smerom nahor na podložku so stále pripojenou náplňou/adaptérom. Odpojte infúznú súpravu od pumpy a zlikvidujte ju do nádoby na ostré predmety. Všetky rozliate tekutiny utrite alkoholovým tampónom.
		Ako začať s infúziou nasledujúce ráno (kroky 14 – 17)
12. Naskrutkujte sterilný Luer uzáver na adaptér CronoBell (náplň nechajte vo vnútri).	13. Podložku s infúznou súpravou umiestnite na bezpečné miesto. Uchovávajte pri teplote do 30 °C a neuchovávajte v chladničke. Uchovávajte mimo dosahu detí.	

		
14. Nasledujúci deň si umyte a osušte ruky.	15. Odskrutkujte uzáver Luer a vyhodte ho do koša. Očistite vrchnú časť adaptéra CronoBell alkoholovým tampónom. Ihneď vezmite novú infúznú súpravu a pripojte ju k vrchnej časti adaptéra CronoBell (s náplňou stále vo vnútri) otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým sa pevne neutiahne.	16. Ak vám to nariadi váš zdravotnícky pracovník, infúznú súpravu je možné naplniť. Zasuňte infúznú súpravu podľa pokynov vášho zdravotníckeho pracovníka. Prečítajte si, prosím, Sprievodcu starostlivosťou o pokožku APO-go.
		
17. Po zavedení ihly infúznej súpravy do tela je možné pumpu zapnúť a infúziu obnoviť. Na konci infúzie zastavte pumpu a odpojte infúznú súpravu z tela/pacienta.	18. Uistite sa, že posúvač pumpy je úplne zasunutý. Až potom je možné otočiť a odpojiť adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) a infúznú súpravu.	19. Zlikvidujte adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) a infúznú súpravu do koša na ostré predmety.

Pokyny na výmenu náplne počas dňa

Ak používate náplň dlhšie ako jeden deň, môže byť potrebné použiť novú náplň, keď sa stará minie. Pri výmene náplne počas dňa postupujte podľa nasledujúcich krokov:

		
1. Umyte a osušte si ruky.	2. Odstráňte plastový uzáver z novej náplne a zlikvidujte ho.	3. Vyberte adaptér CronoBell zo sterilného obalu.
		
4. Položte náplň na rovný povrch a pevne zatlačte adaptér CronoBell dole na náplň, kým sa neprepichne gumená zátka v hornej časti náplne.	5. Adaptér CronoBell (s náplňou) je teraz pripravený na pripojenie k pumpe. Prípadné rozliatie utrite liehovým tampónom.	6. Zastavte infúziu.
		
7. Odpojte infúznú súpravu od použitého adaptéru CronoBell (s náplňou vo vnútri) a ponechajte infúznú súpravu v koži.	8. Koniec infúznej súpravy utrite novým alkoholovým tampónom. Aby ste predišli kontaminácii, nedotýkajte sa konca infúznej súpravy, s výnimkou jej utierania.	9. Pripojte infúznú súpravu k novému adaptéru CronoBell (s náplňou vo vnútri).

		
10. Uistite sa, že posúvač pumpy je úplne zasunutý. Až potom je možné otočiť a odpojiť použitý adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri).	11. Použitý adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) zlikvidujte do koša na ostré predmety.	12. Zasuňte nový adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) do goliera na pumpe tak, aby vonkajší okraj adaptéra CronoBell bol zarovnaný s medzerou na golieri pumpy.
		
13. Po vložení otočte adaptér CronoBell (s náplňou vo vnútri) v smere hodinových ručičiek, kým nezacvakne na miesto.	14. Pumpu je možné zapnúť a spustiť infúziu.	

Poznámka: Rôzne infúzne súpravy vyžadujú rôzne techniky zavádzania. Výber ihly určí lekár.

Používateľské príručky pre pumpu a adaptér CronoBell sú určené pre zdravotníckych pracovníkov, na podrobnosti o nastavení Apogo na kontinuálnu infúziu a dodatočné dávkovanie (týka sa nasycovacej alebo bolusovej dávky) sa spýtajte svojich zdravotníckych pracovníkov.

Existujú rozdiely v pumpe používanej na podávanie tohto lieku a niektorých iných liekov s obsahom apomorfínu na trhu. Preto, ak pacient prejde z jedného lieku alebo na iný liek, je potrebné preškolenie pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Po použití sa má infúzna súprava, obal CronoBell a náplň zlikvidovať a vyhodiť do nádoby na ostrý odpad. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

27/0269/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026