

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

APO-go 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

* Abreviat ca APO-go fiole în text

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține clorhidrat de apomorfina 10 mg.

2 ml conțin clorhidrat de apomorfina 20 mg.

5 ml conțin clorhidrat de apomorfina 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Metabisulfid de sodiu (E 223), 1 mg per ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră sau aproape incoloră, practic fără particule vizibile.

pH 3,0-4,0

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson, care nu sunt controlate suficient prin medicație orală împotriva bolii Parkinson.

4.2 Doze și mod de administrare

Selectarea pacienților la care este adecvat tratamentul cu APO-go administrat injectabil

Pacienții selectați pentru tratamentul cu APO-go trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome „off” și să-și injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziție o persoană care îi îngrijește, capabilă să efectueze injecția atunci când este necesar.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfina să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficientă și întreruptă cât mai curând posibil. Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfina, trebuie evaluați cu atenție factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu apomorfina trebuie inițiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul bolii Parkinson (de exemplu, un neurolog). Înainte de a începe tratamentul cu APO-go, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agoniști de dopamină.

Doze

Perfuzia continuă

Pacienții care au demonstrat un răspuns bun în perioada „on” (fără simptomatologie) în decursul etapei inițiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecții intermitente sau care necesită injecții numeroase și frecvente (mai mult de 10 injecții zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe și/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Perfuzia continuă se inițiază cu o viteză de 1 mg (0,1 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care va fi crescută ulterior, în funcție de răspunsul individual. Creșterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depășească 0,5 mg per oră și trebuie efectuată la intervale de cel puțin 4 ore. Vitezele de perfuzie orare sunt cuprinse în intervalul 1 mg și 4 mg (0,1 ml și 0,4 ml), echivalent cu 0,015 - 0,06 mg/kg și oră. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepția cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopții, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranța la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puțin 4 ore pe timpul nopții. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore.

Este posibil ca pacienții să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus după cum este necesar și conform indicațiilor medicului.

În timpul administrării perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agoniști de dopamină.

Determinarea dozei prag

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:

1 mg de apomorfină HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 – 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau „off” iar pacientul trebuie ținut sub observație timp de 30 minute, în vederea apariției unui răspuns motor.

Dacă nu există răspuns sau se obține un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat a doua doză de apomorfină HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ținut sub observație timp de alte 30 minute, în vederea apariției unui răspuns adecvat.

Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecții progresive, cu un interval de cel puțin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obține un răspuns motor satisfăcător.

Stabilirea tratamentului

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecție subcutanată la nivelul părții inferioare a abdomenului sau părții externe a coapsei, la primele semne de apariție a unui episod „off”. Nu se poate exclude faptul că absorbția poate fi diferită, între diferitele locuri de injectare, la același individ. În consecință, pacientul trebuie ținut sub observație în următoarea oră, pentru a evalua calitatea răspunsului său la tratament. Modificarea dozei poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului.

Doza optimă de apomorfină clorhidrat variază de la o persoană la alta dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Precauții la continuarea tratamentului

Doza zilnică de APO-go variază în limite largi între pacienți, în mod obișnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 – 30 mg, administrată sub formă de 1 – 10 injecții și, uneori, pentru nu mai puțin de 12 injecții zilnic.

Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfină HCl să nu depășească 100 mg, iar injecțiile administrate separat în bolus nu trebuie să depășească 10 mg.

În studiile clinice s-au putut efectua unele scăderi ale dozei de levodopa; acest efect variază în mod considerabil între pacienți și este necesar să fie supravegheat cu atenție de către un medic cu experiență.

După ce tratamentul a fost stabilizat, doza de domperidonă poate fi scăzută treptat la unii pacienți, dar poate fi eliminată cu succes numai la foarte puțini dintre aceștia, fără să apară reacții adverse, cum sunt vărsături sau hipotensiune arterială.

Perfuzie continuă

Pacienții care au demonstrat un răspuns bun în perioada „on” (fără simptomatologie) în decursul etapei inițiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecții intermitente sau care necesită injecții numeroase și frecvente (mai mult de 10 injecții zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe și/sau al unei pompe de seringă după cum urmează:

Perfuzia continuă se inițiază cu o viteză de 1 mg (0,1 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care va fi crescută ulterior, în funcție de răspunsul individual. Creșterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depășească 0,5 mg per oră și trebuie efectuată la intervale de cel puțin 4 ore. Vitezele de perfuzie orare sunt cuprinse în intervalul 1 mg și 4 mg (0,1 ml și 0,4 ml), echivalent cu 0,015 - 0,06 mg/kg și oră. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepția cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopții, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranța la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puțin 4 ore pe timpul nopții. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore.

Este posibil ca pacienții să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus după cum este necesar și conform indicațiilor medicului.

În timpul administrării perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agoniști de dopamină.

Copii și adolescenți

APO-go 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Pacienții vârstnici sunt bine reprezentați în cadrul populației de pacienți cu boală Parkinson și constituie un procent crescut dintre pacienții incluși în studiile clinice efectuate cu APO-go. Abordarea terapeutică a pacienților vârstnici cărora li s-a administrat APO-go nu a fost diferită comparativ cu cea a pacienților mai tineri. Cu toate acestea, se recomandă o atenție sporită în timpul inițierii tratamentului la pacienții vârstnici din cauza riscului de hipotensiune posturală.

Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfină. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală poate fi utilizată o schemă terapeutică similară celei recomandate la pacienții adulți și vârstnici (vezi pct. 4.4).

Administrare

APO-go 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă se administrează pe cale subcutanată, prin injecție intermitentă, în bolus. APO-go 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi administrat, de asemenea, sub formă de perfuzie subcutanată continuă, prin intermediul unei minipompe și/sau al unei pompe de seringă (vezi pct. 6.6).

Apomorfina nu trebuie administrată pe cale intravenoasă.

Nu utilizați dacă soluția a devenit verde. Soluția trebuie să fie verificată vizual înainte de utilizare. Trebuie să se utilizeze doar soluție limpede, incoloră și fără particule.

4.3 Contraindicații

La pacienții cu deprimare respiratorie, demență, psihopatie sau insuficiență hepatică.

Tratamentul cu apomorfina HCl nu trebuie să fie administrat la pacienții care prezintă un răspuns „on” la tratamentul cu levodopa, răspuns ce este distorsionat prin diskinezie sau distonie severe.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. APO-go nu trebuie administrat la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la apomorfina sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

APO-go este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudență la pacienții cu boli renale, pulmonare sau cardiovasculare precum și la persoanele predispuse la greață și vărsături.

Se recomandă prudență suplimentară în timpul inițierii tratamentului la pacienții vârstnici și/sau debilitați.

Deoarece administrarea de apomorfina poate provoca hipotensiune arterială, chiar și în cazul în care este administrat tratamentul prealabil cu domperidonă, se impune atenție la pacienții cu cardiopatie preexistentă sau la pacienții cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele, în special la pacienții cu hipotensiune arterială posturală preexistentă.

Deoarece apomorfina, în special atunci când este administrată în doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudență când se tratează pacienți cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor.

Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace subiacente grave, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte asupra intervalului QTc. Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă:

- înainte de tratamentul cu domperidonă
- în faza de inițiere a tratamentului
- ulterior, în funcție de necesitățile clinice

Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasi-sincopă. De asemenea, pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la hipokaliemie, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice.

La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.

Administrarea de apomorfina este asociată cu reacții subcutanate locale. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare sau, dacă este posibil, prin utilizarea unei ecografii (dacă este disponibilă) pentru a evita zonele cu nodularități sau indurații.

La pacienții cărora li s-a administrat apomorfina s-au raportat anemie hemolitică și trombocitopenie. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca și în cazul administrării concomitente de levodopa cu apomorfina.

Se impune prudență atunci când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Problemele neuropsihice coexistă la mulți pacienți cu boală Parkinson avansată. Există dovezi potrivit cărora, la unii pacienți, tulburările neuropsihice pot fi exacerbate de către apomorfina. Se impune o atenție specială atunci când se administrează apomorfina la acești pacienți.

Administrarea de apomorfina a fost asociată cu apariția somnolenței, și episoadelor de somn cu debut brusc, în special la pacienții cu boală Parkinson. Pacienții trebuie informați despre acest lucru și sfătuiți să manifeste prudență în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfina. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei.

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii ar trebui să fie conștienți de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cumpăraturile compulsive, creștere necontrolată a apetitului la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, inclusiv APO-go. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.

APO-go 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține metabisulfit de sodiu, care poate provoca rareori reacții alergice severe și bronhospasm.

Acest produs medicinal conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este, în fond, fără sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aproape în mod sigur, pacienților selectați pentru tratamentul cu apomorfina HCl li se administrează concomitent alte medicamente pentru boala Parkinson. În etapele inițiale ale tratamentului cu apomorfina HCl, pacientul trebuie monitorizat în vederea identificării unor reacții adverse neobișnuite sau a unor semne de potențare a efectului.

Medicamentele neuroleptice pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. Interacțiunea între clozapină și apomorfina este posibilă; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicațiilor neuropsihice.

Dacă la pacienții cu boală Parkinson tratați cu agonști de dopamină trebuie administrate medicamente neuroleptice, se poate lua în considerare o scădere gradată a dozei de apomorfina, atunci când administrarea se efectuează printr-o minipompă și/sau un injectomat (simptomele sugestive pentru sindromul neuroleptic malign au fost raportate rareori în cazul întreruperii bruște a tratamentului dopaminergic).

Nu au studiat efectele posibile ale administrării apomorfinei asupra concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente. Prin urmare, se impune prudență când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust.

Medicamente antihipertensive și cardioactive

Chiar și atunci când este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potența efectele antihipertensive ale acestor medicamente (vezi pct. 4.4).

Se recomandă evitarea administrării apomorfinei concomitent cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență privind administrarea apomorfinei la gravide.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu indică efecte teratogene, dar dozele administrate la șobolani, care sunt toxice pentru mamă, pot determina insuficiență respiratorie la nou-născut. Riscul potențial la om nu este cunoscut. Vezi pct. 5.3.

APO-go nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apomorfină se excretă în laptele uman. Decizia continuării/întreruperii alăptării sau a continuării/întreruperii tratamentului cu APO-go trebuie să ia în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu APO-go pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Apomorfină HCl are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce și a utiliza mașini.

Pacienții tratați cu apomorfină și care prezintă somnolență și/sau episoade de instalare rapidă a somnului trebuie instruiți să nu conducă vehicule și să evite să desfășoare activități (de exemplu, folosirea utilajelor) în cadrul cărora o scădere a atenției i-ar putea expune, pe ei sau pe alții, la risc de vătămare corporală gravă sau deces, până la rezolvarea acestor episoade recurente și a somnolenței (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente:

La pacienții cărora li s-a administrat apomorfină s-au raportat anemie hemolitică și trombocitopenie.

Rare:

Eozinofilia a fost rareori raportată în timpul tratamentului cu apomorfină HCl.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare:

Din cauza prezenței excipientului metabisulfid de sodiu, pot apărea reacții alergice (incluzând anafilaxie și bronhospasm).

Tulburări psihice

Foarte frecvente:

Halucinații

Frecvente:

În timpul tratamentului cu apomorfina HCl au apărut tulburări neuropsihice (incluzând confuzie ușoară tranzitorie și halucinații vizuale).

Cu frecvență necunoscută:

Tulburări legate de controlul impulsurilor: Dependenta patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, cumpăratul compulsiv, creștere necontrolată a apetitului alimentar pot apărea la pacienții tratați cu agonisți dopaminergici inclusiv APO-go. Vezi și pct.4.4.

Agresivitate, agitație

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente:

La începutul tratamentului poate să apară sedare tranzitorie după administrarea fiecărei doze de apomorfina HCl; aceasta dispare, de obicei, după primele săptămâni.

Administrarea de apomorfina este asociată cu somnolență.

S-au raportat de asemenea amețeli/stare confuzivă.

Mai puțin frecvente:

Apomorfina poate induce dischinezii în timpul perioadelor „on”; acestea pot fi severe în unele cazuri iar la unii pacienți pot determina oprirea tratamentului.

Apomorfina a fost asociat cu episoade de somn brusc. A se vedea, de asemenea, secțiunea 4.4.

Cu frecvență necunoscută:

Sincopă
Cefalee

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente:

Hipotensiunea arterială posturală este observată mai puțin frecvent și, de obicei, este tranzitorie (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente:

În timpul tratamentului cu apomorfina s-a raportat căscatul.

Mai puțin frecvente:

S-au raportat dificultăți la respirație.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente

Greață și vărsături, în special când tratamentul cu apomorfina este inițiat pentru prima dată, de obicei ca rezultat al omiterii administrării domperidonei (vezi pct. 4.2.).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente:

S-au raportat erupții cutanate tranzitorii locale și generalizate.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:

Mulți pacienți prezintă reacții la nivelul locului de injectare, în special în cazul administrării continue. Acestea pot include noduli subcutanați, indurație, eritem, sensibilitate și paniculită. De asemenea, pot să apară alte reacții locale variate (cum sunt iritație, prurit, echimoză și durere).

Mai puțin frecvente:

S-au raportat necroză și ulceratie la nivelul locului de injectare.

Cu frecvență necunoscută:

S-a raportat edem periferic.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente:

La pacienții cărora li s-a administrat apomorfina s-au raportat rezultate pozitive la testul Coombs.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Există puțină experiență clinică privind supradozajul cu apomorfina, în cazul utilizării acestui mod administrare. Simptomele de supradozaj trebuie tratate în mod empiric, conform sugestiilor de mai jos:

Emeza excesivă poate fi tratată cu domperidonă.

Deprimarea respiratorie poate fi tratată cu naloxonă.

Hipotensiune arterială: trebuie luate măsuri adecvate, de exemplu poziționarea pacientului în clinostatism, cu picioarele ridicate deasupra nivelului capului.

Bradicardia poate fi tratată cu atropină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agoniști de dopamină, codul ATC: N04BC07.

Apomorfina este un stimulant direct al receptorilor de dopamină și, în timp ce prezintă proprietăți agoniste asupra ambelor tipuri de receptori D1 și D2, nu are în comun cu levodopa căile de transport sau metabolice.

Cu toate că la animale de studiu intacte, utilizarea apomorfinei inhibă frecvența de descărcare a celulelor nigrostriate iar administrarea în doze mici s-a dovedit a produce o scădere a activității locomotorii (despre care se consideră că reprezintă o inhibare presinaptică a eliberării de dopamină endogenă), acțiunile apomorfinei asupra incapacității motorii în boala Parkinson sunt mediate, probabil, la nivelul receptorilor postsinaptici. De asemenea, acest efect bifazic este observat la om.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distributie și eliminare

După injectarea subcutanată a apomorfinei, farmacocinetica acesteia poate fi descrisă printr-un model bicompartimental, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție de 5 ($\pm 1,1$) minute și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 33 ($\pm 3,9$) minute. Răspunsul clinic este bine corelat cu concentrațiile de apomorfina în lichidul cefalorahidian, distribuția substanței active fiind cel mai bine descrisă printr-un model bicompartimental.

Absorbție

Apomorfina este absorbită rapid și complet din țesutul subcutanat, acest fapt corelându-se cu debutul rapid al efectelor clinice (4 - 12 minute), iar durata scurtă de acțiune clinică a substanței active (de aproximativ 1 oră) se explică prin clearance-ul rapid. Metabolizarea apomorfinei se realizează prin glucuroconjugare și sulfonare, până la cel puțin zece la sută din doza totală administrată; nu s-au descris alte căi de metabolizare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze subcutanate repetate nu au evidențiat niciun risc special pentru om, în afara informațiilor incluse la alte puncte ale RCP-ului.

Studiile de genotoxicitate *in vitro* au demonstrat efecte mutagene și clastogene, cel mai probabil determinate de produșii formați prin oxidarea apomorfinei. Cu toate acestea, apomorfina nu a fost genotoxică în studiile efectuate *in vivo*.

Efectul apomorfinei cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost investigat la șobolani. Apomorfina nu a fost teratogenă la această specie, dar s-a observat faptul că administrarea de doze toxice pentru mamă poate duce la lipsa de îngrijire maternă și la insuficiență respiratorie la puii nou-născuți.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metabisulfid de sodiu (E 223)
Acid clorhidric, concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A se utiliza imediat după deschidere. A se elimina orice cantitate neutilizată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă de tip I, care conțin 2 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă, în cutii a câte 5 fiole.

Fiole din sticlă de tip I, care conțin 5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă, în cutii a câte 5 fiole.

Fiolele se află într-o tavă de plastic, amplasată într-o cutie de carton.

Fiecare fiolă este marcată parțial cu un punct colorat poziționat direct deasupra marcajului scurt. Acest marcaj indică punctul de rupere al fiolei

În unele teritorii sunt disponibile pachete a câte 25 și 50 de fiole.

Pachetul cu 25 de fiole conține 5 cutii, fiecare a câte 5 fiole.

Pachetul cu 50 de fiole conține 10 cutii, fiecare a câte 5 fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni privind utilizarea, manipularea și eliminarea reziduurilor

A nu se utiliza soluția în cazul în care culoarea acesteia a devenit verde.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi și incolore.

Destinat unei singure utilizări. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată.

Perfuzia continuă și utilizarea unei minipompe și/sau a unui injectomat

Selectarea tipului de minipompă și/sau pompă de seringă care trebuie utilizate și stabilirea dozelor necesare vor fi efectuate de către medic, în conformitate cu necesitățile specifice ale pacientului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12114/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019