

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține clorhidrat de apomorfina hemihidrat 5 mg.
Fiecare cartuș de 20 ml conține clorhidrat de apomorfina hemihidrat 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Metabisulfid de sodiu (E223) 0,5 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă în cartuș.

Soluție limpede, incoloră și practic lipsită de particule vizibile
pH 3,0-4,0.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

APO-go este indicat la adulți.

Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomene de tip „on-off”) la pacienții cu boala Parkinson insuficient controlată prin administrarea orală a altor medicamente antiparkinsoniene.

4.2 Doze și mod de administrare

Selectarea pacienților eligibili pentru APO-go :

Pacienții care au prezentat un răspuns pozitiv în perioada „on” în timpul fazei de inițiere a terapiei cu apomorfina, dar al căror control general rămâne nesatisfăcător prin utilizarea injecțiilor intermitente sau care necesită injecții multe și frecvente, pot fi transferați la administrarea prin perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei. Pacienții care au perioade „off” frecvente, necontrolate prin medicație orală/transdermică pot, de asemenea, să înceapă terapia prin administrare în perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei, fără utilizarea prealabilă a injecțiilor intermitente.

Pacienții selectați pentru tratamentul cu APO-go trebuie să fie capabili să-și pregătească singuri sistemul de perfuzie sau să aibă un aparținător responsabil cu pregătirea sistemului de perfuzie pentru ei, atunci când este nevoie.

Pacienții tratați cu apomorfina vor trebui, de obicei, să înceapă administrarea de domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie ajustată treptat la cea mai mică doză eficientă și administrarea trebuie oprită atunci când este posibil. Înainte de a lua decizia inițierii tratamentului cu domperidonă și apomorfina, se vor evalua cu atenție factorii de risc ai pacientului cu privire la prelungirea intervalului QT, pentru a se asigura că beneficiul depășește riscul (vezi pct. 4.4).

Terapia cu apomorfina trebuie inițiată în mediul controlat al unei clinici. Pe parcursul fazei de stabilire treptată a dozei de apomorfina, pacientul trebuie să fie supravegheat de către un profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în tratamentul bolii Parkinson (de exemplu, un neurolog). Tratamentul pacientului cu levodopa, cu sau fără agoniști ai dopaminei, trebuie optimizat înainte de a începe tratamentul cu APO-go.

Doze

Stabilirea dozei prag

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie stabilită după cum urmează: perfuzia continuă se inițiază cu rata de apomorfina 1 mg (0,2 ml) pe oră, apoi rata se crește, în funcție de răspunsul individual din fiecare zi. Creșterea ratei de perfuzare nu trebuie să depășească 0,5 mg – 1,0 mg/oră pe zi. Odată ce există un control adecvat al simptomelor motorii, rata de perfuzare poate rămâne stabilă și va fi cuprinsă, de obicei, între 4 mg/oră și 6 mg/oră (0,8 ml și 1,2 ml). Unii pacienți pot obține un control adecvat al simptomelor la o rată de doar 2 mg/oră, în timp ce alții vor avea nevoie de o rată de 8 mg/oră. Perfuziile trebuie efectuate doar pe parcursul orelor în care pacientul este treaz (în mod normal, 16 ore pe zi). Dacă pacientul nu are probleme severe în timpul nopții, nu se recomandă perfuziile la 24 ore. Toleranța la terapie nu pare să aibă loc atât timp cât există o perioadă din timpul nopții fără tratament de cel puțin 4 ore. În orice caz, locul în care se aplică perfuzia trebuie schimbat zilnic. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 100 mg.

Pacienții pot folosi un cartuș timp de până la 48 de ore, cu condiția să utilizeze o linie nouă de perfuzie și un alt loc pentru perfuzie la fiecare 24 de ore.

După caz, poate fi necesar ca pacienții să utilizeze doze de consolidare administrate intermitent în bolus, în plus față de perfuzia continuă, conform recomandărilor medicului curant.

Stabilirea tratamentului

Se pot efectua modificări ale dozei în funcție de răspunsul pacientului.

Doza optimă de apomorfina variază de la persoană la persoană, dar, odată stabilită, ea rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Măsuri de precauție în timpul continuării tratamentului

În cadrul studiilor clinice, de obicei s-au putut reduce într-o oarecare măsură doza de levodopa și dozele altor medicamente anti-Parkinson; acest efect variază considerabil de la pacient la pacient și trebuie gestionat cu atenție de către un medic cu experiență.

Odată ce tratamentul a fost stabilit, terapia cu domperidonă poate fi redusă treptat la unii pacienți, dar poate fi eliminată cu succes doar la câțiva, fără vărsături sau hipotensiune arterială.

Copii și adolescenți

APO-go este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Vârstnicii sunt bine reprezentați în rândul pacienților cu boala Parkinson și constituie o proporție mare din participanții la studiile clinice cu apomorfina. Abordarea terapeutică a pacienților vârstnici tratați cu apomorfina nu a fost diferită de cea a pacienților mai tineri. Totuși, se recomandă precauție

suplimentară în timpul inițierii terapiei la pacienții vârstnici, din cauza riscului de hipotensiune arterială ortostatică.

Insuficiență renală

O schemă terapeutică similară celei recomandate pentru adulți și vârstnici poate fi urmată la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

APO-go este pentru administrare subcutanată.

APO-go este o soluție prediluată destinată utilizării fără diluare, sub formă de perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei. APO-go a fost conceput pentru a fi utilizat împreună cu pompa (pompa de perfuzie Crono APO-go III sau pompa de perfuzie Crono PAR4 20) și manșonul CronoBell Sleeve. Acestea sunt dispozitive medicale cu marcaj CE.

Un rezumat al instrucțiunilor pentru pregătirea perfuziei se găsește la pct. 6.6.

Apomorfina nu trebuie administrată pe cale intravenoasă.

A nu se utiliza dacă soluția a devenit de culoarea verde. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Se va folosi doar soluția limpede, incoloră și fără particule.

4.3 Contraindicații

La pacienții cu deprimare respiratorie, demență, tulburări psihotice sau insuficiență hepatică.

Tratamentul cu apomorfina nu trebuie administrat pacienților care au un răspuns „on” la levodopa afectat de diskinezie sau distonie severe.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă a apomorfinei cu medicamente din clasa antagoniștilor 5HT₃ este contraindicată (inclusiv, de exemplu, ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron și alosetron), vezi pct. 4.5.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Apomorfina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu boli renale, pulmonare sau cardiovasculare și la persoanele predispuse la greață și vărsături.

Se recomandă precauție suplimentară în timpul inițierii terapiei la pacienții vârstnici și/sau cei cu anemie.

Deoarece apomorfina poate duce la hipotensiune arterială, chiar și atunci când se administrează cu tratament preliminar cu domperidonă, trebuie procedat cu precauție la pacienții cu boli cardiace preexistente sau la pacienții care utilizează medicamente vasoactive, cum sunt cele antihipertensive, și în special la pacienții cu hipotensiune arterială ortostatică preexistentă.

Deoarece apomorfina, în special în doze mari, poate duce la prelungirea intervalului QT, trebuie procedat cu precauție în tratamentul pacienților cu risc de aritmie de tipul torsada vârfurilor.

La utilizarea concomitentă cu domperidona, se vor evalua cu atenție factorii de risc pentru fiecare pacient. Aceasta se va face înainte de inițierea tratamentului și pe durata acestuia. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace preexistente grave, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă,

insuficiență hepatică severă sau dezechilibru electrolitic semnificativ. De asemenea, se va evalua medicația care poate afecta echilibrul electrolitic, metabolizarea prin intermediul citocromului CYP3A4 sau intervalul QT. Se recomandă monitorizarea efectului asupra intervalului QTc. Se recomandă efectuarea unei ECG:

- înainte de tratamentul cu domperidonă
- în timpul fazei de inițiere a tratamentului
- conform indicațiilor clinice, ulterior.

Pacientul trebuie instruit să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitațiile, sincopa sau presincopa. Acesta trebuie să raporteze, de asemenea, modificările clinice care pot duce la hipocalcemie, cum sunt gastroenterita sau inițierea terapiei diuretice.

La fiecare vizită medicală, se vor reanaliza factorii de risc.

Apomorfina este asociată cu reacții subcutanate locale. Acestea pot fi reduse uneori prin schimbarea și masarea locurilor de injectare și printr-o igienă corectă a pielii.

Anemia hemolitică și trombocitopenia au fost raportate la pacienții tratați cu apomorfina. Se vor efectua teste hematologice, similare celor recomandate pentru terapia cu levodopa, la intervale periodice.

Se recomandă precauție în cazul administrării apomorfinei concomitent cu alte medicamente, în special cu cele care au un indice terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Afecțiunile neuropsihice coexistă la mulți pacienți cu boala Parkinson avansată. Există dovezi că, la unii pacienți, afecțiunile neuropsihice pot fi exacerbate de apomorfina. Se recomandă precauție deosebită la utilizarea apomorfinei la acești pacienți.

Apomorfina a fost asociată cu somnolență și cu episoade de somn cu instalare subită, mai ales la pacienții cu boala Parkinson. Pacienții trebuie informați asupra acestui lucru și sfătuiți să dea dovadă de precauție 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 instalare subită trebuie să se abțină de la conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei.

Tulburări de control al impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru a se depista apariția tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie informați că, la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei, inclusiv apomorfina, pot apărea simptome comportamentale legate de tulburări ale controlului impulsurilor, inclusiv joc de noroc patologic, creștere a libidoului, hipersexualitate, comportament compulsiv de a cheltui sau de a cumpăra, hiperfagie sau alimentație compulsivă. Se va avea în vedere reducerea dozei/oprirea treptată a administrării în cazul în care apar astfel de simptome.

Sindromul de dereglare dopaminergică (SDD) este o tulburare adictivă care determină utilizarea excesivă a medicamentului la unii pacienți tratați cu apomorfina. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie avertizați cu privire la riscul potențial de dezvoltare a SDD.

APO-go conține metabisulfid de sodiu, care poate provoca rar reacții alergice severe și bronhospasm.

Per cartuș, acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză 20 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pacienții selectați pentru tratamentul cu apomorfina utilizează concomitent, aproape cu certitudine, medicamente pentru boala Parkinson. În fazele inițiale ale terapiei cu apomorfina, pacientul trebuie monitorizat în ceea ce privește reacțiile adverse neobișnuite sau semnele de potențare a efectului.

Medicamentele neuroleptice pot avea un efect antagonist, dacă sunt utilizate în asociere cu apomorfina. Există un potențial de interacțiune între clozapină și apomorfina; totuși, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicațiilor neuropsihice.

Dacă medicamente neuroleptice trebuie utilizate la pacienți cu boala Parkinson tratați cu agoniști ai dopaminei, se poate avea în vedere reducerea treptată a dozei de apomorfina atunci când administrarea se face cu ajutorul minipompei (au fost raportate rar simptome sugestive pentru sindromul neuroleptic malign, odată cu întreruperea abruptă a terapiei dopaminergice).

Pe baza rapoartelor privind hipotensiunea arterială marcată și pierderea conștienței atunci când s-a administrat apomorfina concomitent cu ondansetron, utilizarea concomitentă a apomorfinei cu medicamente din clasa antagoniștilor 5HT₃ este contraindicată (inclusiv, de exemplu, ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron și alosetron) (vezi pct. 4.3.).

Antiemeticele cu acțiuni antidopaminergice (de exemplu, haloperidol, clorpromazină, prometazină, proclorperazină, metoclopramid, levopromazină și droperidol) au potențialul de a agrava simptomele la pacienții cu boala Parkinson și trebuie evitate. În plus, utilizarea acestor antiemetice poate crește riscul de prelungire a intervalului QT, hipotensiune arterială și aritmii de tipul torsada vârfurilor.

Se recomandă precauție la administrarea apomorfinei concomitent cu alte medicamente, în special cu cele cu indice terapeutic îngust.

Medicamente antihipertensive și cu acțiune la nivel cardiac

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

Se recomandă evitarea administrării apomorfinei concomitent cu alte medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență privind utilizarea apomorfinei la femeile gravide.

Studiile privind funcția de reproducere efectuate la animale nu indică efecte teratogene, dar dozele maternotoxice administrate la șobolan pot duce la insuficiență respiratorie la puii nou-născuți. Vezi pct. 5.3.

APO-go nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este în mod clar necesar, și dacă este utilizat, riscul de deprimare respiratorie la nou-născuți justifică monitorizarea atentă imediat după naștere.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apomorfina se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a continua/întrerupe terapia cu APO-go, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu APO-go pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date despre efectele APO-go asupra fertilității.

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

Apomorfina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții tratați cu apomorfina care prezintă somnolență și/sau episoade de instalare subită a somnului trebuie să fie informați să nu conducă vehicule sau să evite să desfășoare activități în care o scădere a vigilenței i-ar putea expune, pe ei sau pe alții, la risc de vătămare corporală gravă sau deces (de exemplu, folosirea utilajelor), până când aceste episoade recurente și somnolența se remit (vezi și 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)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie hemolitică, Trombocitopenie	Eozinofilie		
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții alergice (inclusiv anafilaxie și bronhospasm) ¹		
Tulburări psihice	Halucinații	Afecțiuni neuropsihice (inclusiv confuzie tranzitorie ușoară și halucinații vizuale)				Tulburări de control al impulsurilor ² , agresivitate, agitație
Tulburări ale sistemului nervos		Sedare tranzitorie ³ , somnolență, amețeală/ senzație de leșin	Diskinezie ⁴ , episoade de somn cu instalare subită ⁵			Sincopă, cefalee
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială ortostatică ⁶			
Tulburări respiratorii,		Căscat	Dificultăți la respirație			

toracice și mediastinale						
Tulburări gastro-intestinale		Greață ⁷ , vărsături ⁷				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate tranzitorii locale și generalizate			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de perfuzare ⁸		Necroză și ulceratie la nivelul locului de injectare			Edem periferic
Investigații diagnostice			Test Coombs pozitiv			
<p>¹ pe seama prezenței metabisulfidului de sodiu</p> <p>² include: joc de noroc patologic, libido crescut, hipersexualitate, impuls compulsiv de a cheltui sau cumpăra, hiperfagie și alimentație compulsivă), vezi pct. 4.4.</p> <p>³ poate apărea la începutul terapiei; aceasta se remite, de obicei, după primele câteva săptămâni</p> <p>⁴ în timpul perioadelor „on”, care pot fi severe în unele cazuri, iar la unii pacienți poate duce la încetarea terapiei</p> <p>⁵ vezi pct. 4.4</p> <p>⁶ hipotensiunea arterială ortostatică este, de obicei, tranzitorie (vezi pct. 4.4)</p> <p>⁷ în special când se inițiază tratamentul cu apomorfina, uneori ca urmare a omiterii terapiei cu domperidonă (vezi pct. 4.2)</p> <p>⁸ acestea pot include noduli subcutanați, indurație, eritem, sensibilitate dureroasă, paniculită și reacții locale cum sunt iritația, pruritul, echimozele, durerea</p>						

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind supradozajul cu apomorfina pe această cale de administrare este redusă. Simptomele de supradozaj pot fi tratate empiric, după cum se sugerează mai jos:

- emeza excesivă poate fi tratată cu domperidonă
- deprimarea respiratorie poate fi tratată cu naloxonă
- hipotensiune arterială: se vor lua măsuri adecvate, de exemplu poziționarea pacientului cu picioarele ridicate față de nivelul patului
- bradicardia poate fi tratată cu atropină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente anti-parkinson, agoniști de dopamină, codul ATC: N04BC07

Apomorfina este un stimulant direct al receptorilor dopaminei și, deși posedă proprietăți ale agoniștilor ambilor receptori, D1 și D2, nu are aceleași căi de transport sau metabolice cu levodopa.

Deși, în cazul animalelor de studiu intacte, administrarea apomorfinei suprimă rata de activare a celulelor nigrostriate, iar în doze mici s-a constatat că produce o reducere a activității locomotorii (care se crede că reprezintă inhibarea presinaptică a eliberării dopaminei endogene), acțiunile sale asupra dizabilității motorii parkinsoniene sunt probabil mediate la nivelul situsurilor receptorilor postsinaptici. Acest efect bifazic se observă și la om.

Eficacitatea și siguranța perfuziei subcutanate continue cu apomorfina a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, la pacienți cu boala Parkinson cu simptome motorii necontrolate adecvat prin medicația orală/transdermică. Pacienții care au fost acceptați în faza dublu-orb (FDO) a studiului au fost invitați să-și dea din nou consimțământul de a participa la faza deschisă (FD), timp de 52 săptămâni suplimentare. În total 107 pacienți au fost randomizați la începutul FDO, iar 84 pacienți au continuat la FD.

În ambele faze, pacienții au început perfuziile cu 1 mg/oră, cu creșteri ale ratei de perfuzare de 0,5-1,0 mg/oră pe zi, până la atingerea ratei maxime de 8 mg/oră sau până la obținerea controlului simptomelor motorii, oricare dintre acestea a avut loc mai întâi. Administrarea altor medicamente antiparkinsoniene a putut fi oprită în primele 4 săptămâni de tratament. În FDO, fiecare pacient a utilizat o doză inițială de apomorfina sau placebo sub formă de perfuzie subcutanată cu rata de 1 mg/oră în prima zi de stabilire treptată a dozei (vizita 3, ziua 1). Debitul orar a fost ajustat prin creștere zilnică cu 0,5-1,0 mg/oră în timpul vizitei 3 (5-10 zile, pacient spitalizat sau pacient tratat în ambulatoriu) și până la vizita 6 (săptămâna 4) în cadrul tratamentului dublu-orb, până la rata de perfuzie scontată pentru atingerea stării de echilibru de 3-8 mg/oră, timp de 14-18 ore pe zi, în funcție de tolerabilitatea individuală și eficacitate.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea mediei pentru orele „off” pe zi înregistrate în jurnalele pacienților, conform metodei celor mai mici pătrate, comparând ziua 0 și săptămâna 12 la populația cu intenție modificată de tratament (ImDT) (n=105, 53 apomorfina și 52 placebo) folosind un model mixt cu măsurători repetate (MMMR). Analiza perioadei „off” a arătat o reducere semnificativă statistic a perioadei „off” la pacienții tratați cu apomorfina, în comparație cu cei la care s-a administrat placebo (p=0,0047), (Tabelul 1).

Aceste date au fost susținute de criteriile de evaluare secundare din FDO și la populația ImDT, privind modificarea perioadei „on” zilnice fără diskinezie deranjantă și Impresia globală a pacientului privind schimbarea (PGI-C), testate ierarhic. Scala PGI-C este cuprinsă între 1 (ameliorare foarte mare) și 7 (agravare foarte mare). Modificarea mediei pentru perioada „on” zilnică fără diskinezie deranjantă, conform metodei celor mai mici pătrate, a evidențiat o creștere semnificativă statistic la pacienții cărora li s-a administrat apomorfina, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (p=0,0022) (Tabelul 1), iar scorul PGI-C a fost mai mare, cu un nivel semnificativ din punct de vedere statistic în săptămâna 12 pentru apomorfina, comparativ cu placebo (p<0,0001) (Tabelul 2).

Tabelul 1: Rezumatul rezultatelor de eficacitate provenite din FDO a studiului care a comparat perfuzia subcutanată continuă cu apomorfină cu placebo

Grup de tratament	n	Număr mediu (AS) de ore la momentul inițial	Criteriu de evaluare Medie (AS) ore	Media CMMP (ES) a modificării ore	Media CMMP (ES) a diferenței ore	Valoare p
Criteriu de evaluare principal: Modificarea perioadei „off” zilnice în 24 ore						
Apomorfină	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)		
Criteriu de evaluare secundar: Modificarea perioadei „on” zilnice, fără diskinezie deranjantă, în 24 ore						
Apomorfină	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)		

Tabelul 2: Număr de pacienți după scorul PGI-C (FDO)

Stare în săptămâna 12 comparativ cu momentul inițial	Apomorfină (n=43)	Placebo (n=34)
Ameliorare foarte mare	3 (7,0%)	0
Ameliorare mare	12 (27,9%)	2 (5,9%)
Ameliorare minimă	19 (44,2%)	6 (17,6%)
Nicio schimbare	3 (7,0%)	12 (35,3%)
Agravare minimă	2 (4,7%)	10 (29,4%)
Agravare mare	4 (9,3%)	3 (9,7%)
Agravare foarte mare	0	0
Valoare p (Testul Wilcoxon al rangurilor pereche)	< 0,0001	

Optzeci și patru de pacienți au fost incluși în FD, 40 din grupul de tratament cu apomorfină și 44 din grupul la care s-a administrat placebo, și tuturor li s-a administrat apomorfină începând din ziua de după vizita din săptămâna 12 din FDO, rata fiind ulterior ajustată treptat de la 1 mg/oră până la atingerea ratei maxime de 8 mg/oră sau până când simptomele motorii au fost controlate, oricare dintre acestea a avut loc mai întâi. Rezultatele sunt sintetizate în Tabelul 3 și evidențiază faptul că pacienții care fuseseră tratați cu apomorfină în FDO au continuat să aibă răspuns până la 52 săptămâni în FD, iar pacienții la care s-a administrat placebo în FDO (neexpuși anterior la apomorfină) au răspuns la terapia cu apomorfină și și-au menținut răspunsul până la 52 săptămâni. FD nu a avut o putere statistică suficientă pentru analiza statistică a acestor rezultate.

Tabelul 3: Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea în faza deschisă

Grup de tratament	n	Număr mediu (AS) de ore la momentul inițial al FD	Săptămâna 52 FD Medie (AS) ore	Media (AS) a modificării ore
Modificarea perioadei „off” zilnice în 24 ore, în săptămâna 52 din FD, comparativ cu momentul inițial al FD				
Apomorfină	40	4,1 (3,6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
Neexpuși anterior la apomorfină	44	6,2 (2,9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Modificarea perioadei „on” zilnice, fără diskinezie deranjantă, în săptămâna 52 din FD, comparativ cu momentul inițial al FD				
Apomorfină	40	11,3 (3,8)	12,0 (3,3)	0,7 (3,2)
Neexpuși anterior la apomorfină	44	9,3 (3,7)	12,2 (3,1)	3,0 (3,1)

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Apomorfina este absorbită rapid și complet din țesutul subcutanat, acest fapt corelându-se cu instalarea rapidă a efectelor clinice (4-12 minute), iar durata scurtă de acțiune clinică a substanței active (aproximativ 1 oră) se explică prin clearance-ul său rapid.

Distributie

După injectarea subcutanată a apomorfinei, procesarea acesteia poate fi descrisă printr-un model bicompartimental, cu un timp de înjumătățire prin distribuție de 5 ($\pm 1,1$) minute

Metabolizare

Metabolizarea apomorfinei este extinsă și complexă și implică căi de descompunere enzimatică și non-enzimatică. Metabolizarea hepatică prin glucoronoconjugare și sulfonare are loc la cel puțin zece la sută din total. Metabolizarea extrahepatică implică oxidare intravasculară, metilare și sulfatare enterică.

Eliminare

După injectarea subcutanată a apomorfinei, procesarea acesteia poate fi descrisă printr-un model bicompartimental, cu un timp de înjumătățire prin distribuție de 5 ($\pm 1,1$) și un timp de înjumătățire prin eliminare de 33 ($\pm 3,9$) minute.

Liniaritate / neliniaritate

Apomorfina prezintă farmacocinetică liniară.

Relații farmacocinetice / farmacodinamice

Răspunsul clinic se corelează bine cu concentrațiile apomorfinei în lichidul cefalorahidian, distribuția substanței active fiind cel mai bine descrisă printr-un model bicompartimental.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea subcutanată la doze repetate, în afară de informațiile incluse în alte puncte ale RCP.

Studiile *in vitro* privind genotoxicitatea au evidențiat efecte mutagene și clastogene, în special pe seama produșilor formați prin oxidarea apomorfinei. Cu toate acestea, apomorfina nu a fost genotoxică în studiile *in vitro* efectuate.

Efectul apomorfinei asupra funcției de reproducere a fost investigat la șobolan. Apomorfina nu a fost teratogenă la această specie, dar s-a observat că dozele maternotoxice pot duce la dispariția îngrijirii materne și la insuficiență respiratorie la puii nou-născuți.

S-au desfășurat studii privind carcinogenitatea la șoarece (pe termen scurt) și șobolan (pe toată durata de viață). Ambele studii au demonstrat modificări inflamatorii ale pielii la nivelul locurilor de injectare repetată, cu creșterea incidenței adenoamelor cutanate la cea mai mare doză administrată. A existat o incidență mai mare a tumorilor testiculare cu celule Leydig la șobolan, deși se crede că mecanismul prin care apar acestea nu este relevant la om.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Apomorfina este o substanță activă cu utilizare bine stabilită. Este puțin probabil ca apomorfina să reprezinte un risc pentru mediu, ca urmare a utilizării acesteia conform recomandărilor la pacienți.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metabisulfid de sodiu (E223)
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După deschidere, APO-go trebuie utilizat imediat.

Orice cantitate de soluție rămasă trebuie aruncată după 48 de ore și trebuie utilizat un cartuș nou .

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru condițiile de păstrare ale acestui medicament după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș siliconat de 20 ml ,din sticlă transparentă de Tip I, cu dop de cauciuc clorbutilic și cu sigiliu din aluminiu (cu capac detașabil violet) și piston din cauciuc clorobutilic siliconat.

Fiecare ambalaj conține 5 cartușe, ce conțin 20 ml de soluție într-o tavă de carton inclusă într-o cutie din carton.

Manșonul CronoBell este furnizat separat în blistere conținând fiecare câte 5 manșoane CronoBell.

Sunt disponibile și ambalaje multiple cu 25 și 50 cartușe:

- Ambalajul multiplu cu 25 cartușe conține 5 cutii, fiecare conținând 5 cartușe.
- Ambalajul multiplu cu 50 cartușe conține 10 cutii, fiecare conținând 5 cartușe.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

APO-go este exclusiv pentru o singură utilizare. Orice cantitate de soluție rămasă trebuie aruncată după 48 de ore.

A nu se utiliza dacă soluția a devenit de culoare verde. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Se va folosi doar soluția limpede, incoloră și fără particule.

După utilizare, liniile de perfuzie, manșonul CronoBell și cartușele, trebuie eliminate într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

Cum se pregătește perfuzia cu APO-go:

Se spală și se șterg mâinile înainte de a manipula orice echipament pentru perfuzie.

Se asigură faptul că sunt la îndemână un recipient pentru obiecte ascuțite și următoarele articole înainte de a începe:

- 1 x linie de perfuzie
- 1 x Manșon CronoBell
- 1 x cartuș
- 1 x pompă (pompă de perfuzie Crono APO-go III sau pompă de perfuzie Crono PAR4 20); cu guler atașat
- Tavă

De asemenea, poate fi furnizată o cutie de capace Luer sterile de unică folosință



linie de perfuzie



Manșon CronoBell



Cartuș



Capac Luer

sau



Pompă de perfuzie Crono APO-go III cu guler atașat

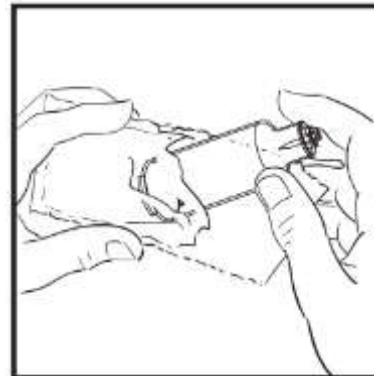


Pompă de perfuzie Crono PAR 4 20 cu guler atașat

Vă rugăm să rețineți că există trei scenarii diferite privind utilizarea și schimbarea cartușului și sunt prezentate în pașii de mai jos. Vă rugăm să urmați instrucțiunile de mai jos, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

Instrucțiuni de utilizare a cartușului pentru o zi (24 de ore)

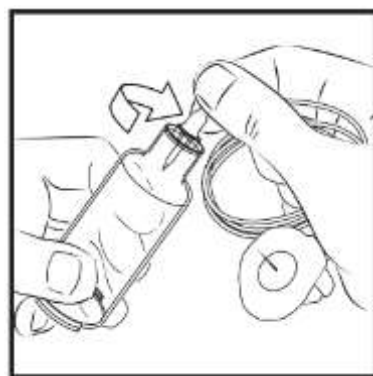
Vă rugăm să urmați pașii de mai jos dacă utilizați cartușul timp de o zi, fără să schimbați cartușul în timpul zilei:



1. Spălați-vă mâinile și uscați-le

2 Îndepărtați capacul de plastic de pe cartuș și aruncați-l .

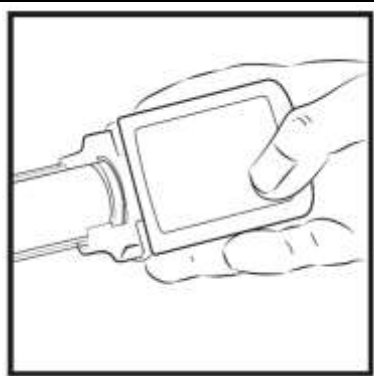
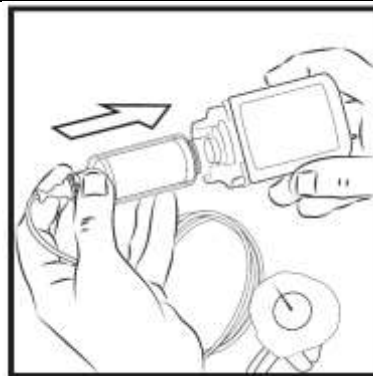
3.Desfaceți ambalajul steril și scoateți manșonul CronoBell.



4. Conectați linia de perfuzie la partea superioară a manșonului CronoBell și rotiți în sensul acelor de ceasornic până se strânge.

5. Așezați cartușul pe o suprafață plană și împingeți ferm manșonul CronoBell în jos pe cartuș până când strapungeți capacul de cauciuc din partea superioară a cartușului.

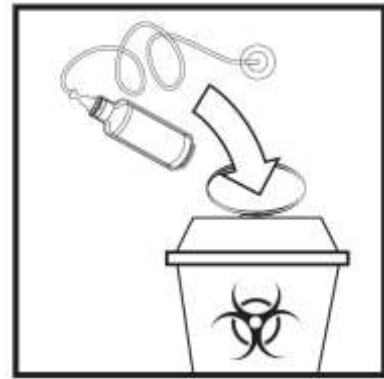
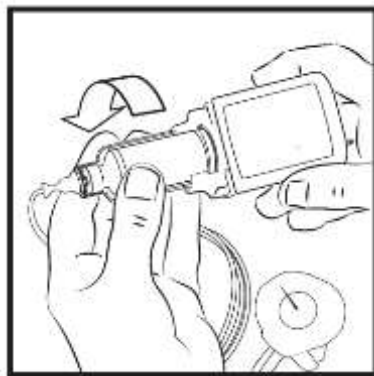
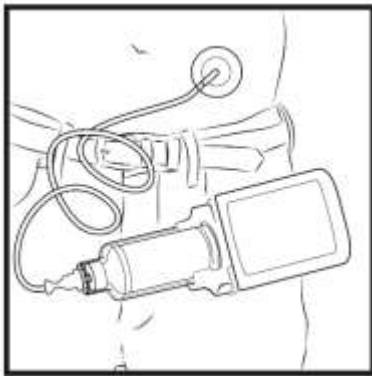
6. Manșonul CronoBell (cu cartuș și linie de perfuzie) este gata de utilizare și se poate conecta la pompă.



7. Glisați manșonul CronoBell (având cartușul în interior) în gulerul pompei, fixând marginea exterioară a manșonului CronoBell în spațiul din gulerul pompei

8. Odată introdus, rotiți manșonul CronoBell (cu cartușul înăuntru) în sensul acelor de ceasornic până când se fixează în poziție

9. Linia de perfuzie poate fi amorsată la recomandarea medicului dumneavoastră. Introduceți linia de perfuzie, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră. Vă rugăm să consultați Ghidul de tratament transcutanat APO-go



10. Odată ce acul liniei de perfuzie este introdus în corp, pompa poate fi pornită iar perfuzia poate fi începută.

La sfârșitul perfuziei, opriți pompa și detașați linia de perfuzie de pe corp/pacient.




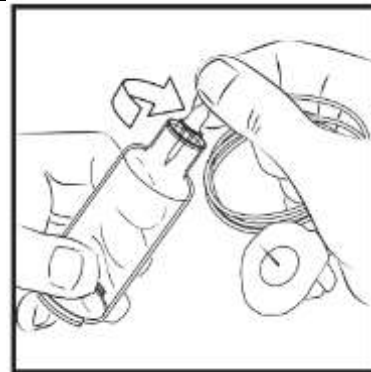


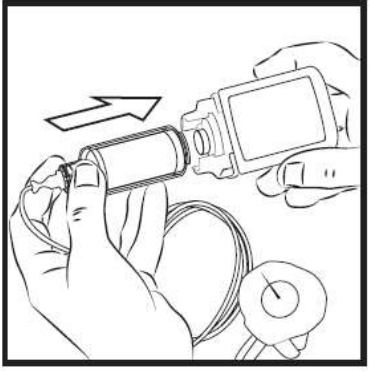
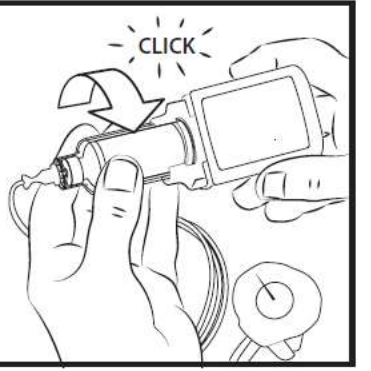

De obicei, perfuzia se oprește înainte de culcare.

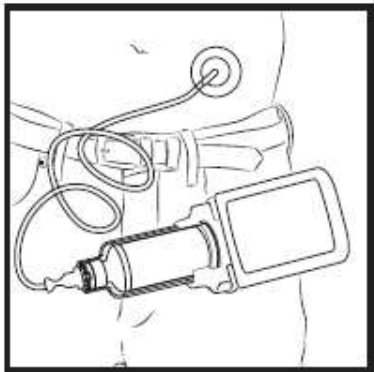


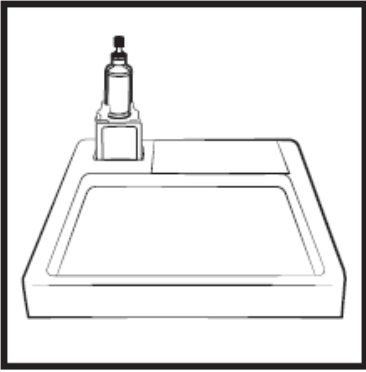
11. Asigurați-vă că pistonul pompei este complet retras, iar odată ce acest lucru este făcut, manșonul CronoBell (cu cartuș în interior) și linia de perfuzie pot fi răsucite și detașate.


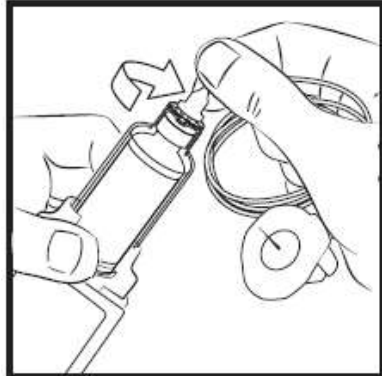

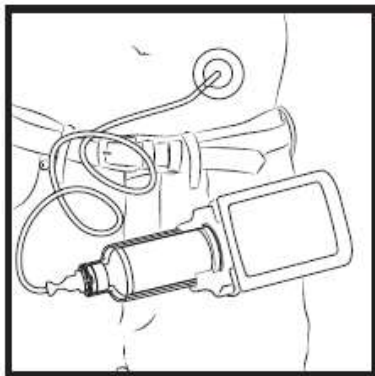
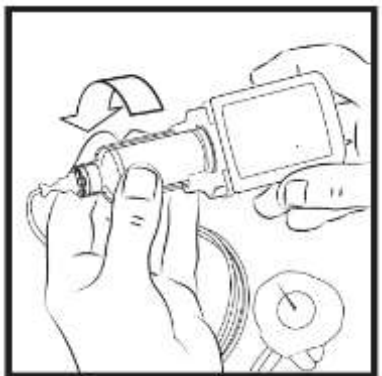

12. Aruncați manșonul CronoBell (împreună cu cartușul din interior) și linia de perfuzie într-un recipient pentru obiecte ascuțite .

Instrucțiuni pentru utilizarea aceluiași cartus timp de 2 zile

Vă rugăm să urmați pași de mai jos dacă utilizați cartușul până la maximum 48 de ore

		
1. Spălați-vă mâinile și uscați-le	2 Îndepărtați capacul de plastic de pe cartuș și aruncați-l	3. Desfaceți ambalajul steril și scoateți manșonul CronoBell.
		
4. Conectați linia de perfuzie la partea superioară a manșonului CronoBell și rotiți în sensul acelor de ceasornic până se strânge.	5. Așezați cartușul pe o suprafață plană și împingeți ferm manșonul CronoBell în jos pe cartuș până când strapungeți capacul de cauciuc din partea superioară a cartușului	6. Manșonul CronoBell (cu cartuș și linie de perfuzie) este gata de utilizare și se poate conecta la pompă.
		
7. Glisați manșonul CronoBell (având cartușul în interior) în gulerul pompei, fixând marginea exterioară a manșonului CronoBell în spațiul din gulerul pompei	8. Odată introdus, rotiți manșonul CronoBell (cu cartușul înăuntru) în sensul acelor de ceasornic până când se fixează în poziție.	9. Linia de perfuzie poate fi amorsată la recomandarea medicului dumneavoastră. Introduceți linia de perfuzie, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră. Vă rugăm

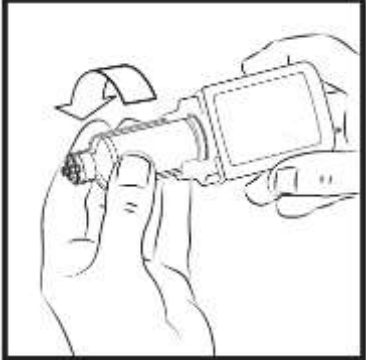

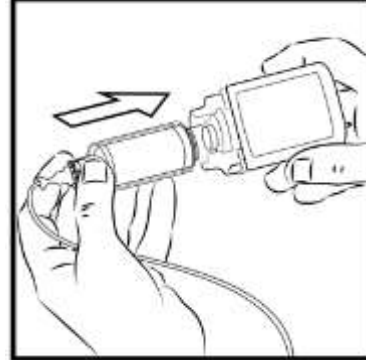

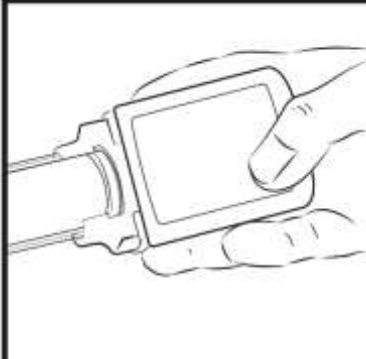
		să consultați Ghidul de management al pielii APO-go .
	<p align="center">Cum să utilizați pompa cu cartușul și manșonul CronoBell pe timpul nopții (pașii 11-13)</p>	
<p>10. Odată ce acul liniei de perfuzie este introdus în corp, pompa poate fi pornită iar perfuzia poate fi începută.</p> <p>La sfârșitul perfuziei, opriți pompa și detașați linia de perfuzie de pe corp/pacient.</p> <p>De obicei, perfuzia se oprește înainte de culcare.</p>		<p>11. Spălați-vă mâinile și uscați-le așa cum este descris la pasul 1 și detașați linia de perfuzie de pe corp/pacient.</p> <p>Așezați pompa cu cartușul/manșonul încă atașat în sus pe tavă. Detașați linia de perfuzie de la pompă și aruncați-o în coșul pentru obiecte ascuțite.</p> <p>Ștergeți cu șervețele îmbibate în alcool eventualele scurgeri.</p>
		<p align="center">Cum să începeți administrarea perfuziei în dimineața următoare (pașii 14-17)</p>
<p>12. Înșurubați capacul Luer steril pe manșonul CronoBell (lăsând cartușul înăuntru).</p>	<p>13. Așezați tava cu pompa de perfuzie într-un loc sigur. Depozitați-o la temperaturi sub 30°C fără să o puneți în frigider. A nu se lăsa la îndemâna copiilor.</p>	

		
<p>14. Următoarea zi , înainte de a utiliza pompa, spălați-vă mâinile și uscați-le</p>	<p>15. Deșurubați capacul Luer și aruncați-l în coș. Curățați partea superioară a manșonului CronoBell cu un șervețel îmbibat în alcool. Luați o nouă linie de perfuzie și conectați-o imediat la partea superioară a manșonului CronoBell (cu cartușul încă înăuntru) rotind în sensul acelor de ceasornic până simțiți că s-a strâns.</p>	<p>16. Linia de perfuzie poate fi amorsată la recomandarea medicului dumneavoastră. Introduceți linia de perfuzie, conform instrucțiunilor medicul dumneavoastră. Vă rugăm să consultați Ghidul de tratament transcutanat APO-go</p>
		
<p>17. Odată ce acul liniei de perfuzie este introdus în corp, pompa poate fi pornită iar perfuzia poate fi repornită.</p> <p>La sfârșitul perfuziei, opriți pompa și detașați linia de perfuzie de pe corp/pacient.</p>	<p>18. Asigurați-vă că pistonul pompei este complet retras, iar odată ce acest lucru este făcut, manșonul CronoBell (cu cartuș în interior) și linia de perfuzie pot fi răsucite și detașate.</p>	<p>19. Aruncați manșonul CronoBell (împreună cu cartușul din interior) și linia de perfuzie într-un recipient pentru obiecte ascuțite.</p>

Instrucțiuni pentru schimbarea cartusului în timpul zilei

Dacă utilizați cartușul mai mult de o zi, poate fi necesar să utilizați un cartuș nou când se termină cel vechi. Vă rugăm să urmați pași de mai jos dacă schimbați cartușul în timpul zilei::

		
1. Spălați-vă mâinile și uscați-le	2 Îndepărtați capacul de plastic de pe cartuș și aruncați-l	3. Desfaceți ambalajul steril și scoateți manșonul CronoBell.
		
4. Așezați cartușul pe o suprafață plană și împingeți ferm manșonul CronoBell în jos pe cartuș până când strapungeți capacul de cauciuc din partea superioară a cartușului	5. Manșonul CronoBell (cu cartuș și linie de perfuzie) este gata de utilizare și se poate conecta la pompă. Ștergeți cu șervețele îmbibate în alcool eventualele scurgeri.	6. Opriți perfuzia.
		
7. Detașați linia de perfuzie de manșonul CronoBell folosit (cu cartuș în interior), lăsând linia de perfuzie în piele	8. Ștergeți capătul liniei de perfuzie cu un șervețel nou cu alcool. Pentru a preveni contaminarea, nu atingeți capătul liniei de perfuzie decât pentru a o șterge	9. Conectați linia de perfuzie la noul manșon CronoBell (cu cartușul în interior).

		
<p>10. Asigurați-vă că pistonul pompei este complet retras, iar odată ce acest lucru este făcut, manșonul CronoBell (cu cartuș în interior) și linia de perfuzie pot fi răsucite și detașate</p>	<p>11. Aruncați manșonul CronoBell utilizat (împreună cu cartușul din interior) și linia de perfuzie într-un recipient pentru obiecte ascuțite.</p>	<p>12. Glisați manșonul CronoBell (având cartușul în interior) în gulerul pompei, fixând marginea exterioară a manșonului CronoBell în spațiul din gulerul pompei</p>
		
<p>13. Odată introdus, rotiți manșonul CronoBell (cu cartușul înăuntru) în sensul acelor de ceasornic până când se fixează în poziție.</p>	<p>14. Pompa poate fi pornită și perfuzia poate fi începută.</p>	

Notă: Liniile de perfuzie diferite necesită tehnici diferite de injecție. Acul va fi ales de către medic.

Ghidurile utilizatorului pentru pompă și manșonul CronoBell sunt pentru uzul profesionistului din domeniul sănătății. Pacientul trebuie să discute cu profesionistul din domeniul sănătății pentru detalii privind pregătirea APO-go pentru perfuzie continuă și despre dozele administrate suplimentar în bolus

Există diferențe între pompa utilizată pentru administrarea acestui medicament și cea a altor medicamente care conțin apomorfina disponibile pe piață. Prin urmare, dacă pacientul trece la administrarea altui medicament, se impune o altă instruire, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății.

După utilizare, liniile de perfuzie manșonul CronoBelle și cartușele trebuie eliminate într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

13420/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – August 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022