

16. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**APO-go POD, infusionsvæske, opløsning i cylinderampul**

**0. D.SP.NR.**

20681

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

APO-go POD

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 5 mg apomorphinhydrochloridhemihydrat.

Hver 20 ml cylinderampul indeholder 100 mg apomorphinhydrochloridhemihydrat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Natriummetabisulfit (E223) 0,5 mg pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning i cylinderampul

Klar opløsning, farveløs og stort set uden synlige partikler.

pH 3,0-4,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

APO-go POD er indiceret hos voksne.

Behandling af motoriske fluktuationer (’on-off’ fænomen) hos patienter med Parkinsons sygdom, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med orale antiparkinsonmidler.

**4.2 Dosering og administration**

Udvælgelse af patienter, der er velegnede til APO-go POD:

Patienter, som har haft en god reaktion i en ’on’-periode under den indledende behandling med apomorphin, men hvis generelle kontrol er utilfredsstillende ved brug af intermitterende injektioner, eller patienter, som kræver mange og hyppige injektioner, kan overføres til kontinuerlig, subkutan infusion ved hjælp af minipumpe. Patienter, der har hyppige ’off’-perioder, der ikke kan kontrolleres ved hjælp af orale/transdermale midler, kan også igangsættes med kontinuerlig subkutan infusion ved hjælp af minipumpe uden forudgående brug af intermitterende injektioner.

Patienter, der udvælges til behandling med APO-go POD, skal være i stand til selv at klargøre et infusionssystem eller have en ansvarlig omsorgsperson, som er i stand til at klargøre et infusionssystem til dem ved behov.

Patienter, der behandles med apomorphin, vil normalt skulle starte på domperidon mindst to dage inden initiering af behandlingen. Domperidondosis skal titreres til den laveste effektive dosis og seponeres, så snart det er muligt. Inden der træffes beslutning om at initiere behandling med domperidon og apomorphin, skal risikofaktorerne for forlængelse af QT-intervallet vurderes nøje hos den enkelte patient for at sikre, at fordelen opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Apomorphin bør påbegyndes i et kontrolleret miljø hos en speciallæge. Under apomorphins titreringsfase skal patienten overvåges af en speciallæge med erfaring i behandling af Parkinsons sygdom (f.eks. en neurolog). Patientens behandling med levodopa, med eller uden dopaminagonister, skal optimeres, før behandlingen med APO-go POD påbegyndes.

Dosering

*Bestemmelse af tærskeldosis*

Tærskeldosis for kontinuerlig infusion skal bestemmes som følger: Kontinuerlig infusion indledes med en hastighed på 1 mg apomorphin (0,2 ml) pr. time og øges herefter i henhold til individuel respons hver dag. Stigninger i infusionshastigheden bør ikke overstige 0,5 mg - 1,0 mg/time pr. dag. Når der er tilstrækkelig kontrol med motoriske symptomer, kan infusionshastigheden forblive stabil og vil normalt være mellem 2 mg/time og 8 mg/time (0,4 ml og 1,6 ml). Infusioner bør kun administreres i vågne timer. 24 timers infusioner frarådes, medmindre patienten oplever alvorlige natteproblemer (som anvist af lægen). Bemærk venligst, at den anbefalede samlede daglige dosis ikke bør overstige 100 mg.

Patienter kan anvende en cylinderampul i op til 48 timer så længe der anvendes en ny infusionsslange og et andet infusionssted hver 24. time.

Patienter kan få behov for at supplere deres kontinuerlige infusion med intermitterende bolus-booster-injektioner efter behov og efter lægens anvisning (men ikke overstiger den maksimale daglige dosis på 100 mg).

Tolerance over for terapien synes ikke at forekomme, så længe der er en natperiode uden behandling på mindst 4 timer. Under alle omstændigheder skal infusionsstedet skiftes hver 24. time.

*Etablering af behandling*

Der kan foretages dosisændringer i henhold til patientens respons.

Den optimale dosering af apomorphin varierer fra person til person, men når den én gang er fundet, forbliver den relativt konstant for hver patient.

*Forholdsregler ved fortsat behandling*

I kliniske forsøg har det sædvanligvis været muligt at foretage en vis nedsættelse i dosis af levodopa og andre lægemidler mod Parkinson. Denne effekt varierer betydeligt fra patient til patient og skal styres omhyggeligt af en erfaren læge.

Når behandlingen er etableret, kan domperidonbehandlingen gradvist nedsættes hos nogle patienter, og stoppes helt når det er muligt.

*Pædiatrisk population*

APO-go POD er kontraindiceret til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Ældre mennesker er godt repræsenteret i gruppen af patienter, som har Parkinsons sygdom, og de udgør en stor del af de patienter, der har deltaget i kliniske forsøg med apomorphin. Behandlingen af ældre patienter med apomorphin har ikke adskilt sig fra behandlingen af yngre patienter. Det anbefales dog at være ekstra forsigtig under den indledende behandling af ældre patienter på grund af risikoen for postural hypotension.

*Nedsat nyrefunktion*

Samme doseringsplan, som anbefales til voksne og ældre, kan følges til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration

APO-go POD er til subkutan brug.

APO-go POD er en forfortyndet opløsning, der er beregnet til brug uden fortynding som en kontinuerlig, subkutan infusion ved hjælp af en minipumpe. APO-go POD er beregnet til anvendelse sammen med en pumpe (Crono APO-go III infusionspumpe eller Crono PAR4 20 infusionspumpe) og CronoBell Sleeve. Disse er CE-mærket medicinsk udstyr.





Luer hætte

En oversigt over vejledning til klargøring af infusionen findes i pkt. 6.6.

**Apomorphin må ikke anvendes intravenøst.**

Må ikke anvendes, hvis opløsningen er blevet grøn. Undersøg opløsningen visuelt før anvendelse. Der må kun anvendes klar, farveløs opløsning, som er fri for partikler.

**Apomorphin må ikke anvendes intravenøst.**

Må ikke anvendes, hvis opløsningen er blevet grøn. Undersøg opløsningen visuelt før anvendelse. Der må kun anvendes klar, farveløs opløsning, som er fri for partikler.

**4.3 Kontraindikationer**

Hos patienter med respirationsdepression, demens, psykotiske lidelser eller leverinsufficiens.

Apomorphinbehandling må ikke administreres til patienter, som har en “on”-reaktion på levodopa, der ødelægges af svær dyskinesi eller dystoni.

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af apomorphin med lægemidler i samme klasse som 5HT3-antagonister er kontraindiceret (herunder f.eks. ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron og alosetron), se pkt. 4.5.

APO-go POD er kontraindiceret til børn og unge under 18 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Apomorphin skal gives med forsigtighed til patienter med nyre-, lunge- eller hjerte-/karsygdomme og personer, som er tilbøjelige til at få kvalme og opkastninger.

Ekstra forsigtighed anbefales ved initiering af behandlingen hos ældre og/eller debile patienter.

Eftersom apomorphin kan fremkalde hypotension, også når stoffet indgives sammen med forudgående behandling med domperidon, skal der udvises forsigtighed hos patienter med eksisterende hjertesygdomme eller patienter, som får vasoaktive lægemidler såsom antihypertensiva, især hos patienter med forudgående postural hypotension.

Eftersom apomorphin, især ved høje doser, potentielt kan øge risikoen for QT-forlængelse, bør der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for torsades de pointes arytmi.

Ved anvendelse i kombination med domperidon skal risikofaktorerne hos den enkelte patient vurderes nøje. Dette skal ske inden initiering af behandlingen og under behandlingen. Vigtige risikofaktorer inkluderer alvorlige underliggende hjertelidelser såsom kongestiv hjerteinsufficiens, alvorlig leversvækkelse eller signifikante elektrolytforstyrrelser. Desuden bør man vurdere medicineringer, der kan påvirke elektrolytbalancen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet. Monitorering for indvirkning på QTc-intervallet tilrådes. Et EKG bør laves:

* inden behandling med domperidon
* i behandlingens initieringsfase
* efterfølgende ved klinisk behov

Patienterne skal anmodes om at indberette eventuelle hjertesymptomer, herunder palpitationer, synkope eller nærsynkope. De skal også indberette kliniske ændringer, som kan føre til hypokaliæmi, for eksempel gastroenteritis eller initiering af behandling med diuretika.

Risikofaktorerne skal tages op igen ved hver konsultation.

Apomorphin er associeret med lokale, subkutane reaktioner. Disse kan nogle gange reduceres ved at skifte og massere injektionsstederne samt god hudhygiejne.

Der er indberettet hæmolytisk anæmi og trombocytopeni hos patienter i behandling med apomorphin. Der skal jævnligt udføres hæmatologiske undersøgelser, ligesom når levodopa gives sammen med apomorphin.

Der bør udvises forsigtighed, når apomorphin kombineres med andre lægemidler, særligt hvis der er tale om lægemidler med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.5).

Neuropsykiatriske problemer sameksisterer hos mange patienter med fremskreden Parkinsons sygdom. Der er tegn på, at neuropsykiatriske forstyrrelser hos nogle patienter kan forværres af apomorphin. Der bør udvises særlig forsigtighed, når apomorphin anvendes til sådanne patienter.

Apomorphin er blevet associeret med somnolens og pludselige søvnanfald, særligt hos patienter med Parkinsons sygdom. Patienterne skal oplyses om dette og de skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med apomorphin. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller en episode med uvarslet søvnanfald, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det bør desuden overvejes at nedsætte doseringen.

*Impulskontrolforstyrrelse*

Patienterne skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af impulskontrolforstyrrelse. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på impulskontrolforstyrrelse herunder ludomani, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, hyperfagi og tvangsspisning kan opstå hos patienter, der behandles med dopaminagonister, herunder apomorphin. Reduktion af dosis/gradvis seponering bør overvejes, hvis disse symptomer opstår.

Dopamin-dysregulationssyndrom (DDS) er et afhængighedssyndrom, der medfører overdreven brug af lægemidlet, hvilket ses hos visse patienter, der behandles med apomorphin. Patienter og plejepersoner skal advares om de mulige risici for at udvikle DDS, inden behandlingen initieres.

APO-go POD indeholder natriummetabisulfit, som i sjældne tilfælde kan udløse svære overfølsomhedsreaktioner og bronkospasmer.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 20 ml cylinderampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De fleste patienter, som skal have behandling med apomorphin, skal næsten altid tage andre lægemidler for Parkinsons sygdom. I de første stadier af behandlingen med apomorphin skal patienten overvåges for usædvanlige bivirkninger eller tegn på potensering.

Neuroleptika kan have en antagonistisk virkning, hvis de anvendes sammen med apomorphin. Der kan potentielt opstå interaktion mellem clozapin og apomorphin. Clozapin kan dog også anvendes til at reducere symptomerne på neuropsykiatriske komplikationer.

Hvis neuroleptika skal anvendes hos patienter med Parkinsons sygdom, som behandles med dopaminagonister, bør der overvejes en gradvis reduktion af apomorphindosis, når administrationen sker ved hjælp af minipumpe (Der er i sjældne tilfælde indberettet symptomer på malignt neuroleptikasyndrom ved pludselig seponering af dopaminerg behandling).

Baseret på indberetninger om alvorlig hypotension og bevidsthedstab, når apomorphin blev administreret sammen med ondansetron, er samtidig brug af apomorphin med lægemidler i samme klasse som 5HT3-antagonister kontraindiceret (herunder f.eks. ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron og alosetron), se pkt. 4.3.

Antiemetika med antidopaminerge virkninger (f.eks. haloperidol, chlorpromazin, promethazin, prochlorperazin, metoclopramid, levopromazin og droperidol) kan potentielt forværre symptomerne hos patienter med Parkinsons sygdom og bør derfor undgås. Brug af disse antiemetika kan desuden øge risikoen for QT-forlængelse, hypotension og torsade de pointes arytmier.

Der bør udvises forsigtighed, når apomorphin kombineres med andre lægemidler, særligt hvis der er tale om lægemidler med et snævert terapeutisk indeks.

*Antihypertensiva og hjerteaktive lægemidler*

Selv når apomorphin indgives sammen med domperidon, kan det forstærke disse lægemidlers antihypertensive virkninger (se pkt. 4.4).

Det anbefales at undgå administration af apomorphin samtidigt med andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af apomorphin til gravide kvinder.

Reproduktionsforsøg hos dyr indikerer ingen teratogene virkninger, men doser til rotter, som er toksiske for moderen, kan medføre åndedrætssvigt hos det nyfødte afkom. Se pkt. 5.3.

APO-go POD bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med apomorphin. Risikoen for respirationsdepression hos nyfødte indicerer tæt overvågning umiddelbart efter fødslen ved brug under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om apomorphin udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med APO-go POD skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data på effekten af APO-go POD på fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Apomorphin påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter, der er i behandling med apomorphin, og som oplever somnolens og/eller pludselige søvnanfald, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat årvågenhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare, indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er overstået (se også pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til </1.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Hæmolytisk anæmi, trombocytopeni | Eosinofili |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Allergiske reaktioner (herunder anafylaksi og bronkopsasmer)1 |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Hallucinationer | Neuropsykiatriske forstyrrelser (herunder transitorisk mild konfusion og visuelle hallucinationer) |  |  |  | Impulskontrolforstyrrelser2, aggression, agitation |
| **Nervesystemet** |  | Transient sedation3, somnolens, svimmelhed/omtågethed | Dyskinesi4, uvarslede søvnanfald5 |  |  | Synkope, hovedpine |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Postural hypotension6 |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Gaben | Vejrtrækningsproblemer |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme7, opkastning7 |  |  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Lokalt og generaliseret udslæt |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Reaktioner ved injektionsstedet8 |  | Nekrose og ulceration ved injektionsstedet |  |  | Perifere ødemer |
| **Undersøgelser** |  |  | Positiv Coombs' test |  |  |  |
| 1 grundet tilstedeværelsen af natriummetabisulfit  2 herunder: ludomani, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, hyperfagi og tvangsspisning) se pkt. 4.4  3 kan forekomme ved behandlingsstart. Dette fortager sig sædvanligvis i løbet af nogle få uger.  4 i ‘on’-perioder. Det kan i nogle tilfælde være alvorligt, og hos enkelte patienter må behandlingen afbrydes.  5 se pkt. 4.4  6 \*postural hypotension er sædvanligvis transitorisk (se pkt. 4.4)  7 især i begyndelsen af behandlingen med apomorphin og somme tider som følge af, at der ikke er givet domperidon (se pkt. 4.2)  8 disse kan omfatte subkutane knuder, induration, erytem, ømhed og pannikulitis og lokale reaktioner såsom irritation, pruritus, blå mærker og smerter | | | | | | |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med overdosering med apomorphin ved denne indgivelsesmåde. Symptomer på overdosering kan behandles empirisk som foreslået nedenfor:

* voldsom emesis kan behandles med domperidon
* respirationsdepression kan behandles med naloxon
* hypotension: der bør træffes passende forholdsregler, f.eks. kan fodenden af sengen hæves
* bradykardi kan behandles med atropin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-parkinson midler, dopamin-agonister, ATC-kode: N04BC07.

Apomorphin stimulerer dopaminreceptorerne direkte. Selv om det både har D1- og D2-receptoragonistegenskaber, deler det hverken transport- eller metaboliske pathways med levodopa.

Selv om indgivelse af apomorphin i raske forsøgsdyr hæmmer udbrændingshastigheden i nigro-striatale celler og ved lave doseringer har vist sig at fremkalde en reduktion af bevægelsesaktiviteten (hvilket menes at repræsentere præsynaptisk hæmning af frigivelse af endogen dopamin), er det sandsynligt, at effekten på Parkinsons bevægelsesinvaliditet formidles på postsynaptiske receptorsteder. Denne bifasiske effekt ses også hos mennesker.

Apomorphins virkning og sikkerhed ved kontinuerlig subkutan infusion blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret, 12-ugers dobbeltblindet forsøg hos patienter med Parkinsons sygdom med motoriske symptomer, som ikke er tilstrækkeligt kontrollerede med oral/transdermal medicinsk behandling. Patienter, der indgik i forsøgets dobbeltblinde fase blev opfordret til at give samtykke til at deltage i et åben fase forsøg i op til yderligere 52 uger. I alt 107 patienter blev randomiseret i begyndelsen af den dobbeltblinde fase, og 84 patienter gik videre til den åbne fase.

I begge faser begyndte patienter med infusioner bestående af 1 mg/time med en stigning på 0,5-1,0 mg/time dagligt indtil der blev nået enten et maksimum på 8 mg/time eller opnået kontrol med motoriske symptomer, alt efter hvad der kom først. Øvrige antiparkinsonmidler kunne gradvist seponeres i løbet af de første 4 ugers behandling. I den dobbeltblinde fase fik hver patient en startdosis apomorphin eller placebo som subkutan infusion på 1 mg/time i løbet af den første titreringsdag (Besøg 3, dag 1). Flow pr. time blev justeret ved at øge daglig dosis med 0,5-1,0 mg/time under Besøg 3 (5-10 dage som indlagt patient eller ambulant patient) og indtil Besøg 6 (uge 4) i den dobbeltblinde behandling til der blev opnået en forventet *steady-state* infusionshastighed på 3-8 mg/time i 14-18 timer dagligt, afhængigt af individuel tolerabilitet og effekt.

Det primære effektendepunkt var den gennemsnitlige ændring beregnet ved mindste kvadraters metode i 'off'-timer pr. dag registreret i patientdagbøger, hvor man sammenlignede Dag 0 og Uge 12 i mITT (modified intent to treat) population (n=105, 53 apomorphin og 52 placebo) ved anvendelse af MMRM (mixed-effect model repeated measure). Analysen af 'off'-tid viste en statistisk signifikant reduktion i 'off'-tid for patienter, der blev behandlet med apomorphin sammenlignet med placebo (p=0,0047), (tabel 1).

Ændring i daglig 'on'-tid uden generende dyskinesi blev undersøgt hierakisk og disse data blev understøttet af sekundære endepunkter i den dobbeltblinde fase og i mITT-populationen og Patient Global Impression of Change (PGI-C). PGI-C-skalaen spænder fra 1 (virkelig meget forbedret) til 7 (virkelig meget forværret). Den gennemsnitlige ændring beregnet ved mindste kvadraters metode i daglig 'on'-tid uden generende dyskinesi viste en statistisk signifikant stigning for patienter, der tog apomorphin sammenlignet med placebo (p=0,0022) (tabel 1), og PGI-C-score var statistisk signifikant højere i Uge 12 for apomorphin sammenlignet med placebo (p<0,0001) (tabel 2).

**Tabel 1:** Sammendrag af effektivitetsresultater fra den dobbeltblinde fase af undersøgelse, der sammenligner kontinuerlig subkutan infusion af apomorphin kontra placebo

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsgruppe** | **n** | ***Baseline*-gennemsnit (SD) timer** | **Endepunkt gennemsnit (SD) timer** | **LS gennemsnitlig ændring (SE) timer** | **LS gennemsnitlig forskel (SE) timer** | **p-værdi** |
| **Primært endepunkt: Ændring i daglig ’off’-tid i løbet af 24 timer** | | | | | | |
| **Apomorphin** | 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) |  |  |
| **Sekundære endepunkter: Ændring i daglig ’on’-tid uden generende dyskinesi i løbet af 24 timer** | | | | | | |
| **Apomorphin** | 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) |  |  |

**Tabel 2:** Antal patienter efter PGI-C-score (DBP)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Status i uge 12 sammenlignet med *baseline*** | **Apomorphin**  **(n=43)** | **Placebo**  **(n=34)** |
| **Virkelig meget forbedret** | 3 (7,0 %) | 0 |
| **Meget forbedret** | 12 (27,9 %) | 2 (5,9 %) |
| **Minimalt forbedret** | 19 (44,2 %) | 6 (17,6 %) |
| **Ingen ændring** | 3 (7,0 %) | 12 (35,3 %) |
| **Minimalt forværret** | 2 (4,7 %) | 10 (29,4 %) |
| **Meget forværret** | 4 (9,3 %) | 3 (9,7 %) |
| **Virkelig meget forværret** | 0 | 0 |
|  |  |  |
| **p-værdi**  **(Wilcoxon Rank Sum Test)** | <0,0001 |  |

Der indgik 84 patienter i den åbne fase, heraf 40 fra apomorphin-gruppen og 44 fra placebogruppen, der alle fik apomorphin med start på dagen efter Uge 12-besøget i den dobbeltblinde fase. Patienterne blev titreret igen fra 1 mg/time til et maksimum på 8 mg/time eller når motoriske symptomer blev kontrolleret, alt efter hvad der kom først. Resultaterne er sammenfattet i tabel 3 og viser, at patienter, der var blevet behandlet med apomorphin i den dobbeltblinde fase, fortsatte med at mærke respons i op til 52 uger i den åbne fase. Patienter, der havde fået placebo i den dobbeltblinde fase (apomorphin-naive), responderede på apomorphin og opretholdt en respons i op til 52 uger. Den åbne fase blev ikke drevet pga. statistisk analyse af disse resultater.

**Tabel 3:** Sammendrag af effektivitetsresultater i den åbne fase

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsgruppe** | **n** | **Åben fase b*aseline*-gennemsnit (SD) timer** | **Uge 52 Åben fase gennemsnit (SD) timer** | **Gennemsnit (SD) for ændring**  **timer** |
| **Ændring i daglig 'off'-tid i løbet af 24 timer Åben fase Uge 52 sammenlignet med Åben fase *baseline*** | | | | |
| **Apomorphin** | 40 | 4,1 (3,6) | 3,4 (3,1) | -0,6 (3,1) |
| **Apomorphin-naiv** | 44 | 6,2 (2,9) | 2,8 (2,1) | -3,6 (2,3) |
| **Ændring i daglig 'on'-tid uden generende dyskinesi Åben fase Uge 52 sammenlignet med Åben fase *baseline*** | | | | |
| **Apomorphin** | 40 | 11,3 (3,8) | 12,0 (3,3) | 0,7 (3,2) |
| **Apomorphin-naiv** | 44 | 9,3 (3,7) | 12,2 (3,1) | 3,0 (3,1) |

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med APO-go POD 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning i cylinderampul i alle undergrupper af den pædiatriske population med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Apomorphin absorberes hurtigt og fuldstændigt fra subkutant væv, hvilket korrelerer med den hurtige indtræden af den kliniske virkning (4-12 minutter), og at den korte varighed af lægemidlets kliniske effekt (ca. 1 time) forklares med dets hurtige clearance.

Distribution

Efter subkutan injektion af apomorphin kan stoffets fordeling og udskillelse beskrives med en to-kompartment model med en distributionshalveringstid på 5 (± 1,1) minutter.

Biotransformation

Apomorphins metabolisme er omfattende og kompleks og involverer enzymatiske og ikke-enzymatiske pathways til nedbrydning. Mindst 10 % af hepatisk metabolisme sker ved glucuronidering og sulfonering. Ekstrahepatisk metabolisme involverer intravaskulær oxidering, metylering og enterisk sulfatering.

Elimination

Efter subkutan injektion af apomorphin kan stoffets fordeling og udskillelse beskrives med en to-kompartment model med en distributionshalveringstid på 5 (± 1,1) minutter og en eliminationshalveringstid på 33 (± 3,9) minutter.

Linearitet/non-linearitet  
Apomorphin udviser lineær farmakokinetik.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den kliniske reaktion korrelerer fint med apomorphinniveauer i cerebrospinalvæsken, idet fordelingen af det aktive stof bedst beskrives med en to-kompartment model.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsforsøg med gentagne subkutane doser viser ikke særlig risiko for mennesker ud fra konventionelle gentagne doseringsforsøg vedr. subkutan toksicitet, udover de oplysninger der er nævnt i andre punkter i produktresuméet.

*In vitro* gentoksicitetsforsøg viste mutagene og clastogene virkninger, hvilket sandsynligvis skyldes apomorphins oxideringsprodukter. Apomorphin var dog ikke gentoksisk i de udførte *in vivo-*forsøg.

Apomorphins virkning på reproduktion er blevet undersøgt hos rotter. Apomorphin var ikke teratogent hos denne art, men det blev observeret, at doser, der er toksiske for moderen, kan medføre tab af moderlig omsorg og åndedrætssvigt hos det nyfødte afkom.

Der er udført karcinogenicitetsforsøg på mus (kortvarigt) og rotter (levetid). Begge forsøg påviste hudinflammatoriske ændringer på steder med gentagen injektion, hvor hyppigheden af hudadenomer blev øget ved den højeste indgivne dosis. Der var en højere forekomst af testikulære interstitielle (Leydig) celletumorer hos rotter. Årsagen til denne mekanisme menes ikke at være relevant for mennesker.

Miljørisikovurdering

Apomorphin er et veletableret aktivstof. Det er usandsynligt, at apomorphin udgør en risiko for miljøet efter dets foreskrevne anvendelse hos patienter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriummetabisulfit (E223)

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger forligelighedsundersøgelser, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning skal APO-go POD straks anvendes.

Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres efter 48 timer og en ny cylinderampul skal tages i brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet.

Må ikke opbevares over 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En 20 ml type I, klar cylinderampul af glas, med prop af klorobutylgummi, aluminiumsforsegling (med lilla flip-off hætte) og siliconiseret stempel af klorobutylgummi.

Hver pakke indeholder 5 cylinderampuller, der indeholder 20 ml opløsning i en kartonbakke i en ydre kartonæske.

CronoBell sleeve kommer i en separat blisterpakning som indeholder 5 CronoBell Sleeves.

Fås som sampakninger med 25 og 50 cylinderampuller:

* Behandlingspakning med 25 cylinderampuller indeholder 5 pakninger, der hver indeholder 5 cylinderampuller.
* Behandlingspakning med 50 cylinderampuller indeholder 10 pakninger, der hver indeholder 5 cylinderampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres efter 48 timer.

Må ikke anvendes, hvis opløsningen er blevet grøn. Undersøg opløsningen visuelt før anvendelse. Der må kun anvendes klar, farveløs opløsning, som er fri for partikler.

Efter brug skal infusionsslanger, CronoBell Sleeve og cylinderampul bortskaffes i en kanylebeholder

**Sådan klargøres infusionen med APO-go POD:**

Vask og tør dine hænder, inden du håndterer noget infusionsudstyr.

Sørg for, at du har en kanylebeholder og disse genstande, før du begynder:

* 1 infusionsslange
* 1 CronoBell Sleeve
* 1 cylinderampul
* 1 pumpe (Crono APO-go III infusionspumpe eller Crono PAR4 20 infusionspumpe) med kravefastgørelse
* Bakke

Der kan også medfølge en æske med sterile Luer-hætter til engangsbrug.

eller



Crono APO-go III Infusion

Pumpe med kravefastgrelse



Infusionsslange

CronoBell Sleeve

Cylinyderampul



Luer hætte



Crono PAR4 20 Infusion

Pumpe med kravefastgørelse

eller



Crono APO-go III Infusion

Pumpe med kravefastgrelse



Infusionsslange

CronoBell Sleeve

Cylinyderampul



Luer hætte



Crono PAR4 20 Infusion

Pumpe med kravefastgørelse

Vær opmærksom på at der er tre forskellige måder til, hvordan cylinderampullerne kan anvendes og skiftes. De er vist i trinene herunder.

**Instruktioner til brug af ampuller i én dag**

**Følg nedenstående trin, hvis du bruger ampullen i én dag, uden at skifte ampullen i løbet af dagen:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Et billede, der indeholder tekst  Automatisk genereret beskrivelse | |  |
| **1.** Vask og tør hænderne. | **2.** Fjern plastisklåget fra cylinderampullen og smid den ud. | | **3.**  Fjern CronoBell Sleeve fra den sterile pakning. |
|  | Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | | Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse |
| **4.** Indsæt infusionsslangen i toppen af CronoBell Sleeve og drej i urets retning indtil den er tæt. | **5.** Placer cylinderamplullen på den plane overflade og skub CronoBell Sleeve helt ned over cylinderampullen, indtil gummiforbindelsen på toppen af cylinderampullen er gennemboret. | | **6.** CronoBell Sleeve (med cylinderampullen og infusionsslangen) er nu klar til at blive tilsluttet til pumpen. |
| C:\Users\Leah.Heathman\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\L8DJB12B\Panel 6.png | C:\Users\Leah.Heathman\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\L8DJB12B\Panel 7.png | | C:\Users\Leah.Heathman\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\L8DJB12B\Panel 8.png |
| **7.** Skub CronoBell Sleeve (med cylinderampullen indeni) ind i kraven på pumpen og juster den yderste del af CronoBell Sleeve med hullet i pumpens krave. | | **8.** Når dette er indsat, drej CronoBell Sleeve (med cylinderampullen indeni) med urets retning indtil den klikker på plads. | 9. Hvis dit sundhedspersonale har instrueret dig, kan infusionsslangen gøres klar til brug. Indsæt infusionsslagen som anvist af sundhedspersonalet. Se APO-GO Skin Management Guide. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Et billede, der indeholder linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse |  |
| 10. Når infusionsnålen er indsat i kroppen, kan pumpen tændes, og infusionen startes.  Stop pumpen når infusionen er færdig og frigør infusionsslangen fra kroppen/patienten.  Genrelt skal infussionen stoppes før du sover. | 11. Sørg for at pumpens skubber er trukket helt tilbage. Når dette er gjort kan CronoBell-sleeve (med cylinderampullen indeni) og infusionsslangen drejes og tages af. | 12. Smid CronoBell- sleeve (med cylinderampul) og infusionsslangen i en beholder beregnet til skarpe genstande. |

**Instruktioner til brug af samme ampul over 2 dage**

**Følg nedenstående trin, hvis du bruger ampullen i op til 48 timer:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Et billede, der indeholder tekst  Automatisk genereret beskrivelse |  |
| 1. Vask og tør hænderne. | 2. Fjern plastiklåget fra cylinderampullen og smid den ud. | **3.**  Fjern CronoBell Sleeve fra den sterile pakning. |
|  | Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse |
| **4.** Indsæt infusionsslangen i toppen af CronoBell Sleeve og drej i urets retning indtil den er tæt. | **5.** Placer cylinderamplullen på den plane overflade og skub CronoBell Sleeve helt ned over cylinderampullen, indtil gummiforbindelsen på toppen af cylinderampullen er gennemboret. | **6.** Cylinderampullen, CronoBell Sleeve og infusionsslangen er nu klar til at blive tilsluttet til pumpen. |
| Et billede, der indeholder linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | Et billede, der indeholder tekst  Automatisk genereret beskrivelse | C:\Users\Leah.Heathman\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\L8DJB12B\Panel 8.png |
| **7.** Skub CronoBell Sleeve (med cylinderampullen indeni) ind i kraven på pumpen og juster den yderste del af CronoBell Sleeve med hullet i pumpens krave. | **8.** Når dette er indsat, drej CronoBell Sleeve (med cylinderampullen indeni) med urets retning indtil den klikker på plads. | 9. Hvis dit sundhedspersonale har instrueret dig, kan infusionsslangen gøres klar til brug. Indsæt infusionsslagen som anvist af sundhedspersonalet. Se APO-GO Skin Management Guide. |
| Et billede, der indeholder linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | **Sådan lægger du pumpen med ampullen og CronoBell sleeve væk ved sengetid**  **(trin 11-13)** | Et billede, der indeholder plads  Automatisk genereret beskrivelse |
| 10. Når infusionsnålen er indsat i kroppen, kan pumpen tændes, og infusionen startes.  Stop pumpen når infusionen er færdig og frigør infusionsslangen fra kroppen/patienten.  Genrelt skal infussionen stoppes før du sover. |  | 11. Vask og tør dine hænder som i trin 1 og fjern infusionsslangen fra kroppen/patienten.  Placer pumpen med cylinderampullen påsat opretstående på bakken. Fjern infusionsslangen fra pumpen og bortskaf den i beholderen beregnet til skarpe genstande.  Tør eventuelt spild af med en spritserviet. |
|  |  | **Sådan starter du infusionen næste morgen**  **(trin 14-17)** |
| 12. Vrid den sterile Luer-hætte på CronoBell sleeve (lad ampullen være indeni) | 13. Placer bakken med infusionspumpen på et sikkert sted. Opbevares under 30°C og ikke i køleskab. Opbevares utilgængeligt for børn. |  |
|  | Et billede, der indeholder tekst, linjetegning, saks, værktøj  Automatisk genereret beskrivelse | C:\Users\Leah.Heathman\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\L8DJB12B\Panel 8.png |
| 14. Dagen efter, vask og tør dine hænder. | 15. Vrid Luer-hætten af og smid den i skraldespanden. Rengør toppen af CronoBell sleeve med en spritserviet. Med det samme tages en ny infusionsslange som tilsluttes toppen af CornoBell sleeve (stadig med ampullen indeni), ved at dreje med uret, indtil den er stram. | 16. Hvis dit sundhedspersonale har instrueret dig, kan infusionsslangen gøres klar til brug. Indsæt infusionsslagen som anvist af sundhedspersonalet. Se APO-GO Skin Management Guide. |
| Et billede, der indeholder linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse |  |
| 17. Når infusionsnålen er indsat i kroppen, kan pumpen tændes, og infusionen genstartes.  Stop pumpen når infusionen er færdig og frigør infusionsslangen fra kroppen/patienten. | 18. Sørg for at pumpens skubber er trukket helt tilbage. Når dette er gjort kan CronoBell-sleeve (med cylinderampullen indeni) og infusionsslangen drejes og tages af. | 19. Smid CronoBell- sleeve (med cylinderampul) og infusionsslangen i en beholder beregnet til skarpe genstande. |

**Instruktioner til at skifte ampul i løbet af dagen**

**Hvis du bruger ampullen i mere end én dag, kan det være nødvendigt at skulle bruge en ny ampul, når den gamle er brugt op. Følg nedenstående trin, når der udskiftes ampul i løbet af dagen:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Et billede, der indeholder tekst  Automatisk genereret beskrivelse |  |
| **1.** Vask og tør hænderne. | **2.** Fjern plastisklåget fra cylinderampullen og smid den ud. | **3.**  Fjern CronoBell Sleeve fra den sterile pakning. |
| Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | Et billede, der indeholder linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | C:\Users\Leah.Heathman\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\L8DJB12B\Panel 8.png |
| **4.** Placer cylinderamplullen på den plane overflade og skub CronoBell Sleeve helt ned over cylinderampullen, indtil gummiforbindelsen på toppen af cylinderampullen er gennemboret. | 5. CronoBell Sleeve (med ampullen) er nu klar til at blive tilsluttet til pumpen. Tør eventuelt spild af med en spritserviet. | 6. Stop infusionen. |
| Et billede, der indeholder linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse |  |  |
| 7. Fjern infusionsslangen fra den brugte CronoBell sleeve (med ampullen indeni) og indsæt infusionsslangen i huden. | 8. Tør enden af infusionsslangen af med en ny spritserviet. For at forhindre kontaminering må du ikke røre enden af infusionsslangen med andet end spritservietten, du tørrer af med. | 9. Indsæt infusionsslangen i den nye CronoBell sleeve (med ampullen indeni). |
| Et billede, der indeholder tekst, linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse | Et billede, der indeholder plads  Automatisk genereret beskrivelse | Et billede, der indeholder linjetegning  Automatisk genereret beskrivelse |
| 10. Sørg for at pumpens skubber er trukket helt tilbage. Når dette er gjort kan CronoBell-sleeve (med cylinderampullen indeni) og infusionsslangen drejes og tages af. | 11. Smid den brugte CronoBell- sleeve (med cylinderampul) i en beholder beregnet til skarpe genstande. | 12. Skub CronoBell Sleeve (med cylinderampullen indeni) ind i kraven på pumpen og juster den yderste del af CronoBell Sleeve med hullet i pumpens krave. |
| Et billede, der indeholder tekst  Automatisk genereret beskrivelse | C:\Users\Leah.Heathman\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\L8DJB12B\Panel 8.png |  |
| 13. Når dette er indsat, drej CronoBell Sleeve (med cylinderampullen indeni) med urets retning indtil den klikker på plads. | 14. Pumpen kan tændes og infusionen startes. |  |

Bemærk: Forskellige infusionsslanger kræver forskellige indsætningteknikker. Valget af kanyle bestemmes af lægen.

Brugervejledningerne til pumpe og CronoBell Sleeve er tilgængeligt for lægen. Spørg til disse yderligere oplysninger vedr. klargøring af APO-go POD til kontinuerlig infusion og yderligere bolus dosering.

Der er forskelle i pumperne, der anvendes til at administrere dette produkt og andre produkter med apomorphin på markedet. Hvis patienten skifter fra eller til et andet produkt, er det nødvendigt at blive oplært igen under opsyn af lægen.

Efter brug skal infusionsslanger, CronoBell Sleeve og cylinderampuller, kasseres og bortskaffes i en kanylebeholder

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastraße 2 – 18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62088

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. maj 2001 ((APO-go Pen)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. december 2024