

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

APO-go Pod 5 mg/ml oplossing voor infusie in een patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 5 mg apomorfinehydrochloridehemihydraat.

Elk 20 ml patroon bevat 100 mg apomorfinehydrochloridehemihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natriummetabisulfiet (E223), 0,5 mg per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie in een patroon.

Heldere oplossing, kleurloos en vrijwel zonder zichtbare deeltjes
pH 3,0-4,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

APO-go Pod is geïndiceerd bij volwassenen.

Behandeling van motorische fluctuaties (on-off-fluctuaties) bij patiënten met de ziekte van Parkinson die niet voldoende reageren op orale anti-Parkinsonmedicatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Selectie van patiënten die in aanmerking komen voor APO-go Pod:

Bij patiënten die een goede on-periode-reactie vertonen gedurende de startfase van de apomorfine therapie, maar bij wie de algehele regulatie door intermitterende injecties onbevredigend blijft, of die veel en frequente injecties nodig hebben, kan worden overgestapt naar continue subcutane infusie door middel van een minipomp. Patiënten die frequente off-perioden hebben die niet onder controle gebracht kunnen worden met orale/transdermale medicatie, mogen ook starten met continue subcutane infusie door middel van een minipomp zonder voorgaand gebruik van intermitterende injecties.

Patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling met APO-go Pod dienen in staat te zijn zelf een infuussysteem aan te sluiten of een verantwoordelijke verzorger te hebben die indien nodig bij het aansluiten van het infuussysteem behulpzaam kan zijn.

Patiënten die met apomorfine worden behandeld, moeten doorgaans ten minste twee dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling op domperidon worden ingesteld. De dosis domperidon moet naar de laagste effectieve dosis worden getitreerd en zo snel mogelijk worden stopgezet. Alvorens wordt besloten om behandeling met domperidon en apomorfine in te stellen, moeten de

risicofactoren voor verlenging van het QT-interval bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden beoordeeld om te verzekeren dat het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.4).

De behandeling met apomorfine dient ingesteld te worden in de gecontroleerde omgeving van een kliniek. Tijdens de titratiefase van apomorfine dient de patiënt onder toezicht te zijn van een specialist met ervaring in de behandeling van de ziekte van Parkinson (bijv. een neuroloog). De behandeling van de patiënt met levodopa, al dan niet in combinatie met dopamine-agonisten, dient geoptimaliseerd te worden voordat er een behandeling met APO-go Pod wordt gestart.

Dosering

Bepaling van de drempeldosis

De drempeldosis voor continue infusie dient als volgt te worden vastgesteld: Het continue infuus wordt gestart met een snelheid van 1 mg apomorfine (0,2 ml) per uur en wordt vervolgens elke dag verhoogd afhankelijk van de individuele respons. Verhogingen van de infuussnelheid mogen niet meer dan 0,5 mg-1,0 mg/u per dag bedragen. Zodra er sprake is van een adequate regulatie van motorische symptomen, kan de infuussnelheid stabiel blijven. Dit gebeurt meestal bij een snelheid tussen 4 mg/u en 6 mg/u (0,8 ml en 1,2 ml). Bij sommige patiënten worden de symptomen voldoende onder controle gebracht met slechts 2 mg/u terwijl er bij anderen maar liefst 8 mg/u nodig is. Het infuus moet alleen lopen tijdens waakuren (doorgaans 16 uur per dag). Tenzij de patiënt ernstige nachtelijke problemen ervaart, worden 24-uurs infusen niet aanbevolen. Tolerantie voor de apomorfinetherapie lijkt niet op te treden zolang er een nachtelijke periode zonder behandeling van ten minste 4 uur in acht wordt genomen. In elk geval dient er elke dag een andere infuusplaats te worden gekozen. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 100 mg.

Indien nodig moeten patiënten hun continue infuus aanvullen met intermitterende bolusboosts, op aanwijzing van de arts.

Instellen van de behandeling

Afhankelijk van de respons van de patiënt, kunnen er veranderingen in de dosering worden aangebracht.

De optimale dosering apomorfine varieert van persoon tot persoon, maar blijft na vaststelling relatief constant voor elke patiënt.

Voorzorgen bij continue behandeling

In klinische onderzoeken was het meestal mogelijk om de dosis levodopa en de dosis van andere anti-Parkinsonmedicatie enigszins te verlagen; dit effect varieert aanzienlijk tussen patiënten en moet zorgvuldig worden begeleid door een ervaren arts.

Zodra de behandeling is ingesteld, kan bij sommige patiënten de dosis domperidon geleidelijk worden verlaagd. Slechts bij enkelen kan de domperidon volledig worden afgebouwd zonder dat hierdoor braken of hypotensie optreedt.

Pediatrische patiënten

APO-go Pod is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Ouderen zijn goed vertegenwoordigd in de populatie Parkinsonpatiënten en vormen een groot deel van de onderzoekspopulatie in klinische trials met apomorfine. De behandeling van oudere patiënten met apomorfine was niet anders dan die van jongere patiënten. Er is bij oudere patiënten echter extra voorzichtigheid geboden tijdens de startfase van de behandeling vanwege het risico op posturale hypotensie.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan eenzelfde dosisschema worden gevolgd als dat wordt aanbevolen voor volwassenen en ouderen (zie rubriek 4.4).

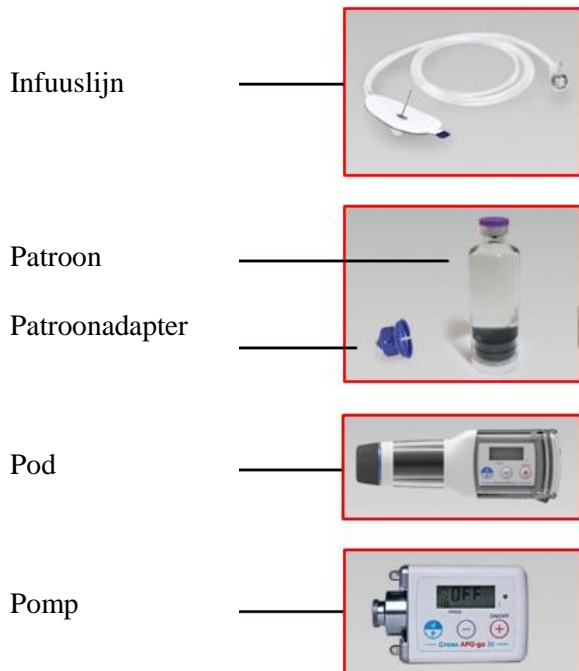
Wijze van toediening

APO-go Pod is voor subcutaan gebruik.

APO-go Pod is een voorverdunde oplossing die bedoeld is voor gebruik zonder verdunning als continue subcutane infusie door middel van een minipomp. APO-go Pod is bedoeld voor gebruik met de pomp (Crono APO-go III infuuspomp) en de pod. Dit zijn CE-gemarkeerde hulpmiddelen.

Om het infuus aan te sluiten heeft u de volgende onderdelen nodig:

- Infuuslijn
- Patroonadapter
- Patroon
- Pod
- Pomp (Crono APO-go III infuuspomp)



Een samenvatting van de instructies voor het aansluiten van het infuus kunt u vinden in rubriek 6.6.

Apomorfine mag niet intraveneus worden toegediend.

Niet gebruiken als de oplossing groen is verkleurd. De oplossing dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Er mogen uitsluitend heldere, kleurloze en deeltjesvrije oplossingen worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met respiratoire depressie, dementie, psychotische aandoeningen of leverinsufficiëntie.

Behandeling met apomorfine mag niet worden toegediend aan patiënten met een on-respons op levodopa die gepaard gaat met ernstige dyskinesie of dystonie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van apomorfine en geneesmiddelen uit de klasse van de 5HT₃-antagonisten is gecontra-indiceerd (waaronder bijvoorbeeld ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron en alosetron), zie rubriek 4.5.

APO-go Pod is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Apomorfine dient met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met renale, pulmonale of cardiovasculaire aandoeningen en personen die neigen tot misselijkheid en braken.

Extra voorzichtigheid is geboden tijdens de start van de behandeling bij ouderen en/of verzwakte patiënten.

Aangezien apomorfine hypotensie kan veroorzaken, zelfs als er voorafgaand aan de behandeling domperidon is gegeven, dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen of bij patiënten die vasoactieve geneesmiddelen gebruiken zoals antihypertensiva, en met name bij patiënten met reeds bestaande posturale hypotensie.

Aangezien apomorfine, zeker in hoge doses, mogelijk een QT-verlenging kan veroorzaken, dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op torsades de pointes.

Bij gebruik in combinatie met domperidon dienen de risicofactoren bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig te worden beoordeeld. Dit moet voorafgaand aan en tijdens de behandeling gebeuren. Belangrijke risicofactoren zijn ernstige onderliggende hartaandoeningen zoals congestief hartfalen, ernstige leverinsufficiëntie of ernstige verstoring van de elektrolytenhuishouding. Er dient eveneens goed te worden gekeken naar medicatie die mogelijk invloed heeft op de elektrolytenbalans, het CYP3A4-metabolisme of het QT-interval. Het is raadzaam te controleren of er sprake is van een effect op het QTc-interval. Er dient een ECG te worden uitgevoerd:

- vóór de behandeling met domperidon
- tijdens de instelfase van de behandeling
- nadien, wanneer dit klinisch is aangewezen.

De patiënt moet de instructie krijgen om mogelijke hartsymptomen, zoals hartkloppingen, syncope of presyncope, te melden. Patiënten moeten ook melding maken van klinische veranderingen die tot hypokaliëmie kunnen leiden, zoals gastro-enteritis of het instellen van behandeling met diuretica.

De risicofactoren moeten bij elk medisch consult worden herbeoordeeld.

Apomorfine kan gepaard gaan met lokale subcutane effecten. Deze kunnen soms worden verminderd door rotatie en massage van injectieplaatsen en een goede huidhygiëne.

Hemolytische anemie en trombocytopenie zijn gemeld bij patiënten die met apomorfine werden behandeld. Net zoals wordt aanbevolen met levodopa dienen er met regelmatige tussenpozen hematologische tests te worden afgenomen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer apomorfine wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen, met name middelen met een smal therapeutisch bereik (zie rubriek 4.5).

Bij veel patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson is er sprake van neuropsychiatrische problemen. Er is bewijs dat bij sommige patiënten de neuropsychiatrische problemen verergerd kunnen worden door apomorfine. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van apomorfine bij deze patiënten.

Apomorfine is in verband gebracht met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen, met name bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en patiënten dient geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens het autorijden of bedienen van machines tijdens de behandeling met apomorfine. Patiënten die al eerder last hebben gehad van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen mogen niet autorijden en geen machines bedienen. Daarnaast kan een verlaging van de dosering worden overwogen.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder apomorfine, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisverlaging/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

Dopamedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis die resulteert in excessief gebruik van het product die wordt waargenomen bij sommige patiënten die met apomorfine worden behandeld. Voordat met de behandeling wordt gestart, dienen patiënten en verzorgers te worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS.

APO-go Pod bevat natriummetabisulfaat dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken.

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per patroon van 20 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met apomorfine gebruiken vrijwel zeker gelijktijdige medicatie voor hun ziekte van Parkinson. In de startfases van de behandeling met apomorfine dient de patiënt gecontroleerd te worden op ongebruikelijke bijwerkingen of tekenen van potentiëring van het effect.

Neuroleptica kunnen een antagonistisch effect hebben wanneer ze in combinatie met apomorfine worden gebruikt. Er bestaat een mogelijke interactie tussen clozapine en apomorfine, hoewel clozapine ook gebruikt kan worden ter vermindering van de symptomen van neuropsychiatrische complicaties.

Indien neuroleptische geneesmiddelen gebruikt moeten worden bij patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld worden met dopamine-agonisten, kan een geleidelijke verlaging van de apomorfinedosis worden overwogen wanneer de toediening met de minipomp plaatsvindt (in zeldzame gevallen werden symptomen die wezen op het neuroleptisch maligne syndroom gemeld bij abrupt staken van dopaminerge therapie).

Op basis van meldingen van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer apomorfine werd toegediend met ondansetron, is het gelijktijdig gebruik van apomorfine en geneesmiddelen uit de klasse van de 5HT₃-antagonisten gecontra-indiceerd (met inbegrip van bijvoorbeeld ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron en alosetron) (zie rubriek 4.3).

Anti-emetica met anti-dopaminerge werkingen (bijvoorbeeld haloperidol, chloorpromazine, promethazine, prochloorperazine, metoclopramide, levopromazine en droperidol) kunnen de symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson verergeren en dienen te worden vermeden. Daarnaast kan het gebruik van deze anti-emetica het risico op QT-verlenging, hypotensie en torsades de pointes verhogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer apomorfine wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen, met name middelen met een smal therapeutisch bereik.

Antihypertensiva en cardio-actieve geneesmiddelen

Apomorfine kan het antihypertensieve effect van deze geneesmiddelen versterken, zelfs wanneer het gelijktijdig met domperidon wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Geadviseerd wordt de toediening van apomorfine met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, te vermijden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van apomorfine bij zwangere vrouwen.

Reproductiestudies bij dieren tonen geen teratogene effecten aan, maar doseringen toegediend aan ratten die toxisch zijn voor de moeder, kunnen leiden tot ademhalingsmoeilijkheden bij de pasgeboren jongen. Zie rubriek 5.3.

APO-go Pod mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij er een duidelijke noodzaak is en, als het wordt gebruikt, maakt het risico op een onderdrukte ademhaling bij pasgeborenen een nauwgezette monitoring noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of apomorfine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat behandeling met APO-go Pod moet worden voortgezet/gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van APO-go Pod voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van APO-go Pod op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Apomorfine heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die met apomorfine worden behandeld en die last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moet geadviseerd worden af te zien van autorijden of van activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen of anderen in gevaar kan brengen met als gevolg ernstig letsel of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat dergelijke slaperigheid en slaapaanvallen verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Hemolytische anemie,	Eosinofilie		

			Trombocyto- penie			
Immuun- stelsel- aandoeningen				Allergische reacties (waaronder anafylaxie en bronchospasmen) ¹		
Psychische aandoeningen	Hallucinati- es	Neuropsychi- atrische stoornissen (zoals voorbijgaan- de, lichte verwardheid en visuele hallucinaties)				Stoornissen in de impulscon- trole ² , agressie, agitatie
Zenuwstelsel- aandoeningen		Voorbijgaan- de sedatie ³ , slaperigheid, duizeligheid/ licht gevoel in het hoofd	Dyskinesie ⁴ , plotselinge slaapaanval- len ⁵			Syncope, hoofdpijn
Bloedvat- aandoeningen			Posturale hypotensie ⁶			
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Geeuwen	Ademha- lingsmoei- lijkheden			
Maagdarmstelsel aandoeningen		Nausea ⁷ , braken ⁷				
Huid- en onder- huid- aandoeningen			Lokale en gegeneraliseerde huiduitslag			
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Reacties op de infuus- plaats ⁸		Injectieplaats necrose en - ulceratie			Perifeer oedeem
Onderzoeken			Positieve Coombs' test			

¹ vanwege de aanwezigheid van natriummetabisulfiet

² bestaande uit: pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag, zie rubriek 4.4

³ kunnen zich voordoen aan het begin van de behandeling; dit gaat binnen de eerste paar weken meestal over

⁴ tijdens on-perioden, kan in sommige gevallen ernstig zijn en bij sommige patiënten staken van de behandeling nodig maken

⁵ zie rubriek 4.4

⁶ posturale hypotensie is meestal van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.4)

⁷ met name wanneer de behandeling met apomorfine voor het eerst wordt ingesteld, soms als gevolg van het ontbreken van domperidon (zie rubriek 4.2).

⁸ deze kunnen bestaan uit onderhuidse bultjes, induratie, erytheem, gevoeligheid, panniculitis en lokale reacties zoals irritatie, jeuk, blauwe plekken en pijn.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is weinig klinische ervaring met overdosering van apomorfine via deze toedieningsweg. Symptomen van overdosering kunnen empirisch behandeld worden volgens de onderstaande suggesties:

- excessief braken kan worden behandeld met domperidon
- onderdrukte ademhaling kan worden behandeld met naloxon
- hypotensie: hiervoor dienen passende maatregelen te worden getroffen, bijvoorbeeld het omhoog brengen van het voeteneinde van het bed
- bradycardie kan worden behandeld met atropine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-parkinson-medicijnen, dopamine-agonisten.

ATC-code: N04B C07

Apomorfine is een middel met een directe stimulerende werking op de dopaminereceptoren en hoewel het eigenschappen heeft van zowel D1- als D2-receptoragonisten, heeft het niet dezelfde transport- of metabole routes als levodopa.

Hoewel bij intacte proefdieren de toediening van apomorfine de vuursnelheid van nigrostriatale cellen onderdrukt en in lage dosering een afname van de locomotorische activiteit blijkt te veroorzaken (vermoedelijk door presynaptische remming van de afgifte van endogeen dopamine), wordt de werking op de motorische invaliditeit bij Parkinson waarschijnlijk gemedieerd op postsynaptische receptorplaatsen. Dit bifasische effect wordt ook bij de mens gezien.

De werkzaamheid en veiligheid van apomorfine continue subcutane infusie werden beoordeeld in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, 12 weken durend, dubbelblind onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson met motorische symptomen die niet adequaat onder controle konden worden gebracht met orale/transdermale medicatie. Patiënten die deelnamen aan de dubbelblinde fase (DBF) van het onderzoek werden uitgenodigd om opnieuw in te stemmen met deelname aan de open-labelfase (OLF) voor nog eens maximaal 52 weken. In totaal werden aan het begin van de DBF 107 patiënten gerandomiseerd, waarna er 84 patiënten doorgingen naar de OLF.

In beide fases begonnen patiënten de infusies met 1 mg/u waarna de infusiesnelheid werd verhoogd met 0,5-1,0 mg/u tot er een maximum van 8 mg/u was bereikt of de motorische symptomen onder controle waren gebracht, afhankelijk van wat het eerst gebeurde. Andere medicatie tegen Parkinson kon in de eerste 4 weken van de behandeling geleidelijk worden afgebouwd. In de DBF kreeg elke patiënt een startdosis apomorfine of placebo als subcutane infusie van 1 mg/uur gedurende de eerste titratiedag (bezoek 3, dag 1). De stroomsnelheid per uur werd ingesteld door deze dagelijks te laten toenemen met 0,5-1,0 mg/uur tijdens bezoek 3 (5-10 dagen opname in het ziekenhuis of poliklinisch) tot bezoek 6 (week 4) van de dubbelblinde behandeling, tot een verwachte steady-state infusiesnelheid van 3-8 mg/uur gedurende 14-18 uur per dag werd bereikt, afhankelijk van de verdraagbaarheid van en werkzaamheid bij elke afzonderlijke patiënt.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de kleinste-kwadratenschatting van de gemiddelde verandering (*least squares mean change*) in off-uren per dag geregistreerd in patiëntdagboeken waarbij dag 0 en week 12 in de gewijzigde intent-to-treat (mITT)-populatie werden vergeleken (n=105, 53 apomorfine en 52 placebo) met behulp van een mixed-effects model voor herhaalde

metingen (mixed effects model for repeated measures, MMRM). De analyse van de off-tijd vertoonde een statistisch significante afname in off-tijd voor patiënten die waren behandeld met apomorfine in vergelijking met placebo (p=0,0047) (tabel 1).

Deze gegevens werden ondersteund door secundaire eindpunten in de DBF en in de mITT-populatie bestaande uit verandering in dagelijkse on-tijd zonder storende dyskinesie en globale indruk van verandering door de patiënt (PGI-C), hiërarchisch getest. De PGI-C-schaal loopt van 1 (heel veel beter) tot 7 (heel veel slechter). De kleinste-kwadratenschatting van de gemiddelde verandering (*least squares mean change*) in dagelijkse on-time zonder storende dyskinesie vertoonde een statistisch significante toename voor patiënten die apomorfine kregen in vergelijking met placebo (p=0,0022) (tabel 1) en de PGI-C-score was in week 12 voor apomorfine statistisch significant hoger dan die voor placebo (p<0,0001) (tabel 2).

Tabel 1: Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten uit de DBF van het onderzoek waarin continue subcutane infusie met apomorfine wordt vergeleken met placebo

Behandelgroep	n	Baseline gemiddeld aantal (SD) uren	Eindpunt gemiddeld aantal (SD) uren	LS gemiddelde (SE) verandering in uren	LS gemiddeld (SE) verschil in uren	p-waarde
Primair eindpunt: Verandering in dagelijkse off-tijd in 24 uur						
Apomorfine	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)		
Secundair eindpunt: Verandering in dagelijkse on-tijd zonder storende dyskinesie in 24 uur						
Apomorfine	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: Aantal patiënten per PGI-C-score (DBF)

Status in week 12 in vergelijking met baseline	Apomorfine (n=43)	Placebo (n=34)
Heel veel beter	3 (7,0%)	0
Veel beter	12 (27,9%)	2 (5,9%)
Beetje beter	19 (44,2%)	6 (17,6%)
Geen verandering	3 (7,0%)	12 (35,3%)
Beetje slechter	2 (4,7%)	10 (29,4%)
Veel slechter	4 (9,3%)	3 (9,7%)
Heel veel slechter	0	0
p-waarde (Rangrekentoets van Wilcoxon)	<0,0001	

48 patiënten werden toegelaten tot de OLF, 40 uit de apomorfingegroep en 44 uit de placebogroep. Zij kregen allemaal apomorfine vanaf de dag na het DBF-bezoek van week 12 en werden opnieuw getitreerd van 1 mg/uur tot een maximum van 8 mg/uur of tot de motorische symptomen onder controle waren, afhankelijk van wat eerst gebeurde. De resultaten staan samengevat in tabel 3 en tonen aan dat patiënten die waren behandeld met apomorfine in de DBF tot 52 weken respons bleven vertonen in de OLF en dat patiënten die placebo hadden gekregen in de DBF (apomorfine-naïef) een respons vertoonden op apomorfine en deze respons tot 52 weken vasthielden. De OLF had niet voldoende power voor statistische analyse van deze resultaten.

Tabel 3: Samenvatting van werkzaamheidsresultaten in open-labelfase

Behandelgroep	n	OLF baseline gemiddeld aantal (SD) uren	Week 52 OLF gemiddeld aantal (SD) uren	Gemiddelde (SD) verandering in uren
Verandering in dagelijkse off-tijd in 24 uur in OLF week 52 in vergelijking met OLF baseline				

Apomorfine	40	4,1 (3,6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
Apomorfine-naïef	44	6,2 (2,9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Verandering in dagelijkse on-tijd zonder storende dyskinesie in OLF week 52 in vergelijking met OLF baseline				
Apomorfine	40	11,3 (3,8)	12,0 (3,3)	0,7 (3,2)
Apomorfine-naïef	44	9,3 (3,7)	12,2 (3,1)	3,0 (3,1)

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met APO-go Pod 5 mg/ml oplossing voor infusie in een patroon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de indicatie ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Apomorfine wordt vanuit het subcutane weefsel snel en volledig geabsorbeerd, correlerend met de snelle aanvang van de klinische effecten (4-12 minuten). De korte duur van de klinische werking van het werkzame bestanddeel (ongeveer 1 uur) wordt verklaard door de snelle klaring.

Distributie

Na subcutane injectie van apomorfine kan het traject dat apomorfine aflegt worden beschreven met een twee-compartimentenmodel, met een distributiehelfwaardetijd van 5 ($\pm 1,1$) minuten.

Biotransformatie

Het metabolisme van apomorfine is uitgebreid en complex en bestaat uit enzymatische en niet-enzymatische afbraakroutes. Het levermetabolisme door middel van glucuronidatie en sulfonatie vertegenwoordigt tot ten minste tien procent van het totale metabolisme. Het extrahepatische metabolisme bestaat uit intravasculaire oxidatie, methylering en sulfatering in de darmen.

Eliminatie

Na subcutane injectie van apomorfine kan het traject dat apomorfine aflegt worden beschreven met een twee-compartimentenmodel, met een distributiehelfwaardetijd van 5 ($\pm 1,1$) minuten en een eliminatiehelfwaardetijd van 33 ($\pm 3,9$) minuten.

Lineariteit / non-lineariteit

Apomorfine vertoont een lineaire farmacokinetiek.

Farmacokinetische / farmacodynamische relaties

De klinische respons correleert goed met de apomorfinespiegels in het cerebrospinale vocht, waarbij de distributie van de werkzame stof het beste beschreven kan worden door middel van een twee-compartimentenmodel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn, naast de informatie in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde, subcutane dosering.

In-vitrogenotoxiciteitsonderzoeken laten mutagene en clastogene effecten zien die waarschijnlijk worden veroorzaakt door de producten die worden gevormd door de oxidatie van apomorfine. Apomorfine is echter niet genotoxisch in de uitgevoerde in-vivo-onderzoeken.

Het effect van apomorfine op de reproductie is onderzocht bij ratten. Apomorfine was niet teratogeen in deze soort, maar er werd opgemerkt dat doseringen die toxisch waren voor de moeder, verlies van moederlijke zorg en ademhalingsmoeilijkheden bij de pasgeborenen kunnen veroorzaken.

Er zijn carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd bij muizen (korte termijn) en ratten (levenslang). Beide onderzoeken toonden ontstekingsachtige huidveranderingen aan op plaatsen waar herhaaldelijk

was geïnjecteerd. De incidentie van adenomen op de huid was hoger naarmate er een hogere dosis werd toegediend. Er was een hogere incidentie testiculaire Leydigceltumoren bij ratten hoewel men denkt dat het mechanisme hiervan waarschijnlijk niet relevant is voor mensen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Apomorfine is een algemeen bekende werkzame stof. Het is onwaarschijnlijk dat apomorfine een risico vormt voor het milieu na voorgeschreven gebruik ervan bij patiënten.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriummetabisulfiet (E223)
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Eenmaal geopend dient APO-go Pod onmiddellijk te worden gebruikt.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Restanten ongebruikte oplossing dienen te worden weggegooid.
Er dient elke dag een nieuw patroon te worden gebruikt, het patroon dient na 24 uur te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van dit geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.
Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een 20 ml Type I, transparant glazen gesiliconiseerd patroon met een chloorbutylrubberen dop, aluminium verzegeling (met paarse 'flip-off' dop) en gesiliconiseerde chloorbutylrubberen zuiger. Elke verpakking bevat 5 patronen met daarin 20 ml oplossing en 5 blauwe patroonadapters van polycarbonaat, in een kartonnen houder in een kartonnen doos.

Er zijn bundelverpakkingen van 25 en 50 patronen verkrijgbaar.

- De bundelverpakkingen met 25 patronen bestaan uit 5 verpakkingen, met elk 5 patronen en 5 adapters.
- De bundelverpakkingen met 50 patronen bestaan uit 10 verpakkingen, met elk 5 patronen en 5 adapters.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

APO-go Pod is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Restanten ongebruikte oplossing dienen te worden weggegooid.

Niet gebruiken als de oplossing groen is verkleurd. De oplossing dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Er mogen uitsluitend heldere, kleurloze en deeltjesvrije oplossingen worden gebruikt.

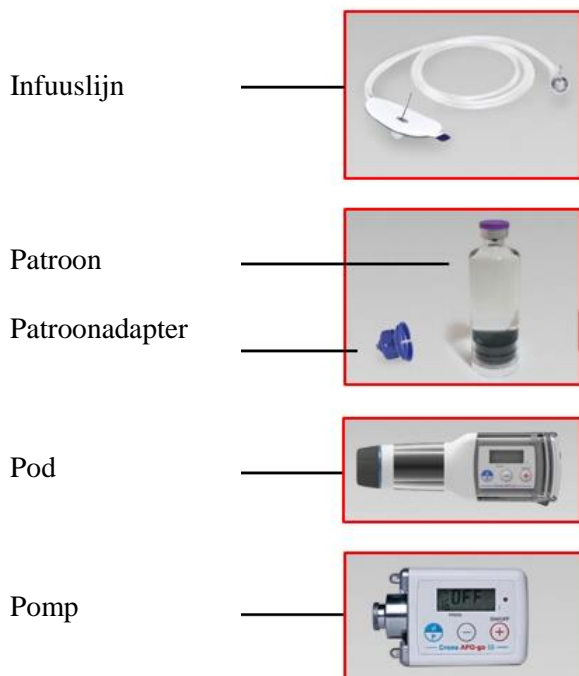
Na eenmalig gebruik dienen de patronen, naalden en infusielijnen te worden weggegooid in een naaldencontainer.

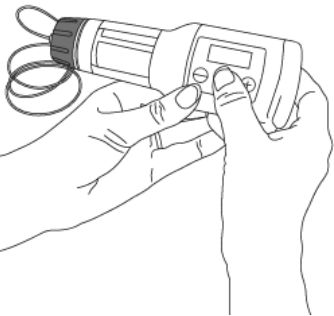

Aansluiting van het infuus met APO-go Pod:

Was uw handen en droog ze af voordat u het infusiemateriaal aanraakt.

Zorg ervoor dat u een naaldencontainer en de volgende items bij de hand heeft voordat u begint:

- 1 x infuuslijn
- 1 x patroonadapter
- 1 x patroon
- 1 x Pod
- 1 x pomp (Crono APO-go III infuuspomp), deze bevindt zich in de pod



		
<p>1. Draai de zwarte dop van de pod.</p>	<p>2. Verwijder de paarse ‘flip-off’ dop van het patroon.</p>	<p>3. Verwijder het papieren zegel van de patroonadapter. Plaats de adapter op het patroon, waarbij u de adapter stevig aandrukt, en verwijder vervolgens de transparante plastic verpakking van de patroonadapter.</p>
		
<p>4. Plaats het patroon in de pod.</p>	<p>5. Draai de zwarte dop op de pod.</p>	<p>6. Sluit de infuuslijn aan op de blauwe patroonadapter via de opening in de zwarte dop van de pod.</p>
		
<p>7. Om de pomp aan te zetten, houdt u de knop  ingedrukt tot u een piepje hoort, waarna u de knop loslaat. Om de infuuslijn te vullen, houdt u  ingedrukt tot u een langer piepje hoort, waarna u de knop loslaat als de vloeistof het einde van de infuuslijn bereikt.</p>	<p>8. Breng de naald op de gebruikelijke wijze in zoals aangegeven door uw zorgverlener. Zie de APO-go Huidmanagementgids.</p>	

NB: Verschillende naalden vragen om verschillende injectietechnieken. De keuze van de naald zal worden bepaald door de arts.

De gebruikersgidsen voor de pomp en pod zijn voor gebruik door de zorgverlener. Neem contact op met hen voor details over hoe u de APO-go Pod kunt aansluiten voor continue infusie en aanvullende bolusdosering.

Er zijn verschillen tussen de pomp die gebruikt wordt om dit product toe te dienen en die van andere apomorfineproducten die op de markt verkrijgbaar zijn. Als de patiënt derhalve overstapt van of naar een ander product, is een nieuwe training onder toezicht van een zorgverlener nodig.

Na eenmalig gebruik dienen de patronen, naalden en infusielijnen te worden weggegooid in een naaldencontainer.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124244

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST