SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Apogo 5 mg/ml otopina za infuziju u ulošku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 5 mg apomorfinklorid hemihidrata.
Svaki uložak od 20 ml sadrži 100 mg apomorfinklorid hemihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Natrijev metabisulfit (E223), 0,5 mg po ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju u ulošku.
Otopina je bistra, bezbojna i praktički bez vidljivih čestica.
pH 3,0 – 4,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Apogo je indiciran u odraslih.

Liječenje motoričkih fluktuacija („on-off“ fenomen) u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji nisu pod odgovarajućom kontrolom antiparkinsonicima za oralnu primjenu.

4.2 Doziranje i način primjene

Izbor bolesnika pogodnih za Apogo:

Bolesnici koji su pokazali dobar odgovor tijekom 'on' faze u početnoj fazi liječenja apomorfinom, ali kod kojih ukupna kontrola bolesti ostaje nezadovoljavajuća uz primjenu povremenih injekcija, ili kojima su potrebne brojne i učestale injekcije, mogu se prebaciti na kontinuiranu potkožnu infuziju putem minipumpe. Bolesnici koji imaju česte 'off' faze koje se ne mogu kontrolirati oralnim ili transdermalnim lijekovima također mogu započeti terapiju kontinuiranom potkožnom infuzijom putem minipumpe bez prethodne primjene povremenih injekcija.

Bolesnici koji su odabrani za liječenje s Apogo moraju biti u mogućnosti dati si infuziju ili imati odgovornog skrbnika koji im može dati infuziju kada je potrebno.

Bolesnici koji uzimaju apomorfin u pravilu moraju započeti liječenje domperidonom najmanje dva dana prije početka terapije. Doza domperidona mora se titrirati na najnižu učinkovitu dozu a primjenu treba prekinuti čim je moguće. Prije odluke o početku liječenja domperidonom i apomorfinom, kod svakog bolesnika treba pažljivo procijeniti rizične čimbenike za produljenje QT intervala kako bi bilo sigurno da korist od liječenja nadmašuje rizik (vidjeti dio 4.4).

Liječenje apomorfinom mora se započeti u kontroliranim kliničkim uvjetima. Tijekom faze titracije apomorfina bolesnik se mora nalaziti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Parkinsonove

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

bolesti (npr. neurologa). Prije početka liječenja s lijekom Apogo, potrebno je optimizirati liječenje bolesnika levodopom, s ili bez agonista dopamina.

Doziranje

Određivanje osnovne doze

Osnovnu dozu za kontinuiranu infuziju potrebno je odrediti kako slijedi: Kontinuirana infuzija započinje brzinom od 1 mg apomorfina (0,2 ml) na sat, a zatim se povećava prema individualnom odgovoru svaki dan. Povećanja brzine infuzije ne smiju prelaziti 0,5 mg – 1,0 mg/h dnevno. Kada se postigne odgovarajuća kontrola motoričkih simptoma, brzina infuzije može ostati stabilna i obično se kreće između 2 mg/h i 8 mg/h (0,4 ml i 1,6 ml). Infuzije se trebaju provoditi samo tijekom budnih sati. Infuzije od 24 sata se ne preporučuju, osim ako bolesnik ima ozbiljne noćne probleme (prema uputi liječnika). Napomena je da preporučena ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 100 mg.

Bolesnici mogu koristiti uložak do 48 sati pod uvjetom da se svakih 24 sata koristi nova infuzijska linija i drugo mjesto za infuziju.

Bolesnici mogu nadopuniti kontinuiranu infuziju povremenim bolusnim dozama, prema potrebi i uputama liječnika (ali ne prelazeći maksimalnu dnevnu dozu od 100 mg).

Čini se da se tolerancija na terapiju ne razvija sve dok postoji noćni period bez liječenja od najmanje 4 sata. U svakom slučaju, mjesto infuzije treba mijenjati svakih 24 sata.

Utvrđivanje načina liječenja

Moguće je uvesti izmjene doze u skladu s odgovorom bolesnika.
Optimalno doziranje apomorfina razlikuje se između osoba, ali kad se doza jednom utvrdi, ona ostaje relativno konstantna za svakog bolesnika.

Mjere opreza pri nastavku liječenja

U kliničkim ispitivanjima obično je bilo moguće umanjiti dozu levodope i drugih antiparkinsonika; ovaj učinak značajno varira između bolesnika pa je potreban pažljiv nadzor iskusnog liječnika.

Kada se utvrdi način liječenja, liječenje domperidonom može se postupno smanjiti u nekih bolesnika, i kad god je moguće, potpuno ukinuti.

Pedijatrijska populacija

Apogo je kontraindiciran u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe
Starije osobe čine značajan dio populacije bolesnika s Parkinsonovom bolešću i čine velik udio među osobama uključenima u klinička ispitivanja apomorfina. Pristup starijim bolesnicima koji se liječe apomorfinom nije se razlikovao od pristupa mlađim bolesnicima. Ipak, preporučuje se dodatni oprez tijekom započinjanja liječenja u starijih bolesnika zbog rizika od posturalne hipotenzije.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može se primjenjivati način doziranja preporučen za odrasle osobe i starije osobe (vidjeti dio 4.4).

Način primjene
Apogo je namijenjen za supkutanu primjenu.
Apogo je prethodno razrijeđena otopina namijenjena za primjenu bez razrjeđivanja putem kontinuirane supkutane infuzije minipumpom. Apogo je namijenjen za primjenu s pumpom (Crono APO-go III infuzijska pumpa ili Crono PAR4 20 infuzijska pumpa) i CronoBell navlakom. To su medicinski

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

proizvodi s CE oznakom.
Sažetak uputa za postavljanje infuzije nalazi se u dijelu 6.6.

Apomorfin se ne smije primjenjivati intravenskim putem.
Ne koristiti ako je otopina poprimila zelenu boju. Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Smije se koristiti samo bistra, bezbojna i otopina bez čestica.

4.3 Kontraindikacije

U bolesnika s respiratornom depresijom, demencijom, psihotičnim bolestima ili jetrenom insuficijencijom.

Liječenje apomorfinom ne smije se primjenjivati u bolesnika s "on" odgovorom na levodopu koji je ugrožen teškom diskinezijom ili distonijom.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Kontraindicirana je istodobna primjena apomorfina s lijekovima iz skupine antagonista $5HT_3$ receptora (uključujući na primjer, ondanzetron, granizetron, dolazetron, palonozetron and alozetron), vidjeti dio 4.5.

Apogo je kontraindiciran u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Apomorfin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s bubrežnim, plućnim ili kardiovaskularnim bolestima i osoba sklonim mučnini i povraćanju.

Preporučuje se poseban oprez tijekom započinjanja liječenja u starijih i/ili oslabljenih bolesnika.

S obzirom da apomorfin može uzrokovati hipotenziju, čak i kada se primjenjuje nakon prethodnog liječenja domperidonom, mora se obratiti posebna pažnja u bolesnika koji od ranije boluju od srčanih bolesti ili u bolesnika koji uzimaju vazoaktivne lijekove poput antihipertenziva te osobito u bolesnika s od ranije prisutnom posturalnom hipotenzijom.

S obzirom da apomorfin može imati potencijal za produljenje QT intervala, osobito u visokoj dozi, mora se obratiti posebna pažnja u liječenju bolesnika s rizikom aritmije oblika torsades de pointes.

Kada se lijek koristi istodobno s domperidonom, moraju se pažljivo procijeniti čimbenici rizika u svakog bolesnika. Ovo se mora učiniti prije početka liječenja, kao i tijekom liječenja. Važni čimbenici rizika uključuju teške postojeće bolesti srca poput kongestivnog zatajenja srca, teško oštećenje funkcije jetre ili značajan poremećaj elektrolita. Moraju se uzeti u obzir i lijekovi koji mogu djelovati na razine elektrolita, metabolizama CYP3A4 ili QT interval. Preporučuje se nadziranje učinka na QTc interval. EKG se mora učiniti u sljedećim situacijama:
- prije liječenja domperidonom
- u fazi započinjanja liječenja
- kasnije, ako je klinički indicirano

Bolesnika se mora upozoriti da prijavi moguće srčane simptome kao što su palpitacije, sinkopu ili stanja slična sinkopi. Također moraju prijaviti kliničke promjene koje mogu voditi do hipokalijemije, kao što su gastroenteritis ili početak terapije diureticima.

Tijekom svake posjete liječniku, potrebno je ponovno procijeniti čimbenike rizika.

Apomorfin je povezan s lokalnim supkutanim učincima. Ovo se ponekad može umanjiti izmjenom ili masažom mjesta primjene injekcija te održavanjem dobre higijene kože.

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

Hemolitička anemija i trombocitopenija opisani su u bolesnika koji su se liječili apomorfinom. U pravilnim razmacima moraju se provoditi hematološki testovi, kako je preporučeno kod primjene levodope.

Preporučuje se oprez kada se apomorfin primjenjuje s drugim lijekovima, osobito onima s uskim terapijskim rasponom (vidjeti dio 4.5).

U mnogih bolesnika s uznapredovanom Parkinsonovom bolešću postoje usporedni neuropsihijatrijski problemi. Postoje dokazi da kod nekih bolesnika može doći do egzacerbacije neuropsihijatrijskih poremećaja uporabom apomorfina. Posebna pažnja mora se obratiti kada se apomorfin koristi u takvih bolesnika.

Apomorfin je povezivan sa somnolencijom i epizodama naglog padanja u san, osobito u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Bolesnike se o ovome mora obavijestiti te ih savjetovati da posebno paze prilikom vožnje ili upravljanja strojevima tijekom liječenja apomorfinom. Bolesnici kod kojih je došlo do somnolencije i/ili epizode naglog padanja u san ne smiju voziti ili upravljati strojevima. Također, moguće je razmotriti smanjenje doze.

Poremećaji kontrole impulsa

Potrebno je redovito pratiti razvoj poremećaja kontrole impulsa kod bolesnika. Bolesnici i njegovatelji moraju biti svjesni kako se bihevioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa uključujući patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupnju, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu pojaviti u bolesnika koji su liječeni agonistima dopamina uključujući i apomorfin. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze/postupno ukidanje lijeka ako dođe do razvoja takvih simptoma.

Sindrom poremećene regulacije dopamina (engl. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) je poremećaj koji izaziva ovisnost i dovodi do prekomjerne primjene lijeka uočen u nekih bolesnika liječenih apomorfinom. Prije početka liječenja bolesnike i njegovatelje potrebno je upozoriti na mogući rizik od razvoja DDS-a.

Apogo sadrži natrijev metabisulfit koji rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ulošku od 20 ml, tj. u osnovi je “bez natrija”.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Gotovo je sigurno da će bolesnici odabrani za liječenje apomorfinom uzimati istodobno druge lijekove za Parkinsonovu bolest. U početnim fazama liječenja apomorfinom, bolesnik mora biti pod nadzorom na neobične nuspojave ili znakove pojačanja učinka.

Neuroleptički lijekovi mogu imati antagonistički učinak ako se koriste s apomorfinom. Postoji mogućnost interakcije između klozapina i apomorfina, iako se klozapin može također koristiti kako bi se smanjili simptomi neropsihijatrijskih komplikacija.

Ako je potrebno primijeniti neuroleptičke lijekove u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji se liječe dopaminskim agonistima, može se razmotriti postupno smanjenje doze apomorfina kada se primjenjuje putem minipumpe (rijetko su zabilježeni simptomi koji upućuju na neuroleptički maligni sindrom nakon naglog prekida dopaminergičke terapije).

Na temelju izvješća o teškoj hipotenziji i gubitku svijesti kada je apomorfin primijenjen zajedno s ondansetronom, istodobna primjena apomorfina s lijekovima iz skupine antagonista $5HT_3$ receptora kontraindicirana je (uključujući, primjerice, ondanzetron, granizetron, dolazetron, palonozetron i alozetron) (vidjeti dio 4.3).

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

Antiemetici s antidopaminergičkim djelovanjem (npr. haloperidol, klorpromazin, prometazin, proklorperazin, metoklopramid, levopromazin i droperidol) mogu pogoršati simptome u bolesnika s Parkinsonovom bolešću te ih treba izbjegavati. Osim toga, primjena ovih antiemetika može povećati rizik od produljenja QT intervala, hipotenzije i aritmija tipa torsade de pointes.

Potreban je oprez pri kombiniranju apomorfina s drugim lijekovima, osobito onima s uskim terapijskim rasponom.

Antihipertenzivni i kardiološki aktivni lijekovi
Čak i kada se primjenjuje zajedno s domperidonom, apomorfin može pojačati antihipertenzivni učinak ovih lijekova (vidjeti dio 4.4).
Preporučuje se izbjegavati primjenu apomorfina s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoji iskustvo s uporabom apomorfina u trudnica.

Ispitivanja razmnožavanja u životinja ne upućuju na teratogene učinke, ali primjena u štakora u dozama koje su toksične za majku može dovesti do zastoja disanja u mladunčeta. Vidjeti dio 5.3.

Apogo se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako je izričito neophodno, a ako se primjenjuje, zbog rizika od depresije disanja u novorođenčadi potrebno je pažljivo praćenje neposredno nakon poroda.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se apomorfin u majčino mlijeko. Odluka da li prekinuti/nastaviti dojenje ili prekinuti/nastaviti liječenje s Apogo mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete kao i korist primjene Apogo za ženu.

Plodnost
Nema podataka o učinku lijeka Apogo na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Apomorfin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnici koji se liječe apomorfinom i imaju simptome somnolencije i/ili naglog zapadanja u san moraju biti upućeni da ne upravljaju vozilima ili se upuštaju u aktivnosti (poput rada na strojevima) gdje narušena budnost može njih ili druge dovesti u rizik od teške ozljede ili smrti, sve do prestanka ovih rekurentnih epizoda i somnolencije (vidjeti i dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Vrlo često	(≥ 1/10)
Često	(≥ 1/100 i < 1/10)
Manje često	(≥ 1/1000 i < 1/100)
Rijetko	(≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Vrlo rijetko	(< 1/10 000)
Nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Hemolitička anemija,	Eozinofilija		

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

			trombocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju i bronhospazam)		
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije	Neuropsihijatrijski poremećaji (uključujući prolaznu blagu konfuziju i vizualne halucinacije)				Poremećaji kontrole impulsa[2], agresija, agitacija
Poremećaji Živčanog sustava		Prolazna sedacija[3], somnolencija, omaglica/ ošamućenost	Diskinezija[4], epizode naglog padanja u san [5]			Sinkopa, glavobolja
Krvožilni poremećaj			Posturalna hipotenzija [6]			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Zijevanje	Teškoće disanja			
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina[7], povraćanje[7]				
Poremećaji kože i supkutanog tkiva			Lokalni i generaliziran i osipi			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu uboda[8]		Nekroza i ulceracija na mjestu injekcije			Periferni edem
Pretrage			Pozitivni Coombsov test			

[1] zbog prisutnosti natrijevog metabisulfita
[2] uključuje: patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje) vidjeti dio 4.4
[3] može se pojaviti na početku liječenja; obično prestane unutar prvih nekoliko tjedana
[4] tijekom 'on' faza, koje u nekim slučajevima mogu biti teške, dok u nekolicine bolesnika mogu dovesti do prekida liječenja
[5] vidjeti dio 4.4
[6] posturalna hipotenzija obično je prolazna (vidjeti dio 4.4)
[7] osobito pri prvom započinjanju liječenja apomorfinom, obično kao posljedica izostavljanja domperidona (vidjeti dio 4.2)
[8] može uključivati supkutane čvoriće, induraciju, eritem, osjetljivost, panikulitis, i lokalne reakcije kao što su iritacija, svrbež, masnice, bol

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Malo je kliničkog iskustva s predoziranjem apomorfinom kada se primjenjuje ovim putem. Simptomi predoziranja mogu se liječiti empirijski kako je navedeno dolje:

- teško povraćanje može se liječiti domperidonom

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

- respiratorna depresija može se liječiti naloksonom
- hipotenzija: moraju se poduzeti odgovarajuće mjere, npr. podizanje donjeg dijela kreveta
- bradikardija se može liječiti atropinom

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, agonisti dopamina
ATK oznaka: N04B C07

Apomorfin je izravni stimulator dopaminskih receptora, a iako posjeduje agonističko djelovanje i na D1 i na D2 receptore, ne dijeli transportne ili metaboličke puteve s levodopom.

Iako u zdravih eksperimentalnih životinja primjena apomorfina suprimira ritam izbijanja nigostrijatalnih stanica te je pronađeno da u niskoj dozi dovodi do redukcije lokomotorne aktivnosti (za što se smatra da predstavlja presinaptičku inhibiciju endogenog otpuštanja dopamina), njegova djelovanja na motoričke simptome Parkinsonove bolesti su vjerojatno posljedica djelovanja na postsinaptičke receptore. Ovaj bifazični učinak također je opažen i u ljudi.

Djelotvornost i sigurnost primjene kontinuirane potkožne infuzije apomorfina ispitivana je u randomiziranom, placebom kontroliranom, 12-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s Parkinsonovom bolešću čiji motorički simptomi nisu bili zadovoljavajuće kontrolirani peroralnom/transdermalnom terapijom. Bolesnici koji su ušli u dvostruko slijepu fazu (engl. DBP; *Double Blind Phase*) ispitivanja bili su pozvani ponovno dati pristanak za sudjelovanje u otvorenoj fazi ispitivanja (engl. OLP; *Open Label Phase*) u trajanju do dodatna 52 tjedna. Ukupno 107 bolesnika bilo je randomizirano na početku DBP-a, a 84 bolesnika nastavilo je u OLP-u.

U obje faze bolesnici su započeli infuziju s 1 mg/h, uz povećanja brzine od 0,5 do 1,0 mg/h dnevno, do maksimalno 8 mg/h ili do postizanja kontrole motoričkih simptoma, ovisno o tome što je nastupilo prije. Ostali antiparkinsonici mogli su se postupno ukinuti tijekom prva 4 tjedna liječenja. U DBP-u je svaki bolesnik primio početnu dozu apomorfina ili placeba kao potkožnu infuziju od 1 mg/h tijekom prvog dana titracije (Posjet 3, dan 1.). Brzina infuzije povećavala se svakog dana za 0,5–1,0 mg/h tijekom Posjeta 3 (5–10 dana u bolnici ili ambulantno) te do Posjeta 6 (4. tjedan) dvostruko slijepog liječenja, do očekivane brzine infuzije u stanju dinamičke ravnoteže od 3–8 mg/h tijekom 14–18 sati dnevno, ovisno o individualnoj podnošljivosti i djelotvornosti.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (engl. LS mean; *Least Squares mean*) u broju sati „off“ dnevno, zabilježenih u dnevnicima bolesnika, pri usporedbi Dana 0 i 12. tjedna u modificiranoj populaciji s namjerom liječenja ((engl. mITT;*modified Intent to Treat*, mITT) n = 105; 53 apomorfin i 52 placebo), korištenjem modela mješovitih učinaka za ponovljena mjerenja (engl. MMRM; *Mixed Models for Repeated Measurements*, MMRM). Analiza „off“ vremena pokazala je statistički značajno smanjenje „off“ vremena u bolesnika liječenih apomorfinom u usporedbi s placebom (p = 0,0047) (Tablica 1).

Ovi su podaci bili podržani podacima iz sekundarnih mjera ishoda u DBP-u i u mITT populaciji od promjene dnevnog „on“ vremena bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće te ljestvice bolesnikovog općeg dojma o promjeni (engl. PGI-C; *Patient's Global Impression of Change*), u skladu s hijerarhijskom procedurom testiranja. Ljestvica PGI-C kreće se od 1 (značajno poboljšanje) do 7 (značajno pogoršanje). Promjena srednje vrijednosti najmanjih kvadrata dnevnog „on“ vremena bez neugodne diskinezije pokazala je statistički značajno povećanje u bolesnika liječenih apomorfinom u usporedbi s placebom (p = 0,0022) (Tablica 1), a PGI-C rezultat u 12. tjednu bio je statistički značajno veći za apomorfin u odnosu na placebo (p < 0,0001) (Tablica 2).

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

Tablica 1: Sažetak rezultata djelotvornosti iz DBP ispitivanja koje uspoređuje kontinuiranu potkožnu infuziju apomorfina u odnosu na placebo

Liječena skupina	n	Srednja vrijednost u početnoj točki ispitivanja (SD) sati	Srednja vrijednost u krajnjoj točki ispitivanja (SD) sati	LS srednja vrijednost (SE) promjene sati	LS srednja vrijednost (SE) razlike sati	p vrijednost
Primarna mjera ishoda: Promjena dnevnog „off“ vremena tijekom 24 sata						
Apomorfin	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)		
Sekundarna mjera ishoda: Promjena dnevnog „on“ vremena bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće tijekom 24 sata						
Apomorfin	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)		

Tablica 2: Broj bolesnika po PGI-C ljestvici (DBP)

Status u 12. tjednu u usporedbi s početnim stanjem	Apomorfin (n=43)	Placebo (n=34)
Značajno poboljšan	3 (7,0%)	0
Vrlo poboljšan	12 (27,9%)	2 (5,9%)
Blago poboljšan	19 (44,2%)	6 (17,6%)
Bez promjene	3 (7,0%)	12 (35,3%)
Blago pogoršan	2 (4,7%)	10 (29,4%)
Vrlo pogoršan	4 (9,3%)	3 (9,7%)
Značajno pogoršan	0	0
p vrijednost (Wilcoxon Rank Sum Test)	<0,0001	

U otvorenu fazu ispitivanja (engl. OLP; *Open Label Phase*) ušlo je 84 bolesnika, 40 iz skupine koja je primala apomorfin i 44 iz skupine koja je primala placebo, a svi su započeli primati apomorfin dan nakon posjeta u 12. tjednu DBP-a, ponovno titrirani od 1 mg/h do maksimalno 8 mg/h ili do postizanja kontrole motoričkih simptoma, ovisno o tome što je nastupilo prije. Rezultati su sažeti u Tablici 3 i pokazuju da su bolesnici koji su tijekom DBP-a primali apomorfin nastavili imati terapijski odgovor do 52. tjedna u OLP-u, a bolesnici koji su tijekom DBP-a primali placebo (engl. *apomorphine naive*) također su imali odgovor na apomorfin te ga zadržali do 52. tjedna. OLP nije bio dizajniran za provođenje statističke analize ovih rezultata.

Tablica 3: Sažetak rezultata djelotvornosti u otvorenoj fazi ispitivanja

Liječena skupina	n	Srednja vrijednost u početnoj točki ispitivanja OLP-a (SD) sati	Srednja vrijednost u 52. tjednu OLP-a (SD) sati	Srednja vrijednost (SD) promjene sati
Promjena dnevnog „off“ vremena tijekom 24 sata u 52. tjednu OLP-a u usporedbi s početnom vrijednosti u OLP-u				
Apomorfin	40	4,1 (3.6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
Apomorfin naive	44	6,2 (2.9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Promjena dnevnog „on“ vremena bez diskinezije koja uzrokuje poteškoće u 52. tjednu OLP-a u usporedbi s početnom vrijednosti u OLP-u				
Apomorfin	40	11,3 (3,8)	12,0 (3,3)	0,7 (3,2)
Apomorfin naive	44	9,3 (3,7)	12,2 (3,1)	3,0 (3,1)

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Apogo 5 mg/ml otopina za infuziju u ulošku u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolešću

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

(vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Apomorfin se brzo i u cijelosti apsorbira iz supkutanog tkiva, što korelira s brzim nastupom kliničkih učinaka (4-12 minuta), dok je kratko trajanje kliničkog djelovanja djelatne tvari (oko 1 sat) objašnjeno njenim brzim uklanjanjem.

Distribucija
Nakon supkutane injekcije, daljnja sudbina apomorfina može se opisati modelom s dva odjeljka, s poluvremenom raspodjele od 5 (±1,1) minuta.

Metabolizam
Metabolizam apomorfina je opsežan i složen te uključuje enzimske i neenzimske puteve razgradnje. Hepatični metabolizam glukuronidacijom i sulfonacijom obuhvaća najmanje deset posto ukupnog metabolizma. Ekstrahepatični metabolizam uključuje intravaskularnu oksidaciju, metilaciju i enteričku sulfataciju.

Eliminacija
Nakon supkutane injekcije, daljnja sudbina apomorfina može se opisati modelom s dva odjeljka, s poluvremenom raspodjele od 5 (±1,1) minuta i poluvremenom eliminacije od 33 (±3,9) minuta.

Linearnost/ nelinearnost
Apomorfin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi
Klinički odgovor dobro korelira s razinama apomorfina u cerebrospinalnoj tekućini; distribucija djelatne tvari najbolje se može objasniti modelom s dva odjeljka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja supkutane toksičnosti ponovljenih doza nisu otkrila posebnu opasnost za ljude, uz izuzetak informacija opisanih u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

Ispitivanja *in vitro* genotoksičnosti pokazala su mutagene i klastogene učinke, najvjerojatnije zbog spojeva koji nastaju oksidacijom apomorfina. Ipak, u *in vivo* ispitivanjima, apomorfin nije bio genotoksičan.

Učinak apomorfina na razmnožavanje ispitivan je u štakora. Apomorfin u ovoj vrsti nije bio teratogen, ali se pokazalo da doze lijeka toksične za majku mogu dovesti do izostanka majčine brige i zatajenje disanja u mladunčeta.

Ispitivanja karcinogenosti provedena su na miševima (kratkotrajna) i štakorima (doživotna). Oba ispitivanja pokazala su upalne promjene na koži na mjestima ponovljenih injekcija, pri čemu je učestalost adenoma kože bila povećana pri najvišoj primijenjenoj dozi. Uočena je i veća učestalost tumora Leydigovih stanica testisa u štakora, iako se smatra da mehanizam njihova nastanka nije relevantan za ljude.

Procjena rizika za okoliš (ERA
Apomorfin je dobro poznata djelatna tvar. Malo je vjerojatno da apomorfin predstavlja rizik za okoliš kada se primjenjuje u skladu s propisanom primjenom u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

natrijev metabisulfit (E223)
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine
Nakon otvaranja, Apogo je potrebno odmah upotrijebiti.
Nakon 48 sati neiskorištenu otopinu je potrebno baciti i upotrijebiti novi uložak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20 ml uložak od prozirnog silikoniziranog stakla tip I s gumenim zatvaračem od klorobutila i aluminijskim zaštitnim zatvaračem (s ljubičastom „flip-off" kapicom) i silikoniziranim klorobutilnim gumenim klipom.

Jedno pakiranje sadrži 5 uložaka s 20 ml otopine, smještenih u kartonskom nosaču unutar vanjske kartonske kutije.

CronoBell navlaka isporučuje se zasebno, u blister pakiranju koje sadrži 5 komada Cronobell navlaka.

Dostupna su višestruka pakiranja od 25 i 50 uložaka:
- Višestruko pakiranje od 25 uložaka sastoji se od 5 pakiranja, od kojih svako sadrži 5 uložaka.
- Višestruko pakiranje od 50 uložaka sastoji se od 10 pakiranja, od kojih svako sadrži 5 uložaka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti nakon 48 sati.

Ne koristiti ako je otopina promijenila boju u zelenu. Prije uporabe otopinu je potrebno vizualno provjeriti. Smiju se koristiti samo bistre, bezbojne otopine bez čestica.

Nakon uporabe infuzijska linija, CronoBell navlaka i uložak moraju se zbrinuti u spremnik za oštri otpad.

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

Kako pripremiti infuziju s Apogo uloščima:

Operite i osušite ruke prije rukovanja bilo kakvom infuzijskom opremom.

Prije početka pripremite spremnik za odlaganje oštrih predmeta i sljedeće predmete:

- 1 x infuzijska linija
- 1 x CronoBell navlaka
- 1 x uložak
- 1 x pumpa (Crono APO-go III infuzijska pumpa ili Crono PAR4 20 infuzijska pumpa) s prstenastim nastavkom
- nosač

Također se može isporučiti kutija sterilnih Luer zatvarača za jednokratnu uporabu.



Infuzijska linija



CronoBell navlaka



Uložak



Luer zatvarač



Crono APO-go III infuzijska pumpa s prstenastim nastavkom

ili

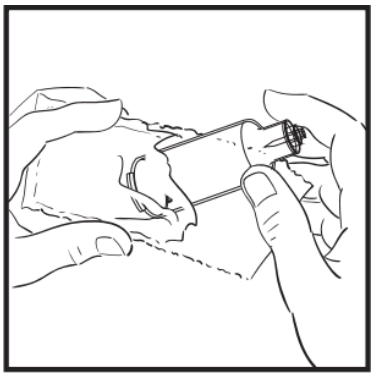
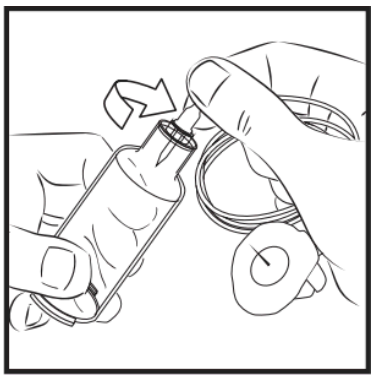
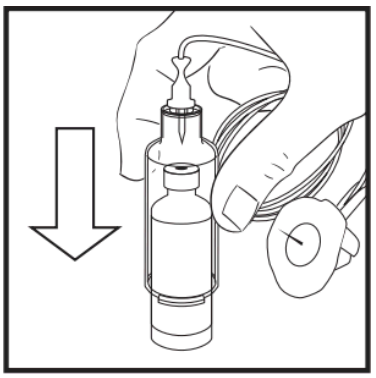
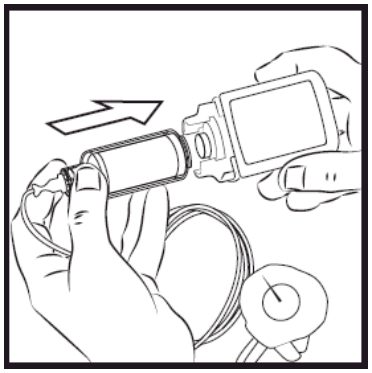
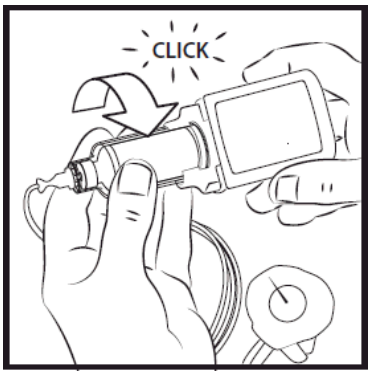
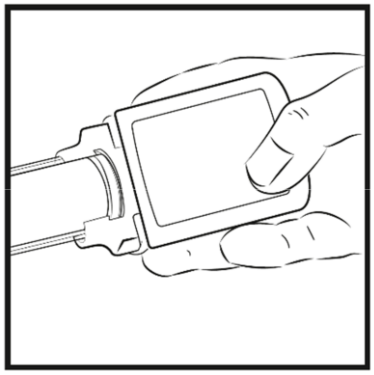


Crono PAR4 20 infuzijska pumpa s prstenastim nastavkom

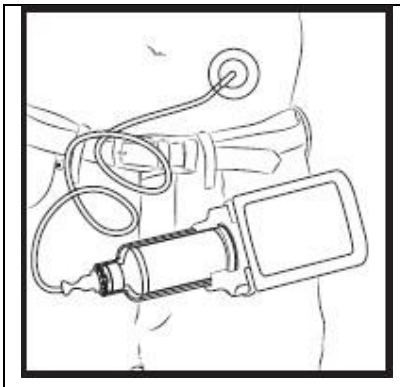
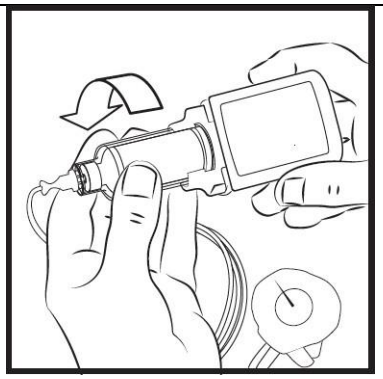
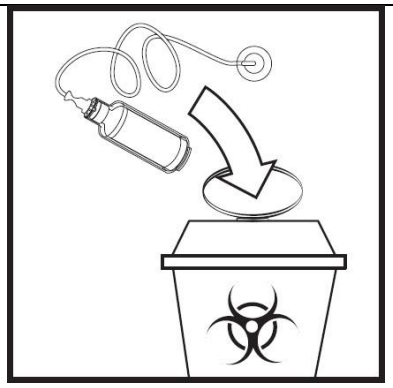
Potrebno je napomenuti da postoje tri različita scenarija za uporabu i zamjenu uloška, a prikazani su u koracima u nastavku.

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

Upute za uporabu uloška za jednodnevnu primjenu
Slijedite korake u nastavku ako uložak koristite jedan dan, bez zamjene uloška tijekom dana

		
1. Operite i osušite ruke.	2. Uklonite plastični zatvarač s uloška i bacite ga.	3. Izvadite CronoBell navlaku iz sterilnog pakiranja.
		
4. Spojite infuzijsku liniju na gornji dio CronoBell navlake i okrenite u smjeru kazaljke na satu dok se ne učvrsti.	5. Stavite uložak na ravnu površinu i snažno potisnite CronoBell navlaku dolje na uložak sve dok se gumeni zatvarač na vrhu uloška ne probije.	6. CronoBell navlaka (s uloškom i infuzijskom linijom) sada je spremna za spajanje na pumpu.
		
7. Gurnite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) u prstenasti nastavak na pumpi, tako da se vanjski rub CronoBell navlake poravna s otvorom na prstenastom nastavku pumpe.	8. Nakon umetanja, okrenite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) u smjeru kazaljke na satu dok ne čujete zvuk koji označava da je pravilno postavljen.	9. Ako vas je tako uputio zdravstveni radnik, infuzijska linija može se pripremiti (napuniti). Umetnite infuzijsku liniju prema uputama zdravstvenog radnika. Pogledajte vodič Apogo za njegu kože.

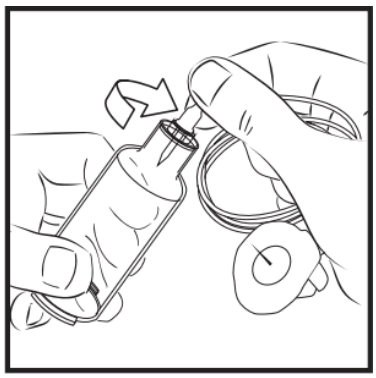
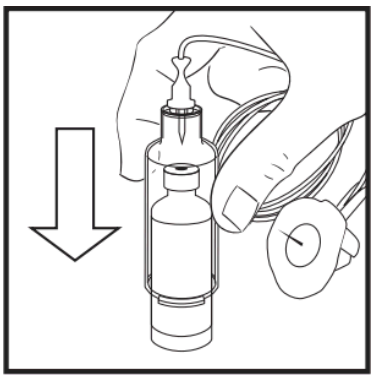
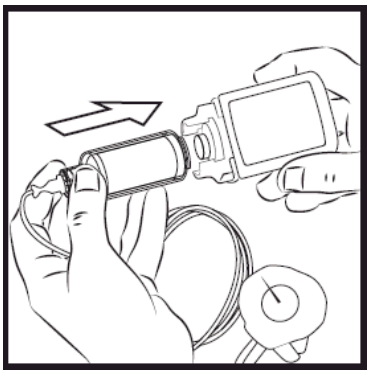
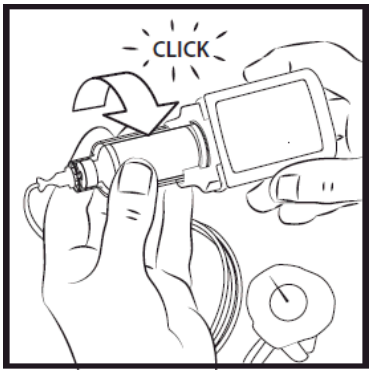
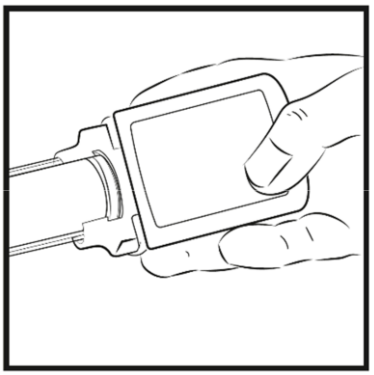
HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

		
10. Kada se igla infuzijske linije umetne u tijelo, pumpa se može uključiti i infuzija započeti. Na kraju infuzije zaustavite pumpu i odvojite infuzijsku liniju od tijela/bolesnika. Infuzija se općenito zaustavlja prije spavanja.	11. Provjerite je li potisnik pumpe u potpunosti uvučen, nakon što je to učinjeno, CronoBell navlaka (s uloškom unutra) i infuzijska linija mogu se okrenuti i odvojiti.	12. Odložite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) i infuzijsku liniju u spremnik za oštri otpad.

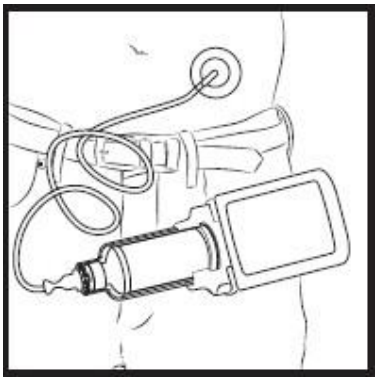
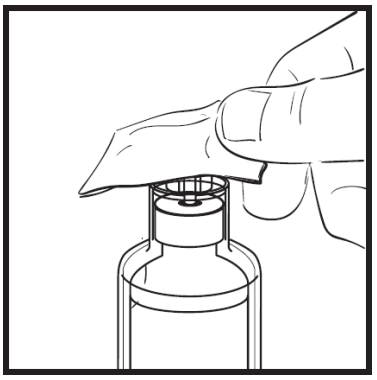
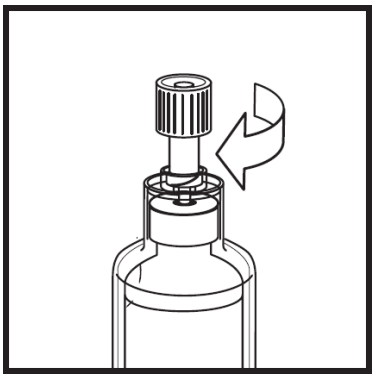
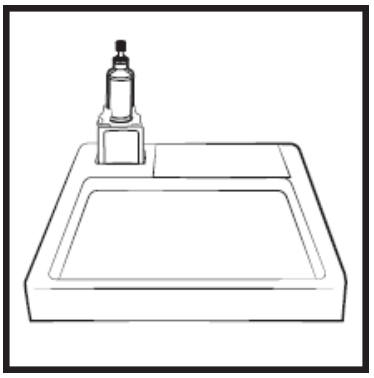
HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

Upute za uporabu istog uloška tijekom 2 dana

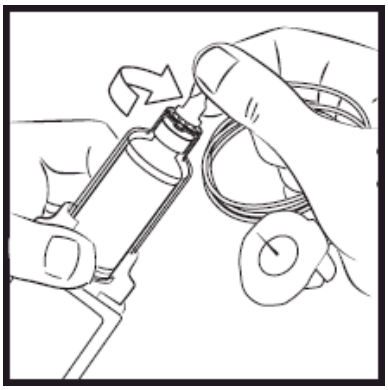
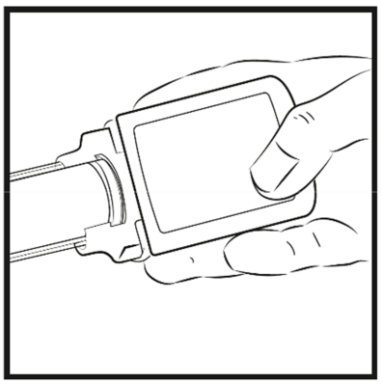
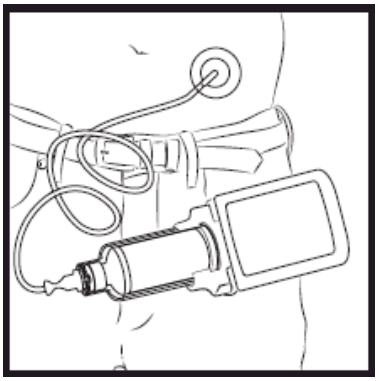
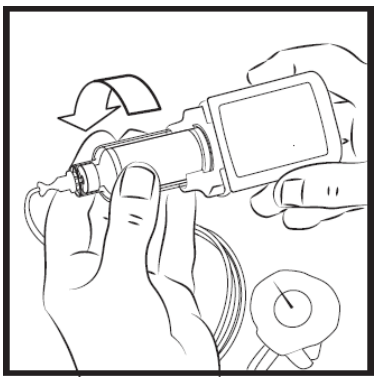
Slijedite korake u nastavku ako koristite uložak do najviše 48 sati:

		
1. Operite i osušite ruke.	2. Uklonite plastični zatvarač s uloška i odložite ga.	3. Izvadite CronoBell navlaku iz sterilnog pakiranja.
		
4. Spojite infuzijsku liniju na gornji dio CronoBell navlake i okrenite u smjeru kazaljke na satu dok se ne učvrsti.	5. Stavite uložak na ravnu površinu i snažno potisnite CronoBell navlaku prema dolje na uložak sve dok se gumeni zatvarač na vrhu uloška ne probije.	6. CronoBell navlaka (s uloškom i infuzijskom linijom) sada je spremna za spajanje na pumpu.
		
7. Gurnite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) u prstenasti nastavak na pumpi, tako da se vanjski rub CronoBell navlake poravna s otvorom na prstenastom nastavku pumpe.	8. Nakon umetanja, okrenite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) u smjeru kazaljke na satu dok ne čujete zvuk koji označava da je pravilno postavljen.	9. Ako vas je tako uputio zdravstveni djelatnik, infuzijska linija može se pripremiti (napuniti). Umetnite infuzijsku liniju prema uputama zdravstvenog radnika. Pogledajte vodič Apogo za njegu kože.

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

	**Kako odložiti pumpu s uloškom i CronoBell navlakom preko noći (koraci 11–13)**	
10. Kada se igla infuzijske linije umetne u tijelo, pumpa se može uključiti i infuzija započeti. Na kraju infuzije zaustavite pumpu. Infuzija se općenito zaustavlja prije spavanja.		11. Operite i osušite ruke kao u koraku 1 te odvojite infuzijsku liniju od tijela/bolesnika. Postavite pumpu uspravno na nosač, s uloškom/navlakom i dalje spojenima. Odvojite infuzijsku liniju od pumpe i bacite je u spremnik za oštri otpad. Obrišite eventualno prolijevanje alkoholnom maramicom.
		**Kako započeti infuziju sljedećeg jutra (koraci 14-17)**
12. Navijte sterilni Luer zatvarač na CronoBell navlaku (ostavljajući uložak unutra).	13. Stavite nosač s infuzijskom pumpom na sigurno mjesto. Čuvati na temperaturi ispod 30°C i ne odlagati u hladnjak. Držite izvan dohvata djece.	

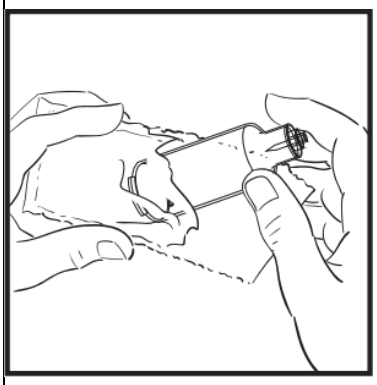
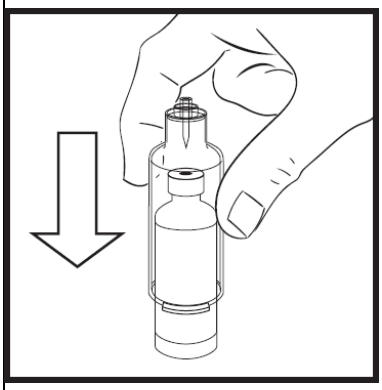
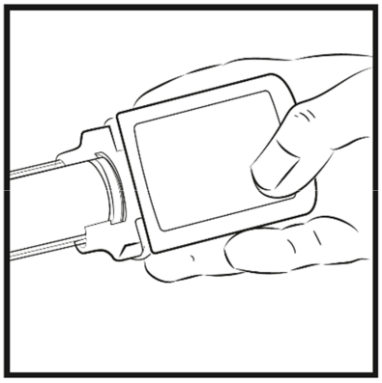
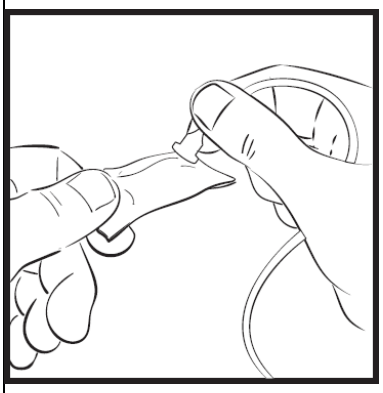
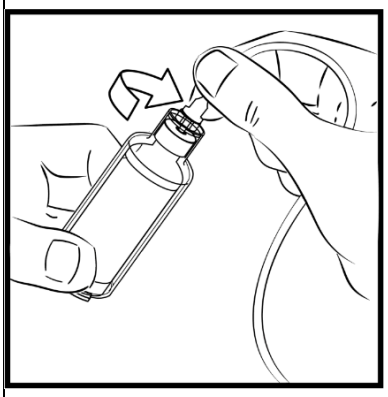
HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

		
14. Sljedećeg dana operite i osušite ruke.	15. Odvijte Luer zatvarač i bacite ga u otpad. Očistite gornji dio CronoBell navlake alkoholnom maramicom. Odmah potom uzmite novu infuzijsku liniju i spojite je na gornji dio CronoBell navlake (s uloškom još uvijek unutra), okrećući u smjeru kazaljke na satu dok se ne učvrsti.	16. Ako Vas je tako uputio zdravstveni radnik, infuzijska linija može se pripremiti (napuniti). Umetnite infuzijsku liniju prema uputama zdravstvenog radnika. Pogledajte vodič Apogo za njegu kože.
		
17. Kada se igla infuzijske linije umetne u tijelo, pumpa se može uključiti i infuzija ponovno početi. Na kraju infuzije zaustavite pumpu i odvojite infuzijsku liniju od tijela/bolesnika.	18. Provjerite je li potisnik pumpe potpuno uvučen; nakon što je to učinjeno, CronoBell navlaka (s uloškom unutra) i infuzijska linija mogu se okrenuti i odvojiti.	19. Bacite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) i infuzijsku liniju u spremnik za oštri otpad.

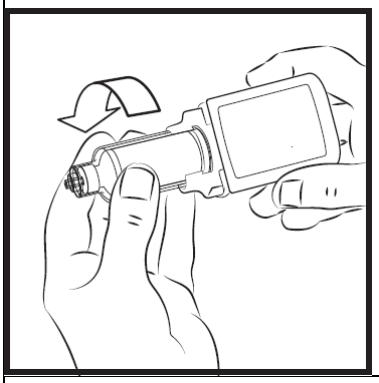
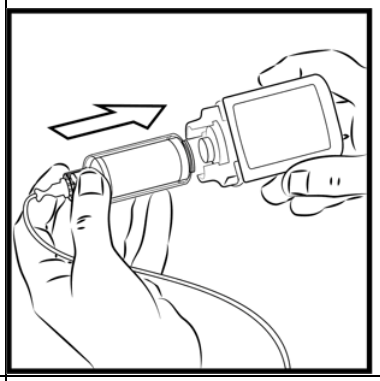
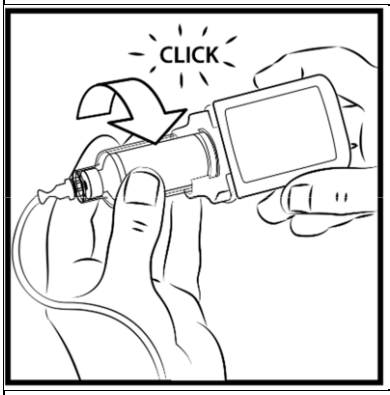
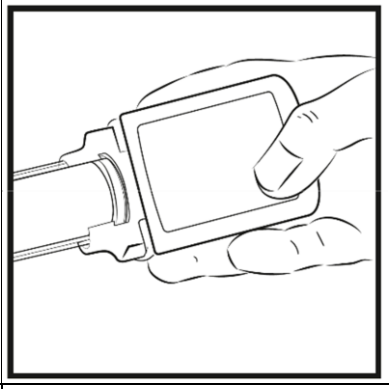
HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

Upute za promjenu uloška tijekom dana

Ako uložak koristite dulje od jednog dana, možda će biti potrebno upotrijebiti novi uložak kada se prethodni isprazni. Slijedite korake u nastavku pri zamjeni uloška tijekom dana:

		
1. Operite i osušite ruke.	2. Uklonite plastični zatvarač s uloška i bacite ga.	3. Izvadite CronoBell navlaku iz sterilnog pakiranja.
		
4. Stavite uložak na ravnu površinu i snažno potisnite CronoBell navlaku prema dolje na uložak sve dok se gumeni zatvarač na vrhu uloška ne probije.	5. CronoBell navlaka(s uloškom) sada je spremna za spajanje na pumpu Obrišite eventualno prolijevanje alkoholnom maramicom.	6. Zaustavite infuziju.
		

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

7. Odvojite infuzijsku liniju od iskorištene CronoBell navlake (s uloškom unutra), ostavljajući infuzijsku liniju u koži.	8. Obrišite kraj infuzijske linije s novom alkoholnom maramicom. Kako biste spriječili kontaminaciju, nemojte dirati kraj infuzijske linije, osim kada je brišete.	9. Spojite infuzijsku liniju na novu CronoBell navlaku (s uloškom unutra).
		
10. Provjerite je li potisnik pumpe potpuno uvučen; nakon što je to učinjeno, CronoBell navlaka (s uloškom unutra) može se okrenuti i odvojiti.	11. Odložite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) u spremnik za oštri otpad.	12. Gurnite novu CronoBell navlaku (s uloškom unutra) u prstenasti nastavak na pumpi, tako da se vanjski rub CronoBell navlake poravna s otvorom na prstenastom nastavku pumpe.
		
13. Nakon umetanja, okrenite CronoBell navlaku (s uloškom unutra) u smjeru kazaljke na satu dok ne čujete zvuk koji potvrđuje da je pravilno postavljena.	14. Možete uključiti pumpu i započeti infuziju.	

Napomena: Različite infuzijske linije zahtijevaju različite tehnike uvođenja. Odabir igle odredit će liječnik.
Priručnici za uporabu pumpe i CronoBell navlake namijenjeni su zdravstvenim radnicima; pogledajte ih za detaljne informacije o pripremi sustava s Apogo uloščima za kontinuiranu infuziju i primjenu dodatnih bolusa.
Postoje razlike između pumpe kojom se primijenjuje ovaj lijek i nekih drugih pumpi za primjenu apomorfina koje su dostupne na tržištu. Stoga ako pacijent prelazi s jednog lijeka na drugi, potrebno ponovno osposobljavanje pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Nakon uporabe, infuzijsku liniju, CronoBell navlaku i uložak mora se baciti i zbrinuti u spremnik za oštri otpad.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-336533863

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08.04.2026. /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

HALMED
08 - 04 - 2026
ODOBRENO