

1. Bezeichnung des Arzneimittels

APO-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Patrone

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph.Eur.).
Jede 20 ml Patrone enthält 100 mg Apomorphinhydrochlorid (Ph.Eur.).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Infusionslösung enthält 0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung

Klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

pH-Wert 3,0 – 4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

APO-go® wird angewendet bei Erwachsenen.

Zur Behandlung motorischer Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Morbus Parkinson, die durch oral angewendete Antiparkinson Arzneimittel nicht ausreichend behandelbar sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Auswahl von Patienten, die sich für APO-go® eignen:

Patienten, die während der Einleitungsphase der Apomorphin-Therapie eine gute „ON“-Phase gezeigt haben, deren Gesamtkontrolle bei intermittierenden Injektionen jedoch unbefriedigend bleibt oder die viele und häufige Injektionen benötigen, können auf die kontinuierliche subkutane Infusion mittels Minipumpe umgestellt werden. Bei Patienten, die häufige „OFF“-Zeiten haben, die nicht durch orale oder transdermale Arzneimittel kontrolliert werden, kann die kontinuierliche subkutane Infusion durch eine Minipumpe auch ohne vorherige Anwendung von intermittierenden Injektionen begonnen werden.

Patienten, die für die Behandlung mit APO-go® ausgewählt wurden, sollten in der Lage sein, sich selbst eine Infusion zu verabreichen oder eine verantwortliche Pflegeperson haben, die ihnen bei Bedarf eine Infusion verabreichen kann.

Die mit Apomorphin behandelten Patienten müssen normalerweise mindestens zwei Tage vor Einleitung der Therapie mit der Anwendung von Domperidon begonnen haben. Die Dosis für Domperidon soll auf die niedrigste Wirkdosis titriert und so bald wie möglich abgesetzt werden. Bevor eine Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit Domperidon und Apomorphin getroffen wird, müssen für jeden Patienten die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sorgfältig individuell bewertet werden, um sicherzustellen, dass der Nutzen das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Apomorphin-Therapie sollte im kontrollierten Umfeld einer Klinik begonnen werden. Während der Titrationsphase von Apomorphin muss der Patient von einem in der Behandlung von Morbus Parkinson erfahrenen Arzt (z. B. Neurologe) überwacht werden. Die Behandlung des Patienten mit Levodopa mit oder ohne Dopamin-Agonisten sollte vor Beginn der Behandlung mit APO-go® optimiert worden sein.

Dosierung

Bestimmung der Schwellendosis

Die Schwellendosis für die kontinuierliche Infusion sollte folgendermaßen bestimmt werden: Zu Beginn der kontinuierlichen Infusion beträgt die Infusionsrate 1 mg Apomorphin (0,2 ml) pro Stunde; anschließend erfolgt, je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten, eine tägliche Erhöhung der Dosis. Die stündliche Infusionsrate sollte nicht um mehr als 0,5 bis 1,0 mg pro Tag erhöht werden. Sobald eine ausreichende Kontrolle der motorischen Symptome vorliegt, kann die Infusionsrate stabil bleiben. Sie liegt in der Regel zwischen 2 mg pro Stunde und 8 mg pro Stunde (0,4 ml und 1,6 ml). Die Infusion sollte auf die Wachphase beschränkt sein. Eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden ist nicht ratsam, es sei denn der Patient hat ausgeprägte Komplikationen während der Nachtstunden (gemäß ärztlicher Anweisung). Bitte beachten Sie, dass die empfohlene Tagesgesamtdosis 100 mg nicht überschreiten sollte.

Patienten können eine Patrone bis zu 48 Stunden lang verwenden, solange alle 24 Stunden eine neue Infusionsleitung verwendet und eine andere Infusionsstelle gewählt wird.

Die Patienten können als Ergänzung zur kontinuierlichen Infusion nach Bedarf und nach ärztlicher Anweisung zusätzlich eine intermittierende Bolus-Gabe benötigen (jedoch darf die maximale Tagesdosis von 100 mg nicht überschritten werden).

Eine Toleranzentwicklung gegenüber der Behandlung bleibt anscheinend aus, solange während der Nachtstunden eine mindestens 4-stündige Behandlungspause eingehalten wird. In jedem Fall sollte die Infusionsstelle alle 24 Stunden gewechselt werden.

Festlegung der Behandlungsdosis

Dosierungsänderungen können je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung erfolgen.

Die optimale Dosierung von Apomorphin ist individuell unterschiedlich, aber einmal ermittelt, bleibt sie für jeden Patienten relativ konstant.

Vorsichtsmaßnahmen bei fortgesetzter Behandlung

In klinischen Studien ist es in der Regel möglich gewesen, die Dosis für Levodopa und andere Arzneimittel zur Behandlung von Parkinson etwas zu senken; diese Wirkung ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und muss von einem erfahrenen Arzt sorgfältig überwacht werden.

Sobald die Behandlung festgelegt ist, kann die Therapie mit Domperidon bei einigen Patienten schrittweise reduziert und nach Möglichkeit ganz eingestellt werden.

Kinder und Jugendliche

APO-go® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen

Ältere Menschen sind in der Gruppe der Patienten mit Morbus Parkinson häufig vertreten und stellen einen hohen Anteil der in klinischen Studien mit Apomorphin untersuchten Patienten dar. Die Behandlung älterer Menschen mit Apomorphin unterschied sich nicht von der jüngerer Patienten. Dennoch ist bei Beginn der Therapie bei älteren Menschen aufgrund des Risikos einer orthostatischen Hypotonie besondere Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann ein Dosierungsschema angewendet werden, das dem empfohlenen Dosierungsschema bei Erwachsenen und älteren Patienten ähnlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

APO-go® ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

APO-go® ist eine vorverdünnte Infusionslösung, die ohne Verdünnung für die Anwendung als kontinuierliche subkutane Infusion mittels Minipumpe bestimmt ist. APO-go® ist für die Anwendung mit einer Pumpe (der Crono APO-go III Infusionspumpe oder der Crono PAR4 20 Infusionspumpe) und dem CronoBell Sleeve (Hülle) konzipiert. Dabei handelt es sich um CE-gekennzeichnete Medizinprodukte.

Eine Zusammenfassung der Anweisungen zur Vorbereitung der Infusion finden Sie in Abschnitt 6.6.

Apomorphin darf nicht intravenös angewendet werden.

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat. Die Lösung ist vor der Anwendung auf sichtbare Veränderungen zu prüfen. Nur klare, farblose und partikel-freie Lösungen dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, psychotischen Erkrankungen oder Leberinsuffizienz.

Apomorphin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch schwerwiegende Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummetabisulfit oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit Arzneimitteln der Klasse der 5-HT₂-Antagonisten ist kontraindiziert (z. B. Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Palonosetron und Alosetron), siehe Abschnitt 4.5.

APO-go® ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Apomorphin sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit Nieren-, Lungen- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie bei Patienten, die zu Übelkeit und Erbrechen neigen, angewendet werden.

Besondere Vorsicht ist bei älteren und/oder geschwächten Patienten zu Therapiebeginn geboten.

Da Apomorphin zu Hypotonie führen kann, sogar bei einer Vorbehandlung mit Domperidon, sollte das Arzneimittel bei Patienten mit bestehenden Herzkrankheiten oder bei Patienten, die vasoaktive Arzneimittel wie beispielsweise Antihypertensiva einnehmen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden, ganz besonders bei Patienten mit vorbestehender orthostatischer Hypotonie.

Da Apomorphin, insbesondere in hohen Dosierungen, potenziell zu einer QT-Verlängerung führen kann, ist bei der Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für Torsade-de-Pointes-Arrhythmien Vorsicht geboten.

Bei Anwendung in Kombination mit Domperidon müssen die Risikofaktoren beim einzelnen Patienten sorgfältig beurteilt werden. Dies muss vor Therapiebeginn und während der Therapie geschehen. Wichtige Risikofaktoren sind schwerwiegende zugrunde liegende Herzerkrankungen wie kongestive Herzinsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörung oder erhebliche Elektrolytstörung. Außerdem sollte eine Beurteilung solcher Arzneimittel erfolgen, die einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt, den CYP3A4-Metabolismus oder das QT-Intervall haben können. Die Überwachung des Patienten in Bezug auf Auswirkungen auf das QTc-Intervall ist anzuraten. Ein EKG sollte zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

- vor der Behandlung mit Domperidon
- in der Therapieeinleitungsphase
- danach wie klinisch angezeigt.

Der Patient sollte angewiesen werden, mögliche kardiale Symptome wie Palpitationen, Synkopen oder Präsynkopen zu melden. Außerdem sollten klinische Veränderungen gemeldet werden, die eine Hypokaliämie zur Folge haben können, wie Gastroenteritis oder die Einleitung einer Diuretika-Therapie.

Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten die Risikofaktoren erneut geprüft werden.

Apomorphin wird mit lokalen subkutanen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Diese können manchmal durch Wechseln und Massage der Injektionsstellen und eine gute Hauthygiene reduziert werden.

Bei Patienten, die mit Apomorphin behandelt wurden, wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet. Hämatologische Untersuchungen, die bei Levodopa empfohlen werden, sollten regelmäßig durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, insbesondere wenn diese eine geringe therapeutische Breite haben (siehe Abschnitt 4.5).

Ein fortgeschrittener Morbus Parkinson geht bei vielen Patienten mit neuropsychiatrischen Problemen einher. Es gibt Hinweise,

dass sich bei einigen Patienten neuropsychiatrische Störungen durch Apomorphin verstärken können. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Apomorphin bei solchen Patienten angewendet wird.

Apomorphin wurde mit Somnolenz und plötzlichen Schlafepisoden in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Die Patienten müssen darüber informiert werden und angewiesen werden, während der Apomorphin-Behandlung beim Führen eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten mit Somnolenz und/oder plötzlichen Schlafepisoden in der Vorgeschichte dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Senkung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten, einschließlich Apomorphin, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Das Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Apomorphin behandelten Patienten zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten und Pflegepersonen vor dem möglichen Risiko des Auftretens eines DDS gewarnt werden.

Sonstige Bestandteile

APO-go® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 20 ml Patrone, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Patienten, die für die Behandlung mit Apomorphin ausgewählt werden, nehmen fast immer begleitende Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Parkinson ein. Zu Beginn der Behandlung mit Apomorphin muss der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Wirkungsverstärkung überwacht werden.

Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin angewendet werden. Eine mögliche Wechselwirkung besteht zwischen Clozapin und Apomorphin, jedoch kann Clozapin auch angewendet werden, um Symptome neuropsychiatrischer Komplikationen zu reduzieren.

Wenn Neuroleptika bei Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, angewendet werden müssen, kann eine schrittweise Herabsetzung der Apomorphin-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn die Anwendung mittels

Minipumpe erfolgt (selten wurden bei plötzlichem Absetzen der dopaminergen Therapie Symptome beobachtet, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen).

Basierend auf Berichten über hochgradige Hypotonie und Bewusstlosigkeit bei der Anwendung von Apomorphin mit Ondansetron ist die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit Arzneimitteln der Klasse 5HT₃-Antagonisten kontraindiziert (z. B. Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Palonosetron und Alosetron) (siehe Abschnitt 4.3).

Antiemetika mit anti-dopaminergen Wirkungen (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin, Promethazin, Prochlorperazin, Metoclopramid, Levopromazin und Droperidol) können die Symptome bei Patienten mit Parkinson-Krankheit verschlimmern und ihre Anwendung sollte vermieden werden. Darüber hinaus könnte die Anwendung dieser Antiemetika das Risiko einer QT-Verlängerung, Hypotonie und Torsade-de-Pointes-Arrhythmien erhöhen.

Vorsicht ist bei der Kombination von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln geboten, insbesondere solchen mit enger therapeutischer Breite.

Antihypertensiva und herzwirksame Arzneimittel

Selbst bei gemeinsamer Anwendung mit Domperidon kann Apomorphin die blutdrucksenkende Wirkung solcher Arzneimittel verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Apomorphin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, jedoch können bei Ratten Dosierungen, die für die Muttertiere toxisch sind, bei den Neugeborenen zu Atemstillstand führen. Siehe Abschnitt 5.3.

APO-go® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Falls das Arzneimittel angewendet wird, erfordert das Risiko einer Atemdepression bei Neugeborenen eine engmaschige Überwachung unmittelbar nach der Geburt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit APO-go® verzichtet werden soll/ die Behandlung mit APO-go® zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von APO-go® auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apomorphin hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die mit Apomorphin behandelt werden und bei denen Somnolenz und/oder plötzliche Schlafepisoden auftreten, müssen darüber informiert werden, das Führen eines Fahrzeuges oder Tätigkeiten (z. B. das Bedienen von Maschinen), bei denen verminderte Aufmerksamkeit sie oder andere dem Risiko von schweren Verletzungen oder Tod aussetzen könnte, so lange zu unterlassen, bis solche wiederholt auftretenden Schlafepisoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt nur wenig klinische Erfahrungen mit der Überdosierung von Apomorphin bei dieser Art der Anwendung. Symptome einer Überdosierung können empirisch wie folgt behandelt werden:

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie	Eosinophilie		
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie und Bronchospasmen) ¹		
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen	Neuropsychiatrische Störungen (einschließlich vorübergehender leichter Verwirrtheit und visueller Halluzinationen)				Impulskontrollstörungen ² , Aggression, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems		Vorübergehende Sedierung ³ , Somnolenz, Schwindelgefühl/Benommenheit	Dyskinesie ⁴ , plötzliche Schlafepisoden ⁵			Synkope, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Hypotonie ⁶			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen	Schwierigkeiten beim Atmen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit ⁷ , Erbrechen ⁷				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Lokale und generalisierte Hautausschläge			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Infusionsstelle ⁸		Nekrosen und Ulzerationen an der Injektionsstelle			Peripheres Ödem
Untersuchungen			Positiver Coombs-Test			

¹ durch das enthaltene Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E 223)

² beinhaltet: pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang, siehe Abschnitt 4.4

³ kann zu Beginn der Therapie auftreten; diese Nebenwirkung verschwindet normalerweise während der ersten Wochen

⁴ während der „ON“-Phasen, die Dyskinesien können in einigen Fällen schwerwiegend sein und bei einigen Patienten kann ein Abbruch der Therapie erforderlich sein

⁵ Siehe Abschnitt 4.4

⁶ Die orthostatische Hypotonie ist in der Regel vorübergehend (siehe Abschnitt 4.4)

⁷ insbesondere bei der ersten Einleitung einer Apomorphinbehandlung, ist teilweise auf das Weglassen von Domperidon zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.2)

⁸ Dazu können subkutane Knoten, Verhärtung, Erytheme, Druckschmerz, Pannikulitis und lokale Reaktionen wie Reizungen, Jucken, blaue Flecken und Schmerzen gehören.

APO-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Patrone

STADAPHARM

- Übermäßiges Erbrechen kann mit Domperidon behandelt werden.
- Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden.
- Hypotonie: Geeignete Maßnahmen sollten ergriffen werden, z. B. Höherstellung des Bettes am Fußende.
- Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminrezeptoragonisten, ATC-Code: N04BC07

Apomorphin ist ein direktes Stimulans der Dopamin-Rezeptoren. Obwohl es Eigenschaften sowohl von D1- als auch von D2-Agonisten besitzt, hat es keine Transportmechanismen oder Stoffwechselwege mit Levodopa gemein.

Obwohl die Verabreichung von Apomorphin bei gesunden Versuchstieren die Aktivität von nigro-striatalen Zellen unterdrückt und in niedrigen Dosen eine Abnahme der lokomotorischen Aktivität bewirkt (wobei dies auf eine präsynaptische Hemmung der endogenen Dopaminausschüttung zurückgeführt wird), werden seine Wirkungen auf die motorischen Einschränkungen von Parkinson-Patienten wahrscheinlich über einen Angriff an postsynaptischen Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkung lässt sich auch beim Menschen beobachten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der kontinuierlichen subkutanen Infusion mit Apomorphin wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, 12-wöchigen Doppelblindstudie bei Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen Symptomen untersucht, die durch orale/transdermale Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert wurden. Patienten, die in die Doppelblindphase (DBP) der Studie eingetreten sind, wurden aufgefordert, erneut der Teilnahme zuzustimmen, um für bis zu weitere 52 Wochen an einer offenen Phase (Open Label Phase, OLP) teilzunehmen. Insgesamt 107 Patienten wurden zu Beginn der DBP randomisiert und 84 Patienten nahmen an der OLP teil.

In beiden Phasen erhielten die Patienten zu Beginn Infusionen mit einer Infusionsrate von 1 mg pro Stunde. Dann wurde die Infusionsrate um 0,5–1,0 mg pro Stunde täglich bis entweder maximal 8 mg pro Stunde oder bis zur Kontrolle der motorischen Symptome erhöht, je nachdem, was zuerst eintrat. Andere Parkinson-Arzneimittel konnten in den ersten 4 Wochen der Behandlung schrittweise abgesetzt werden. In der DBP erhielt jeder Patient am ersten Tag der Titration (Besuch 3, Tag 1) eine subkutane Infusion von 1 mg Apomorphin oder Placebo pro Stunde als Anfangsdosis. Die stündliche Infusionsrate wurde dann angepasst und täglich um 0,5 bis 1,0 mg pro Stunde während Besuchstermin 3 (5–10 Tage stationär oder ambulant) und bis zum Besuchstermin 6 (Woche 4) der DBP auf eine erwartete Infusionsrate, bei der die Steady-State-Konzentration erreicht wird, von 3 bis 8 mg pro Stunde für 14 bis

18 Stunden pro Tag je nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit erhöht.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate der „Off“-Stunden pro Tag. Diese „Off“-Stunden wurden jeweils in Patiententagebüchern dokumentiert, die Tag 0 und Woche 12 in der modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population (n = 105, 53 Apomorphin und 52 Placebo) verglichen. Dabei wurde ein Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures; MMRM) verwendet. Bei der Analyse der „Off“-Zeit ergab sich eine signifikante Abnahme der „Off“-Zeit bei den mit Apomorphin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (p = 0,0047) (Tabelle 1).

Diese Daten wurden durch sekundäre Endpunkte in der DBP und in der mITT-Population, nämlich die Veränderung der täglichen „ON“-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien und die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks aus Patientensicht (Patient's Global Impression of Change, PGI-C) unterstützt, die hierarchisch getestet wurden. Die Skala des klinischen Gesamteindrucks (PGI-C) reichte dabei von 1 (sehr stark verbessert) bis 7 (sehr stark verschlechtert). Die Veränderung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate der täglichen „ON“-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien zeigte im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Anstieg bei Patienten, die Apomorphin erhielten (p = 0,0022) (Tabelle 1) und der PGI-C-Score war in Woche 12 für Apomorphin statistisch signifikant höher als bei Placebo (p < 0,0001) (Tabelle 2 auf Seite 5).

Vierundachtzig Patienten traten in die OLP ein, 40 aus der Apomorphin-Gruppe und 44 aus der Placebo-Gruppe. Alle erhielten Apomorphin ab dem Tag nach dem DBP-Besuch in Woche 12, die Dosis wurde erneut von 1 mg pro Stunde bis auf maximal 8 mg pro Stunde titriert oder wenn die motorischen Symptome kontrolliert wurden, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 auf Seite 5 zusammengefasst und zeigen, dass Patienten, die in der DBP mit Apomorphin behandelt wurden,

weiterhin bis zu 52 Wochen lang während der OLP ansprachen, und Patienten, die während der DBP Placebo erhalten hatten (behandlungsnaiv für Apomorphin), auf Apomorphin ansprachen und dieses Ansprechen für bis zu 52 Wochen aufrechterhielten. Die OLP verfügte über keine statistische Power für die statistische Analyse der Ergebnisse.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für APO-go® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zu Morbus Parkinson gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Apomorphin wird schnell und vollständig aus dem subkutanen Gewebe resorbiert, was mit dem schnellen Einsetzen der klinischen Wirkung (4–12 Minuten) korreliert. Das kurze Andauern der klinischen Wirkung des Wirkstoffes (ca. 1 Stunde) ist mit seiner schnellen Clearance zu erklären.

Verteilung

Nach subkutaner Injektion von Apomorphin kann die Pharmakokinetik entsprechend einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden, wobei die Verteilungshalbwertszeit 5 (± 1,1) Minuten beträgt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Apomorphin ist umfangreich und komplex und beinhaltet enzymatische und nicht-enzymatische Abbauewege. Der hepatische Metabolismus erfolgt durch Glukuronidierung und Sulfonierung von mindestens 10 % der Gesamtdosis. Der extrahepatische Metabolismus beinhaltet intravaskuläre Oxidation, Methylierung und enterische Sulfatierung.

Elimination

Nach subkutaner Injektion von Apomorphin kann die Pharmakokinetik entsprechend einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden, wobei die Verteilungshalbwertszeit 5 (± 1,1) Minuten und die Eliminationshalbwertszeit 33 (± 3,9) Minuten beträgt.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse aus der DBP der Studie zum Vergleich der kontinuierlichen subkutanen Infusion von Apomorphin und Placebo

Behandlungsgruppe	n	Baseline Mittelwert (SD) in Stunden	Endpunkt Mittelwert (SD) Stunden	LS-Mittelwert (SE) der Änderung Stunden	LS-Mittelwert (SE) der Differenz Stunden	p-Wert
Primärer Endpunkt: Änderung der täglichen „OFF“-Zeit innerhalb von 24 Stunden						
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)		
Sekundärer Endpunkt: Änderung der täglichen „ON“-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien innerhalb von 24 Stunden						
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)		

Tabelle 2: Anzahl der Patienten nach PGI-C-Score (DBP)

Status in Woche 12 im Vergleich zu Baseline	Apomorphin (n = 43)	Placebo (n = 34)
Sehr stark verbessert	3 (7,0 %)	0
Stark verbessert	12 (27,9 %)	2 (5,9 %)
Geringfügig verbessert	19 (44,2 %)	6 (17,6 %)
Keine Veränderung	3 (7,0 %)	12 (35,3 %)
Minimal verschlechtert	2 (4,7 %)	10 (29,4 %)
Stark verschlechtert	4 (9,3 %)	3 (9,7 %)
Sehr stark verschlechtert	0	0
p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest)	< 0,0001	

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der Open-Label-Phase

Behandlungs- gruppe	n	OLP-Baseline Mittelwert (SD) in Stunden	Woche 52 OLP Mittelwert (SD) in Stunden	Mittelwert (SD) der Änderung in Stunden
Änderung der täglichen „OFF“-Zeit über 24 Stunden in der OLP Woche 52 im Vergleich zur OLP-Baseline				
Apomorphin	40	4,1 (3,6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
behandlungsnaiv für Apomorphin	44	6,2 (2,9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Änderung der täglichen „ON“-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesie in der OLP Woche 52 im Vergleich zur OLP-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)

Linearität/Nicht-Linearität

Apomorphin zeigt eine lineare Pharmakokinetik.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Das klinische Ansprechen korreliert gut mit der Apomorphin-Konzentration im Liquor. Die Verteilung des Wirkstoffes wird am besten mit einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter subkutaner Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen, außer den in anderen Abschnitten der Fachinformation bereits beschriebenen Gefahren für den Menschen erkennen.

In-vitro-Genotoxizitätsstudien zeigten mutagene und klastogene Wirkungen, die höchstwahrscheinlich auf Oxidationsprodukte von Apomorphin zurückzuführen sind. Apomorphin zeigte hingegen in den durchgeführten *In-vivo*-Studien keine Genotoxizität.

Die Wirkungen von Apomorphin auf die Fortpflanzung wurden bei Ratten untersucht. Apomorphin erwies sich bei dieser Tierart zwar nicht als teratogen, doch wurde beobachtet, dass maternaltoxische Dosen zu einer Vernachlässigung der Jungtiere durch die Muttertiere sowie zu Atemversagen bei den neugeborenen Ratten führen können.

Karzinogenitätsstudien wurden an Mäusen (kurzfristig) und Ratten (lebenslang) durch-

geführt. Beide Studien zeigten entzündliche Veränderungen der Haut an Stellen mit wiederholter Injektion, wobei die Häufigkeit von Hautadenomen bei der höchsten verabreichten Dosis erhöht war. Es wurde eine höhere Inzidenz von Hodentumoren (Leydig-Zell-Tumoren) bei Ratten festgestellt, obwohl der Mechanismus, durch den dies geschieht, beim Menschen nicht als relevant angesehen wird.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Apomorphin ist ein etablierter Wirkstoff. Es ist unwahrscheinlich, dass Apomorphin bei ordnungsgemäßer Anwendung bei Patienten ein Risiko für die Umwelt darstellt.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E 223)
Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach Anbruch muss APO-go® sofort verwendet werden.
Nicht verwendete Lösung ist nach 48 Stunden zu entsorgen und eine neue Patrone muss verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml silikonisierte Klarglas-(Typ I)-Patrone mit einem Chlorbutylkautschuk-Stopfen (mit Aluminiumdichtung und violetter Flip-off-Kappe) und einem Kolben aus silikonisiertem Chlorbutylkautschuk.

Jede Packung enthält 5 Patronen mit 20 ml Lösung in einer Kartonschale, verpackt in einem Umkarton.

Der CronoBell Sleeve ist separat erhältlich in Blisterpackungen mit 5 CronoBell Sleeves.

Bündelpackungen mit 25 und 50 Patronen. Die 25er Bündelpackung enthält 5 Packungen mit jeweils 5 Patronen. Die 50er Bündelpackung enthält 10 Packungen mit jeweils 5 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Lösung ist nach 48 Stunden zu entsorgen.

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat. Die Lösung ist vor der Anwendung auf sichtbare Veränderungen zu prüfen. Nur klare, farblose und partikel-freie Lösungen dürfen verwendet werden.

Nach der Verwendung sind die Infusionsleitung, der CronoBell Sleeve und die Patrone in einem speziell hierfür vorgesehenen Behälter für die Entsorgung scharfer und spitzer Gegenstände zu entsorgen.

Vorbereitung der Infusion mit APO-go®

Waschen Sie sich immer zuerst die Hände und trocknen Sie sie, bevor Sie mit Infusionszubehör arbeiten.

Stellen Sie sicher, dass Sie einen entsprechenden Behälter zur Entsorgung scharfer und spitzer Gegenstände sowie folgende Gegenstände zur Hand haben, bevor Sie beginnen:

- 1 x Infusionsleitung
- 1 x CronoBell Sleeve (Hülle)
- 1 x Patrone
- 1 x Pumpe (Crono APO-go III Infusionspumpe oder Crono PAR4 20 Infusionspumpe) mit Aufsatz
- Tablett.

Eine Packung mit sterilen Luer-Lock-Kappen für den Einmalgebrauch kann zur Verfügung gestellt werden.

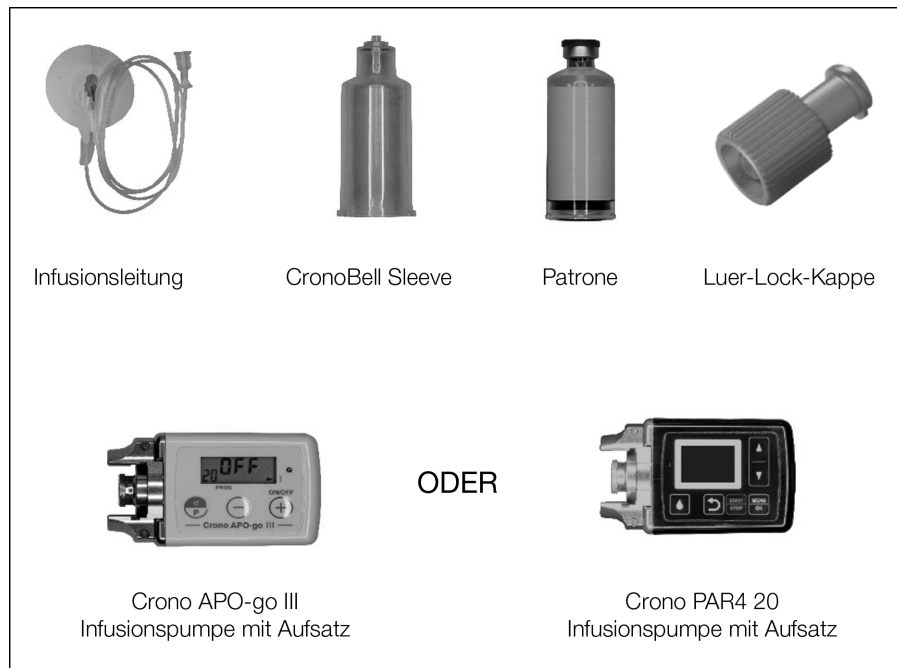
Siehe Abbildungen auf den Seiten 6 bis 10.

Bitte beachten Sie, dass es drei verschiedene Möglichkeiten für die Anwendung und den Wechsel der Patronen gibt, die nachfolgend beschrieben werden.

Anmerkung: Unterschiedliche Infusionsleitungen erfordern unterschiedliche Einführungstechniken. Die Wahl der Nadel erfolgt durch den Arzt.

APO-go® 5 mg/ml
Infusionslösung in einer Patrone

STADAPHARM



Bitte beachten Sie, dass es drei verschiedene Möglichkeiten für die Anwendung und den Wechsel der Patrone gibt, die nachfolgend beschrieben werden.

Anleitung zur Anwendung der Patrone für einen Tag

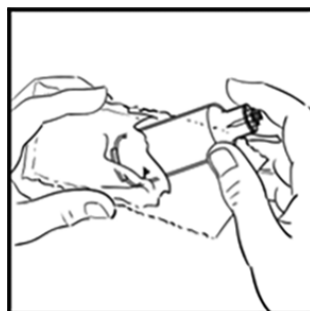
Bitte befolgen Sie die nachstehenden Schritte, wenn Sie die Patrone einen Tag lang verwenden, ohne dass die Patrone während des Tages gewechselt wird:



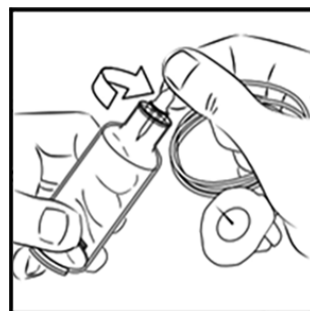
1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.



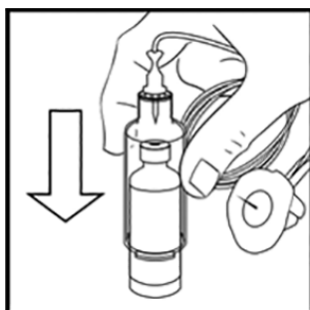
2. Entfernen Sie die Plastikkappe von der Patrone und entsorgen Sie die Kappe.



3. Nehmen Sie den CronoBell Sleeve aus seiner sterilen Verpackung.



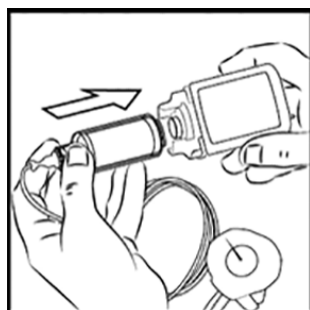
4. Schließen Sie die Infusionsleitung oben an den CronoBell Sleeve an und drehen Sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest sitzt.



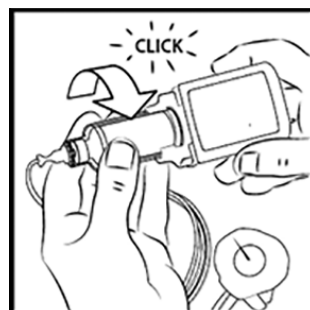
5. Stellen Sie die Patrone auf eine ebene Oberfläche und drücken Sie den CronoBell Sleeve fest nach unten auf die Patrone, bis der Gummistopfen an der Oberseite der Patrone durchstoßen ist.



6. Der CronoBell Sleeve (mit Patrone und Infusionsleitung) ist jetzt bereit für den Anschluss an die Pumpe.

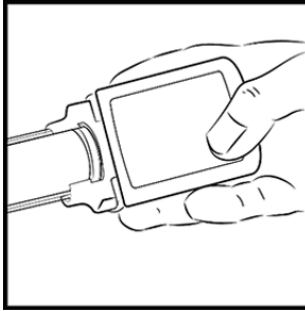


7. Stecken Sie den CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) in den Aufsatz auf der Pumpe und richten Sie dabei die Außenlippen des CronoBell Sleeve auf die Aussparungen im Aufsatz der Pumpe aus.

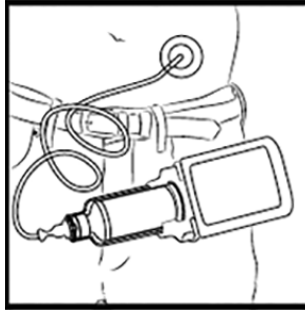


8. Nach dem Einsetzen drehen Sie den CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) im Uhrzeigersinn, bis er mit einem Klickgeräusch einrastet.

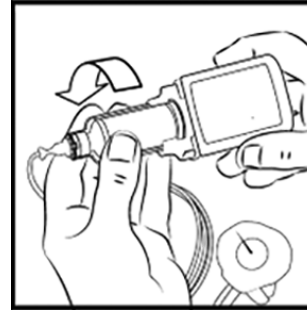
Fortsetzung auf Seite 7



9. Nach Anweisung durch Ihr medizinisches Fachpersonal kann die Infusionsleitung vorbereitet werden. Führen Sie die Infusionsleitung gemäß der Anleitung durch Ihr medizinisches Fachpersonal ein. Bitte beachten Sie den *APO-go® Skin Management Guide*.



10. Sobald die Nadel der Infusionsleitung in den Körper eingeführt ist, kann die Pumpe eingeschaltet und die Infusion gestartet werden.
Schalten Sie die Pumpe am Ende der Infusion aus und nehmen Sie die Infusionsleitung vom Körper/Patienten ab.
Im Allgemeinen wird die Infusion vor dem Schlafengehen beendet.



11. Vergewissern Sie sich, dass der Schieber der Pumpe vollständig zurückgezogen ist. Sobald dies geschehen ist, können der CronoBell Sleeve (mit der darin befindlichen Patrone) und die Infusionsleitung gedreht und abgenommen werden.



12. Entsorgen Sie den CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) und die Infusionsleitung in einem Behälter für scharfe Gegenstände.

Anleitung zur Anwendung der gleichen Patrone über 2 Tage

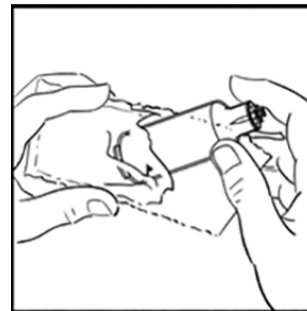
Bitte befolgen Sie die folgenden Schritte, wenn Sie die Patrone bis zu maximal 48 Stunden verwenden:



1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.



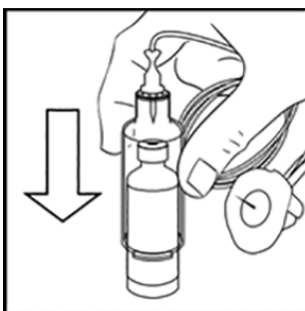
2. Entfernen Sie die Plastikkappe von der Patrone und entsorgen Sie die Kappe.



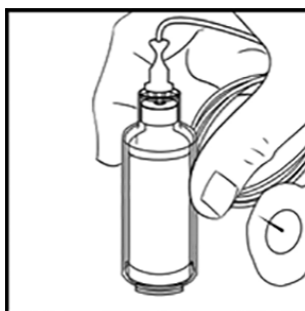
3. Nehmen Sie den CronoBell Sleeve aus seiner sterilen Verpackung.



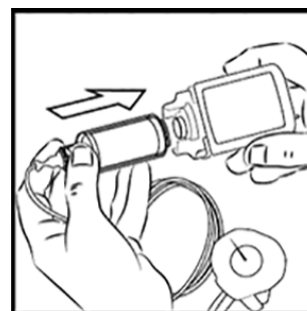
4. Schließen Sie die Infusionsleitung oben an den CronoBell Sleeve an und drehen Sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest sitzt.



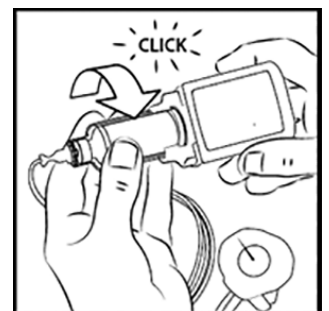
5. Stellen Sie die Patrone auf eine ebene Oberfläche und drücken Sie den CronoBell Sleeve fest nach unten auf die Patrone, bis der Gummistopfen an der Oberseite der Patrone durchstoßen ist.



6. Der CronoBell Sleeve (mit Patrone und Infusionsleitung) ist jetzt bereit für den Anschluss an die Pumpe.

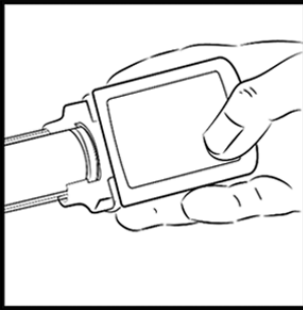


7. Stecken Sie den CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) in den Aufsatz auf der Pumpe und richten Sie dabei die Außenlippen des CronoBell Sleeve auf die Aussparungen im Aufsatz der Pumpe aus.

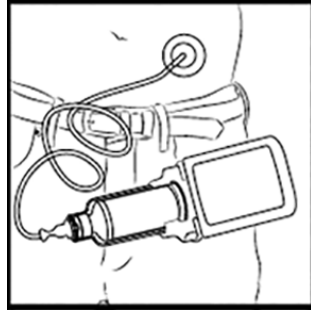


8. Nach dem Einsetzen drehen Sie den CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) im Uhrzeigersinn, bis er mit einem Klickgeräusch einrastet.

Fortsetzung auf Seite 8



9. Nach Anweisung durch Ihr medizinisches Fachpersonal kann die Infusionsleitung vorbereitet werden. Führen Sie die Infusionsleitung gemäß der Anleitung durch Ihr medizinisches Fachpersonal ein. Bitte beachten Sie den *APO-go® Skin Management Guide*.



10. Sobald die Nadel der Infusionsleitung in den Körper eingeführt ist, kann die Pumpe eingeschaltet und die Infusion gestartet werden.
 Schalten Sie die Pumpe am Ende der Infusion aus.
 Im Allgemeinen wird die Infusion vor dem Schlafengehen beendet.

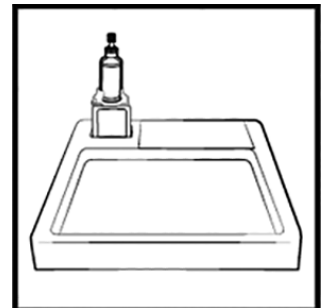
So bewahren Sie die Pumpe mit der Patrone und dem CronoBell Sleeve in der Nacht auf (Schritte 11 – 13)



11. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände wie in Schritt 1 und entfernen Sie die Infusionsleitung vom Körper/Patienten.
 Stellen Sie die Pumpe aufrecht auf das Tablett, wobei die Patrone/Sleeve noch befestigt ist. Ziehen Sie die Infusionsleitung von der Pumpe ab und entsorgen Sie sie im Behälter für scharfe Gegenstände.
 Wischen Sie überschüssige Flüssigkeit mit einem Alkoholtuch ab.



12. Schrauben Sie die sterile Luer-Lock-Kappe auf den CronoBell Sleeve (die Patrone bleibt im Inneren).

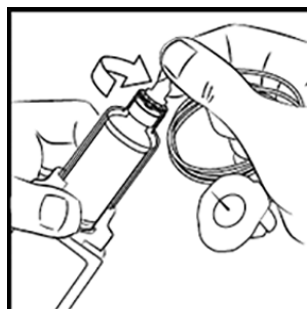


13. Stellen Sie das Tablett mit der Infusionspumpe an einen sicheren Ort. Bewahren Sie es unter 30 °C und nicht im Kühlschrank auf. Außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

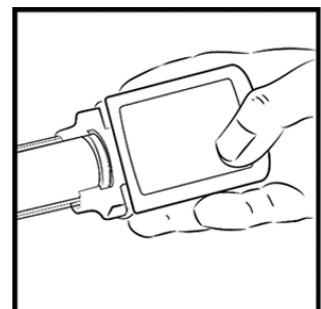
So starten Sie die Infusion am nächsten Morgen (Schritte 14 – 17)



14. Am nächsten Tag waschen und trocknen Sie Ihre Hände.

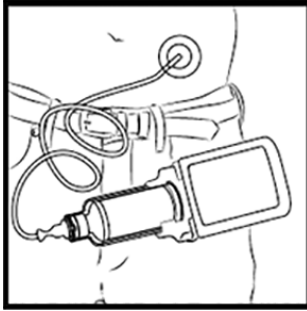


15. Schrauben Sie die Luer-Lock-Kappe ab und entsorgen Sie sie im Mülleimer. Reinigen Sie die Oberseite des CronoBell Sleeve mit einem Alkoholtuch. Nehmen Sie sofort eine neue Infusionsleitung und schließen Sie sie oben an den CronoBell Sleeve (mit der noch darin befindlichen Patrone) an, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie fest sitzt.

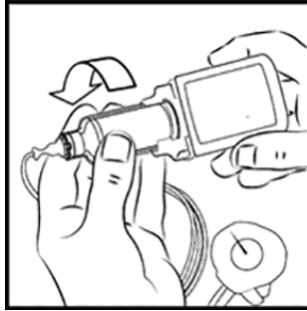


16. Nach Anweisung durch Ihr medizinisches Fachpersonal kann die Infusionsleitung vorbereitet werden. Führen Sie die Infusionsleitung gemäß der Anleitung durch Ihr medizinisches Fachpersonal ein. Bitte beachten Sie den *APO-go® Skin Management Guide*.

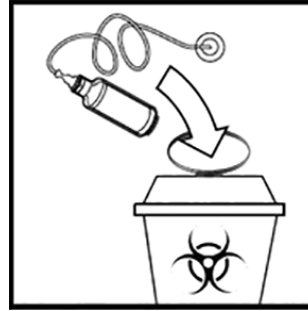
Fortsetzung auf Seite 9



17. Sobald die Nadel der Infusionsleitung in den Körper eingeführt ist, kann die Pumpe eingeschaltet und die Infusion gestartet werden.
Schalten Sie die Pumpe am Ende der Infusion aus und nehmen Sie die Infusionsleitung vom Körper/Patienten ab.



18. Vergewissern Sie sich, dass der Schieber der Pumpe vollständig zurückgezogen ist. Sobald dies geschehen ist, können der CronoBell Sleeve (mit der darin befindlichen Patrone) und die Infusionsleitung gedreht und abgenommen werden.



19. Entsorgen Sie den CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) und die Infusionsleitung in einem Behälter für scharfe Gegenstände.

Anleitung zum Wechsel der Patrone im Laufe des Tages

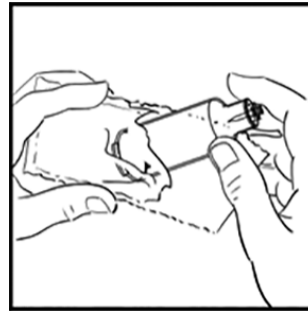
Wenn Sie die Patrone mehr als einen Tag lang benutzen, kann es notwendig sein, eine neue Patrone zu verwenden, wenn die alte aufgebraucht ist. Bitte befolgen Sie die folgenden Schritte, wenn Sie die Patrone während des Tages wechseln:



1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.



2. Entfernen Sie die Plastikkappe von der Patrone und entsorgen Sie die Kappe.



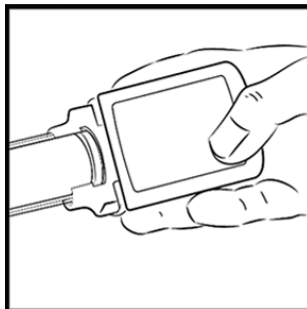
3. Nehmen Sie den CronoBell Sleeve aus seiner sterilen Verpackung.



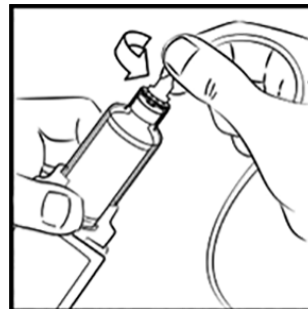
4. Stellen Sie die Patrone auf eine ebene Oberfläche und drücken Sie den CronoBell Sleeve fest nach unten auf die Patrone, bis der Gummistopfen an der Oberseite der Patrone durchgestochen ist.



5. Der CronoBell Sleeve (mit Patrone) ist nun bereit, an die Pumpe angeschlossen zu werden. Wischen Sie überschüssige Flüssigkeit mit dem Alkoholtuch ab.



6. Beenden Sie die Infusion.



7. Ziehen Sie die Infusionsleitung vom gebrauchten CronoBell Sleeve (mit der Patrone darin) ab und lassen Sie die Infusionsleitung in der Haut.



8. Wischen Sie das Ende der Infusionsleitung mit einem neuen Alkoholtuch ab. Um Kontaminationen zu vermeiden, berühren Sie das Ende der Infusionsleitung nur zum Abwischen.

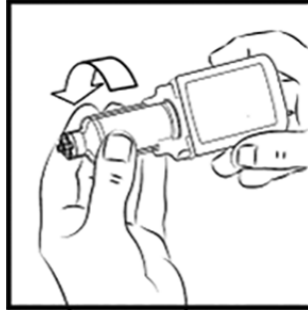
Fortsetzung auf Seite 10

APO-go® 5 mg/ml
Infusionslösung in einer Patrone

STADAPHARM



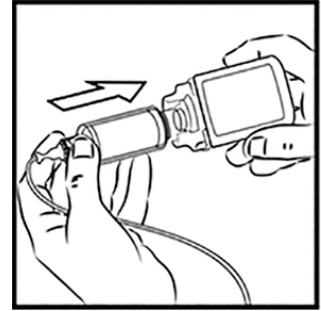
9. Schließen Sie die Infusionsleitung an den neuen CronoBell-Sleeve (mit der Patrone darin) an.



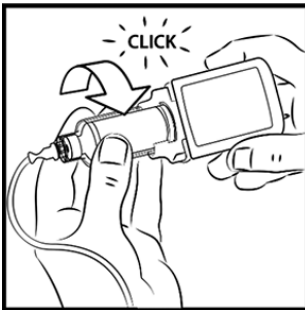
10. Vergewissern Sie sich, dass der Schieber der Pumpe vollständig zurückgezogen ist. Sobald dies geschehen ist, kann der gebrauchte CronoBell Sleeve (mit der darin befindlichen Patrone) gedreht und abgenommen werden.



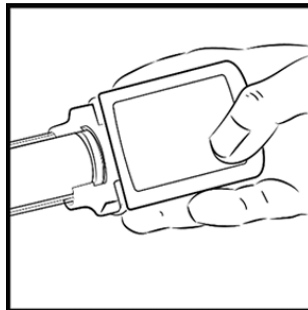
11. Entsorgen Sie den gebrauchten CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) in einem Behälter für scharfe Gegenstände.



12. Stecken Sie den neuen CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) in den Aufsatz auf der Pumpe und richten Sie dabei die Außenlippen des CronoBell Sleeve auf die Aussparungen im Aufsatz der Pumpe aus.



13. Nach dem Einsetzen drehen Sie den CronoBell Sleeve (mit der Patrone im Inneren) im Uhrzeigersinn, bis er mit einem Klickgeräusch einrastet.



14. Die Pumpe kann eingeschaltet und die Infusion gestartet werden.

Die Bedienungsanleitungen für die Pumpe und den CronoBell Sleeve werden dem medizinischen Fachpersonal zur Verfügung gestellt. Lesen Sie diese, um Informationen darüber zu erhalten, wie Sie APO-go® für die kontinuierliche Infusion und zusätzliche Bolus-Dosierung einrichten können.

Es gibt Unterschiede zwischen der Pumpe, mit der dieses Arzneimittel angewendet wird und einigen anderen Apomorphin-Arzneimitteln auf dem Markt. Wenn der Patient von oder zu einem anderen Arzneimittel wechselt, ist daher eine erneute Schulung unter der Aufsicht eines Arztes erforderlich.

Nach der Verwendung müssen die Infusionsleitung, der CronoBell Sleeve und die Patrone in einem speziell hierfür vorgesehenen Behälter für die Entsorgung scharfer und spitzer Gegenstände entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2–18,
 61118 Bad Vilbel,
 Deutschland

8. Zulassungsnummer(n)

2203345.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

20. Juli 2020

10. Stand der Information

Mai 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin