

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APO-GO 20 mg/ 2 ml enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde : Her ampul etkin madde olarak 20 mg apomorfin hidroklorür.
0.5 H₂O içerir. Toplam çözelti miktarı 2 mL'dir.

Yardımcı madde(ler) : Sodyum metabisülfid (E223) 2mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Parkinsonlu hastalarda bir periferik dekarboksilaz inhibitörü olan levodopa veya diğer dopamin agonistleriyle dozu kişisel olarak titre edilen tedaviye rağmen ortaya çıkan ve motor fonksiyonların yetersizliği şeklinde görülen dalgalanmaların (on-off fenomeni) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

APO-GO enjeksiyonu için uygun hastaların seçimi:

APO-GO ile tedavi için seçilen hastalarda "off" semptomlarının başlangıcı tanımlanmış olmalı, enjeksiyonları kendi başlarına veya gerektiğinde sorumlu bir kişiye yaptırmaları

gereklidir. Tedaviye başlamadan önce en az iki gün boyunca genellikle günde üç defa 20 mg domperidon tedavisi alınması gereklidir. Apomorfın uzman kliniklerde ve kontrollü ortamlarda başlanmalıdır. Parkinson hastalığının tedavisinde hasta (ör; nörolog) tecrübeli bir doktor tarafından izlenmelidir. APO-GO tedavisine başlanmadan önce dopamin agonistleriyle veya dopamin agonistleri olmadan, levodopa ile hasta tedavisi optimize edilmelidir.

Eşik dozun tayini:

Her hasta için uygun doz artan doz planlarıyla belirlenir. Aşağıdaki plan önerilir:

Yaklaşık olarak 15-20 mikrogram/kg'a eşdeğer 1 mg apomorfın.HCl (0.1 ml) hipokinetik veya "off" periyodu sırasında subkütan olarak enjekte edilir ve hasta motor yanıt için 30 dakika boyunca gözlenir.

Eğer yanıt yoksa veya yanıt yetersizse, 2 mg apomorfın HCl ikinci dozu (0.2 ml) subkütan olarak enjekte edilir. Hasta daha sonraki 30 dakika boyunca yeterli yanıt için gözlenir.

Dozaj, yeterli motor yanıt sağlanıncaya kadar ardıl enjeksiyonlarla en az 40 dakikalık aralıklarla artırılabilir.

Tedavinin kurulması:

Uygun dozun tayin edilmesiyle tek subkütan enjeksiyon "off" epizodunun ilk belirtilerinde dış kalça veya alt karına yapılabilir. Absorbsiyonun tek bir kişide farklı enjeksiyon bölgelerine göre farklı olabileceği unutulmamalıdır. Bunun sonucu olarak hasta, daha sonraki saatler içinde tedaviye yanıt verme kalitesi açısından gözlenmelidir. Hastanın yanıtına göre dozajda değişiklikler yapılabilir.

Optimal apomorfın hidroklorür dozu bireyler arası değişkenlik gösterebilir ancak bir kere belirlendiğinde her hasta için göreceli olarak sabit kalır.

Tedavinin sürekliliği için önlemler:

APO-GO günlük dozu; 3-30 mg aralığı içinde, çoğu kez günde 1-10 enjeksiyonlar şeklinde ve bazen de 12 ayrı enjeksiyon ile hastalar arası değişkenlik gösterir.

Apomorfin HCl günlük total dozunun 100 mg'ı aşmaması önerilir ve bireysel bolus enjeksiyonlar 10 mg'ı aşmamalıdır.

Klinik çalışmalarda levodopa dozunda bazı azaltmaların yapılması gerekmiştir; bu etki hastalar arası değişkenlik gösterir ve tecrübeli doktor tarafından dikkatlice düzenlenmesi gereklidir.

Tedavi belirlendikten sonra, domperidon tedavisi bazı hastalarda kademeli olarak azaltılabilir ancak, kusma veya hipotansiyon olmadan çok az kişide sonlandırılmıştır.

Sürekli infüzyon:

Başlangıç basamağında iyi bir "on" periyod yanıtı gösteren ancak ara enjeksiyonlar kullanıldığında yetersiz kontrol gösteren veya günde 10'dan fazla enjeksiyon gerektiren hastalarda mini-pompa ya da şırınga sürücüsüyle sürekli subkütan infüzyona geçmeleri şu şekilde önerilir:

Sürekli infüzyon her saatte 1 mg apomorfin HCl hızında (0.1 ml) başlatılır, sonra kişisel yanıtı göre artırılır. İnfüzyon hızındaki artışlar, 4 saatten az olmayan aralıklarda saatte 0.5 mg'ı aşmamalıdır. Saatlik infüzyon hızları 0.015-0.06 mg/kg/ saat'e ekivalan 1 mg ile 4 mg arası aralıkta olabilir (0.1 mL ve 0.4 mL). İnfüzyonlar sadece gündüz saatleri, ayaktayken uygulanmalıdır. Hasta gece süresince de görülen şiddetli problemler yaşamıyorsa, 24 saatlik infüzyonlar önerilmez. Tedaviye karşı toleransın, en az dört saat boyunca tedavinin yapılmadığı gece periyodu boyunca oluşması beklenmez. Aksi bir durumda, infüzyon bölgesi her 12 saatte bir değiştirilmelidir.

Hastalar, sürekli infüzyon tedavilerine ek olarak doktorlarının önerdiği şekilde pompa sistemi aracılığıyla aralıklı bolus enjeksiyonlara ihtiyaç duyabilirler.

Diğer dopamin agonistlerinin dozajında azalma, sürekli infüzyon sırasında düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

APO-GO 10 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren ampuller aralıklı bolus enjeksiyonla subkütan kullanım içindir. APO-GO ampuller, mini-pompa veya şırınga sürücüsüyle sürekli subkütan infüzyonla da uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği gösteren hastalarda doz yetişkinler ile yaşlılar için önerilen dozla aynıdır. Karaciğer yetmezliği gösteren hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

APO-GO, 18 yaşının altındaki çocuk ve adolosanlarda kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar parkinson hastalığını temsil eden gruptur ve APO-GO klinik çalışmalarının uygulandığı yüksek oranı gösteren gruptur. APO-GO ile tedavi gören yaşlı hastaların tedavisi, genç hastalardan farklı değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Solunum depresyonu, bunama, psikotik hastalık veya karaciğer yetmezliği gösteren hastalarda kontrendikedir. Aralıklı apomorfin HCl tedavisi, levodopaya yanıtı “on” olan şiddetli diskinezi veya distoni gösteren hastalar için uygun değildir. APO-GO, apomorfin veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren kişilerde kontrendikedir. APO-GO, 18 yaşının altındaki çocuk ve adolosanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Apomorfin HCl, bulantı ile kusmaya eğilimi olan kişilerde ve böbrek, akciğer veya kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde dikkatli verilmelidir. Yaşlılarda ve bunama gösteren kişilerde tedaviye başlarken ekstra dikkat verilmelidir. Apomorfin hipotansiyona neden olduğundan, domperidon ön tedavisi ile verilse bile, özellikle öncesinde postural hipotansiyon gösteren ve antihipertansifler gibi vazoaaktif tıbbi ürünleri alan, öncesinde bir kalp rahatsızlığı bulunan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Apomorfin özellikle yüksek dozlarda QT uzama potansiyeli gösterdiğinden torsades de pointes aritmi riski gösteren hastalarda dikkat edilmelidir.

Apomorfin lokal subkütan etkilerle ilişkilidir. Bunlar bazen enjeksiyon yerinin rotasyonu veya nodül ile sertleşme gösteren alanlara ultrason uygulanmasıyla azaltılabilir.

APO-GO ampul, nadiren şiddetli alerjik reaksiyonlar ve bronkospazma neden olabilen sodyum metabisülfid içerir.

Apomorfine ile tedavi gören hastalarda hemolitik anemi ve trombositopeni bildirilmiştir. Apomorfine, levodopayla beraber kullanıldığında düzenli aralıklarda hematoloji testleri uygulanmalıdır.

Apomorfine özellikle dar terapötik aralıklı diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanıldığında dikkat edilmelidir.

İlerlemiş parkinson hastalığı bulunan pek çok hastada nöropsikiyatrik problemler görülebilir. Nöropsikiyatrik bozuklukların apomorfine kullanımıyla daha da kötüleştiğine ilişkin klinik bulgular vardır. Bu hastalarda apomorfine kullanırken özel dikkat edilmelidir.

Apomorfine uyku haline neden olur ve özellikle parkinson hastalarında diğer dopamin agonistleri aniden başlayan uyku epizodlarına neden olur. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve özellikle araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları önerilmelidir. Uyku hali gelişen hastalar araç ve makine kullanımından sakınılmalıdır. Ayrıca, dozajın azaltılması veya tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Apomorfine dahil parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopamin agonistleriyle tedavi gören kişilerde patolojik kumar oynama, cinsel istekte artış ve hiperseksüalite bildirilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Apomorfine HCl tedavisi için seçilen hastalar, parkinson hastalığının tedavisi için eş zamanlı olarak diğer ilaçlar alabilirler. Apomorfine HCl tedavisinin başlangıcında, hasta istenmeyen yan etkiler ve etkinin potansiyalizasyonu açısından gözlenmelidir. Nöroleptik tıbbi ürünler, eğer apomorfine ile beraber kullanılırsa antagonistik etki gösterir. Apomorfine ve klozapin arası potansiyel etkileşim vardır. Fakat klozapin nöropsikiyatrik komplikasyon semptomlarını azaltmak için de kullanılabilir. Eğer, dopamin agonistleriyle tedavi gören parkinson hastalarında bir nöroleptik tıbbi ürün kullanılacaksa, mini-pompa veya şırınga sürücüsüyle verilen apomorfine dozunda dereceli azaltma düşünülmelidir (nöroleptik malignant sendromun semptomları dopaminerjik tedavinin ani kesilmesiyle nadiren olarak bildirilmiştir). QT aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla apomorfine kullanımından sakınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşme çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

APO-GO Ampulün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

APO-GO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

APO-GO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Apomorfinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Apomorfinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da APO-GO tedavisinin durdurulup/ durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve APO-GO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları teratojenik etkiler göstermemiş ancak, anneye toksik olan dozlar sıçanlara verildiğinde yeni doğanda solunum yetersizliğine neden olmuştur. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Apomorfinle tedavi gören hastalarda uyku hali veya ani uyku epizodları gelişebileceğinden, bunlar düzelinceye kadar hastalara araç ve makine kullanımından sakınmaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$)

Çok seyrek ($< 1/10,000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Yaygın olmayan:

Apomorfinele tedavi gören hastalarda hemolitik anemi ve trombositopeni bildirilmiştir.

Seyrek:

Apomorfinele HCl ile tedavi sırasında eozinofili nadiren oluşabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek:

Sodyum metabisülfite varlığından dolayı anafilaksi ve bronkospazm dahil alerjik reaksiyonlar oluşabilir.

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın:

Parkinson hastalarında nöropsikiyatrik bozukluklar yaygındır. APO-GO bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Apomorfinele HCl tedavisi sırasında geçici hafif bilinç bulanıklığı ve görsel halüsinasyonlar dahil nöropsikiyatrik bozukluklar oluşabilir.

Bilinmiyor:

Özellikle yüksek dozlarda apomorfinele dahil parkinson hastalığının tedavisi için dopamin agonistleri ile tedavi gören hastalarda, genellikle tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılmasıyla geri dönüşümlü olarak patolojik kumar oynama, cinsel istekte artış ve hiperseksüalite belirtileri bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın:

Tedavinin başlangıcında apomorfine HCl'in her dozuyla geçici sedasyon oluşabilir; bu genellikle ilk birkaç hafta içinde düzelir. Apomorfine uyku gelişimine neden olur. Baş dönmesi, hipotansiyon bildirilmiştir.

Yaygın olmayan:

Apomorfine bazı vakalarda ciddi olarak "on" periyodu sırasında diskineziyi indükleyebilir ve çok az hastada tedavinin kesilmesine neden olmuştur.

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan:

Postural hipotansiyon seyrek olarak gözlenir ve genellikle geçicidir.

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın:

Apomorfine tedavisi sırasında esneme bildirilmiştir.

Yaygın olmayan:

Solunum güçlükleri bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın:

Genellikle domperidon kesilmesinin sonucu olarak, özellikle apomorfine tedavisine ilk başladığında bulantı ve kusma bildirilmiştir.

Deri ve subkütan doku hastalıkları:

Yaygın olmayan:

Lokal ve yaygın döküntü bildirilmiştir.

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Çok yaygın:

Çoğu hastada özellikle sürekli kullanımla enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gelişebilir. Bunlar arasında, subkütan nodüller, sertleşme, eritem, aşırı hassasiyet ve panikülit yer alır. İritasyon, kaşıntı, çürükler ve ağrı gibi diğer değişik lokal reaksiyonlar gelişebilir.

Yaygın değil:

Enjeksiyon bölgesi nekrozu ve ülser bildirilmiştir.

Bilinmiyor:

Periferel ödem bildirilmiştir.

Araştırmalar:

Yaygın değil:

Apomorfin alan hastalarda pozitif Coombs' testi bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bu uygulama yoluyla apomorfin aşırı dozajı üzerine limitli deneyim bulunmaktadır. Aşırı dozaj semptomları aşağıda önerildiği şekilde empirik olarak tedavi edilmelidir:

Aşırı kusma domperidon ile tedavi edilebilir.

Solunum depresyonu naloksan ile tedavi edilebilir.

Hipotansiyon: Uygun ayarlamalar yapılmalıdır; ör; yatariken ayak yüksekliğini artırmak.

Bradikardi atropinle tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Dopamin agonistleri

ATC Kodu : N04B C07

Apomorfin dopamin reseptörlerinin direkt stimulanıdır ve hem D1 hem de D2 reseptör agonisti özellikleri gösterirken levodopa ile metabolik veya transport yollarını paylaşmaz.

Her ne kadar deney hayvanlarında, apomorfin uygulaması nigro-striatal hücrelerin ateşleme (deşarj) hızını baskılırsa da, düşük dozun endojen dopamin salınımının pre-sinaptik inhibisyonuyla lokomotor aktivitede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Parkinsona bağlı yetersizlik üzerine etkisi post-sinaptik reseptör bölgeleri aracılığıylaadır. Bu bifazik etki insanlarda da gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Apomorfın subkütan enjeksiyonu sonrası farmakokinetiği iki kompartımanlı model olarak tanımlanmıştır. Apomorfın bir potent agonist olarak parkinson ve diğer nörolojik hastalıkların akut ve kronik çalışmalarında kullanılmıştır.

Emilim:

Apomorfın, subkütan dokudan hızlı ve tam olarak absorbe olur, bu klinik etkisinin hızlı başlaması (4-12 dakika) ile uyumludur.

Dağılım:

Serebrospinal sıvıdaki apomorfın seviyesi ile klinik cevap iyi ilişkilidir; ilacın dağılımını en iyi iki- kompartımanlı model tanımlar.

Dağılım yarı ömrü $5(\pm 1.1)$ dakikadır.

Biyotransformasyon:

Apomorfın metabolizmasının, totalin yaklaşık olarak yüzde onu şeklinde glukuronidasyon ve sülfonasyon aracılığıyla; diğer yollar tanımlanmamıştır.

Eliminasyon:

Ana eliminasyon yolu böbrek aracılığıyla. Metabolitleri aktif değildir.

Eliminasyon yarı-ömrü $33 (\pm 3.9)$ dakikadır. Hızlı itrah edildiği için (yaklaşık 1 saat) klinik etki süresi kısadır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Apomorfın eliminasyonu dozla orantılı ve linear olarak gerçekleşir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılarda, böbrek ve karaciğer bozukluğu olan kişilerde yetişkinlerle aynı farmakokinetik profil gözlenmiştir. Çocuklarda kullanımı kontrendike olduğundan veriler mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kısa ürün bilgilerinin diğer kısımlarında yer alan bilgiler yanında tekrarlanan doz subkütan toksisite çalışmaları insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

In vitro genotoksosite çalışmaları apomorfinin oksidasyonuyla oluşan ürünlerden dolayı mutajenik ve klastojenik etkiler göstermiştir. Fakat apomorfin yapılan *in vivo* çalışmalarda genotoksik değildir.

Üreme üzerine apomorfin etkileri, sıçanlarda araştırılmıştır. Apomorfin bu türlerde teratojenik değildir, fakat anneye toksik olan dozların yeni doğanda solunum güçlüğü ve maternal kayıplara neden olduğu bildirilmiştir.

Karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum metabisülfite (E223)

Hidroklorik asit (% 37) (pH'yı 3.0-4.0'e ayarlamak için)

Sodyum hidroksit (% 99) (pH'yı 3.0-4.0'e ayarlamak için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu ürün diğer tıbbi ürünlerle birlikte karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'yi aşmayan oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların erişemeyeceği ve göremeyeceği yerlerde, ambalajı içinde saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal dış kutusu içinde saklayınız.

Dondurmayınız. Donmuş çözeltiliyi çözüp kullanmayınız.

Aşırı nem ve sıcaklıktan koruyunuz.

Ampul içindeki çözeltili yeşile dönmüşe, kullanmayınız.

Çözeltiliyi kullanım öncesi görsel olarak muayene ediniz. Sadece berrak ve renksiz çözeltili içeren ampulleri kullanınız.

Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan veya arta kalan çözeltili atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ml enjeksiyonluk çözelti içeren, 5 adet Tip 1 cam ampul içeren kutularda mevcuttur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler veya atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

Sürekli infüzyon ve mini-pompa veya şırınga sürücüsünün kullanımı:

Hangi mini-pompa ve/veya şırınga sürücüsünün kullanılacağı, gereken dozaj ayarlamaları hastanın kişisel ihtiyacına göre doktor tarafından belirlenmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. Ltd. Şti.

Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3, D:2-3,

06520, ankaya/ Ankara

Tel: 0312 219 62 19

Fax: 0312 219 60 10

e-mail: info@genilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

111/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 04/02/2002

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ