

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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-Hemihydrat.

Jede 20 ml Patrone enthält 100 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriummetabisulfit (E 223) 0,5 mg pro ml.

APO-go enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 20 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung in einer Patrone.

Klare, farblose Infusionslösung ohne sichtbare Partikel.

pH 3,0 – 4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

APO-go ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen.

Zur Behandlung motorischer Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Morbus Parkinson, die durch oral verabreichte Antiparkinsonmittel 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 Apomorphintherapie 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, sollen 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 bei dem einzelnen Patienten die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sorgfältig bewertet werden, um sicherzustellen, dass der Nutzen das Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Apomorphin-Therapie soll 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 soll 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 soll um nicht mehr als 0,5 bis 1,0 mg pro Tag erhöht werden. Sobald eine ausreichende Kontrolle der motorischen Symptome vorliegt, kann die stündliche Infusionsrate stabil bleiben. Sie liegt in der Regel zwischen 2 mg/Std. und 8 mg/Std. (0,4 ml und 1,6 ml). Die Infusion soll auf die Wachphase beschränkt sein. Eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden ist nicht ratsam, außer der Patient leidet während der Nachtstunden unter schweren Problemen (nach ärztlicher Anweisung). Zu beachten ist, dass die tägliche Gesamtdosis 100 mg nicht überschreiten darf.

Eine Patrone darf bis zu 48 Stunden benutzt werden, solange alle 24 Stunden der Infusionsschlauch erneuert und die Infusionsstelle gewechselt wird.

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

Ein Gewöhnungseffekt gegenüber der Behandlung scheint nicht einzutreten, solange während der Nachtstunden eine mindestens 4-stündige Behandlungspause eingehalten wird. In jedem Fall soll 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 werden und nach Möglichkeit ganz abgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Ältere Patienten 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 Patienten mit Apomorphin unterschied sich nicht von jener jüngerer Patienten. Dennoch ist bei Beginn der Therapie bei älteren Patienten 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 als kontinuierliche subkutane Infusion mittels Minipumpe verabreicht wird. APO-go ist für die Anwendung mit einer Pumpe (der Crono APO-go III Infusionspumpe oder der Crono PAR4 20 Infusionspumpe) und der CronoBell Sleeve konzipiert. Dabei handelt es sich um CE-gekennzeichnete Medizinprodukte.

Hinweise zur Vorbereitung der Infusion siehe Abschnitt 6.6.

Apomorphin darf nicht intravenös angewendet werden.

Nicht verwenden, wenn sich die Infusionslösung grün verfärbt hat. Die Infusionslösung ist vor Verwendung auf sichtbare Veränderungen zu prüfen. Nur klare, farblose und partikelfreie Infusionslösungen 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit Arzneimitteln der Klasse der 5-HT₃-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 ist mit Vorsicht bei Patienten mit Nieren-, Lungen- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie bei Patienten, die zu Übelkeit und Erbrechen neigen, anzuwenden.

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

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

Da Apomorphin, insbesondere in hoher Dosis das Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls erhöhen kann, ist bei der Behandlung von 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 kongestives Herzversagen, 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 Diuretikatherapie.

Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten die Risikofaktoren erneut geprüft werden.

Apomorphin wird mit lokalen subkutanen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Diese lokalen subkutanen Nebenwirkungen können manchmal reduziert werden, indem abwechselnd verschiedene Injektionsstellen gewählt werden. Auch die Massage der Injektionsstelle und eine gute Hauthygiene können solchen Nebenwirkungen entgegenwirken.

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

Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, besonders 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, besonders bei Patienten mit Morbus Parkinson. Die Patienten müssen darüber informiert werden und angewiesen werden, während der Apomorphin-Behandlung beim Lenken 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, zwanghaften Geldausgebens oder Einkaufens, Essattacken und Esszwang. Wenn solche Symptome auftreten, sollte eine Senkung der Dosis bzw. ein ausschleichendes Absetzen der 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 Produkts führt. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden.

APO-go enthält Natriummetabisulfit, welches in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 mit Sicherheit begleitende Arzneimittel für ihren 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 Reduktion der Apomorphin-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn die Verabreichung mittels Minipumpe erfolgt (Symptome, die auf ein malignes Neuroleptika-Syndrom hinweisen, wurden bei plötzlichem Absetzen der dopaminergen Therapie selten beobachtet).

Basierend auf Berichten über schwerwiegende Hypotonie und Bewusstlosigkeit bei der Verabreichung 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 möglicherweise die Symptome bei Patienten mit Parkinson-Krankheit verschlimmern und ihre Anwendung soll 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, speziell denjenigen 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 Verabreichung von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich 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 soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich. Falls das Arzneimittel angewendet wird, erfordert das Risiko einer Atemdepression bei Neugeborenen eine genaue Überwachung unmittelbar nach der Geburt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/abgebrochen oder ob die Therapie mit APO-go fortgesetzt/abgebrochen wird, soll den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen von APO-go für die Frau berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine Daten über die Auswirkungen von APO-go auf die Fertilität.

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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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 vorübergehende)				Impulskontrollstörungen ² , Aggression, Agitiertheit

		nder leichter Verwirrtheit und visueller Halluzinationen)				
Erkrankungen des Nervensystems		Vorübergehende Sedierung ³ , Somnolenz, Schwindelgefühl/Benommenheit	Dyskinesie ⁴ , plötzliche Schlafepisodes 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

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: www.basg.gv.at/
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:

- Übermäßiges Erbrechen kann mit Domperidon behandelt werden.
- Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden.
- Hypotonie: Geeignete Maßnahmen sind zu ergreifen, z. B. Höherstellen 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 angenommen wird, dass dies auf eine präsynaptische Hemmung der endogenen Dopaminausschüttung zurückzuführen ist), wird seine Wirkung 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 von 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 dann tatsächlich 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/Stunde täglich bis entweder maximal 8 mg pro Stunde oder bis zur Kontrolle der motorischen Symptome erhöht, je nachdem, was zuerst eintrat. Andere Antiparkinson-Mittel 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).

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) in Stunden	LS-Mittelwert (SE) der Änderung in Stunden	LS-Mittelwert (SE) der Differenz in 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	

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 zusammengefasst und zeigen, dass Patienten, die in der DBP mit Apomorphin behandelt

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

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

Behandlungsgruppe	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)
Apomorphin-naiv	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)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für APO-go 5 mg/ml Infusionslösung in einer Patrone 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 vom 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 ($\pm 1,1$) 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 ($\pm 1,1$) Minuten und die Eliminationshalbwertszeit 33 ($\pm 3,9$) Minuten beträgt.

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 Atemstillstand bei den neugeborenen Ratten führen können.

Karzinogenitätsstudien wurden an Mäusen (kurzfristig) und Ratten (lebenslang) durchgeführt. 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 in der bei Patienten verschriebenen Dosis ein Risiko für die Umwelt darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (E 223)
Salzsäure, konzentriert (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 dem Öffnen muss APO-go sofort verwendet werden.
Nach 48 Stunden ist nicht verwendete Infusionslösung zu verwerfen und eine neue Patrone anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lagerungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 20 ml Typ I, silikonisierte Klarglas-Patrone mit einem ChlorbutylGummistopfen, Aluminiumdichtung (mit violetter Flip-Off-Kappe) und einem silikonisierten Chlorbutyl-Gummikolben.

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

Die CronoBell Sleeve wird separat in Blisterpackungen mit 5 CronoBell Sleeves zur Verfügung gestellt.

Bündelpackungen mit 25 und 50 Patronen sind erhältlich:

- Die 25-Patronen-Bündelpackung besteht aus 5 Packungen mit jeweils 5 Patronen.
- Die 50-Patronen-Bündelpackung besteht aus 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 Infusionslösung ist nach 48 Stunden zu verwerfen.

Nicht verwenden, wenn sich die Infusionslösung grün verfärbt hat. Die Infusionslösung ist vor der Verwendung auf sichtbare Veränderungen zu prüfen. Nur klare, farblose und partikelfreie Infusionslösungen dürfen verwendet werden.

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

So wird die Infusion mit APO-go vorbereitet:

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

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

- 1 x Infusionsschlauch
- 1 x CronoBell Sleeve
- 1 x Patrone
- 1 x Pumpe (Crono APO-go III Infusionspumpe oder Crono PAR4 20 Infusionspumpe) mit Manschettenanschluss
- Tablett

Bei Bedarf wird eine Box mit sterilen Luer Verschlusskappen zur Einmalnutzung zu Verfügung gestellt.



Infusionsschlauch



CronoBell Sleeve



Patrone



Luer Verschlusskappe



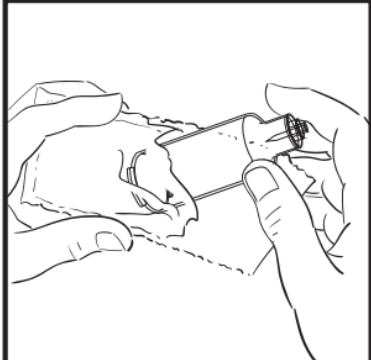
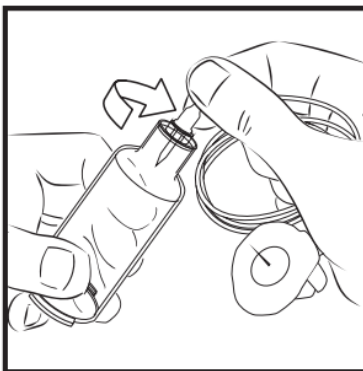
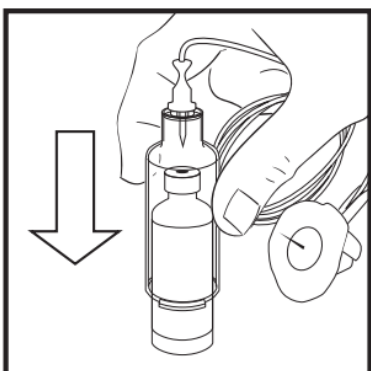
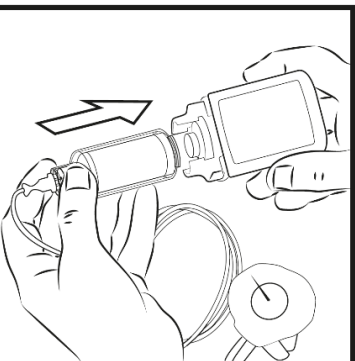
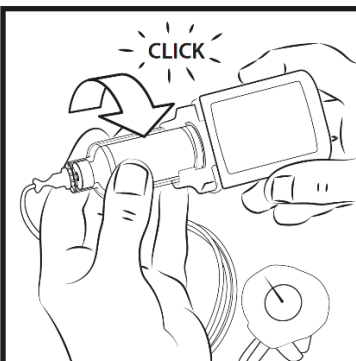
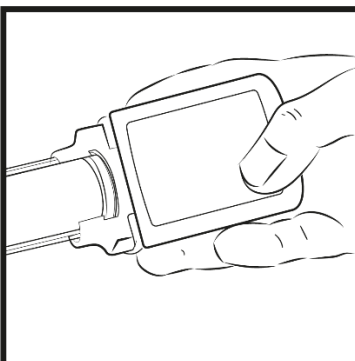
oder

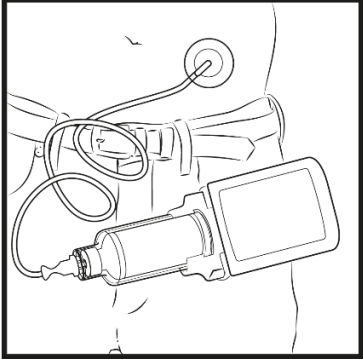
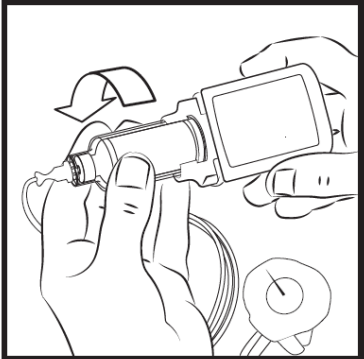
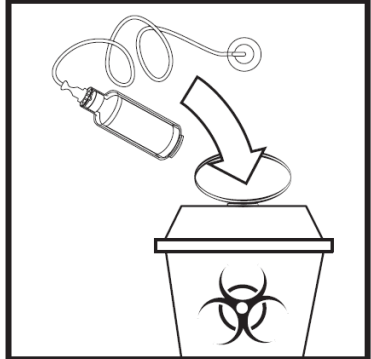
Crono PAR4 20 Infusion
Pumpe mit Manschettenanschluss

Bitte beachten Sie, dass es drei verschiedene Szenarien zum Verwenden und Wechseln der Patrone gibt, die in den folgenden Schritten gezeigt werden.

Anweisungen zur Verwendung der Patrone für einen Tag

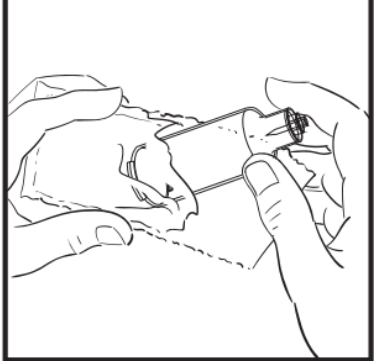
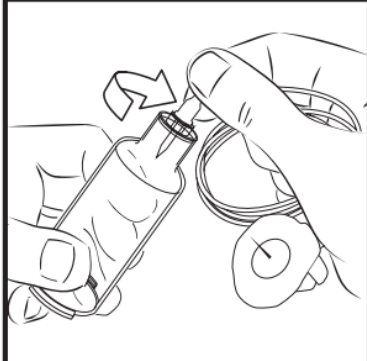
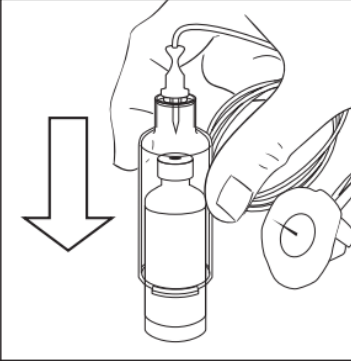
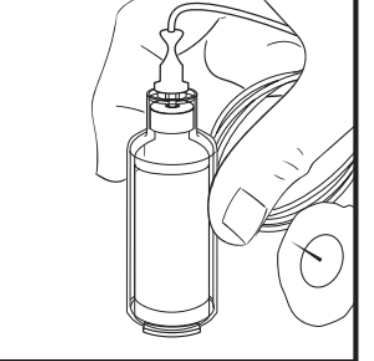
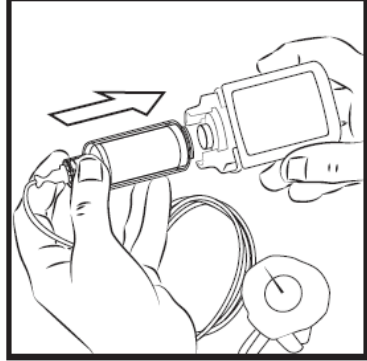
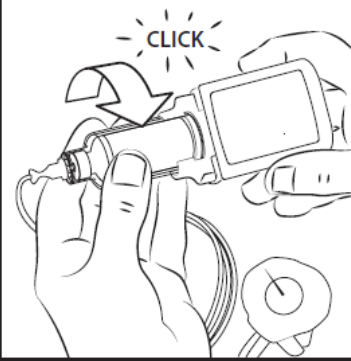
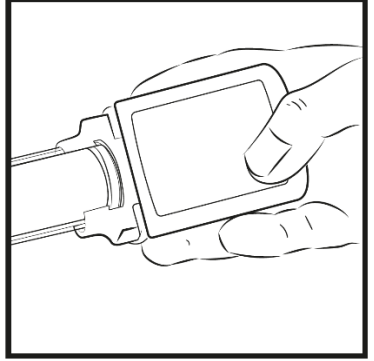
Bitte folgen Sie den unten angeführten Anweisungen, falls Sie die Infusion für einen Tag anwenden, ohne diese tagsüber zu wechseln:

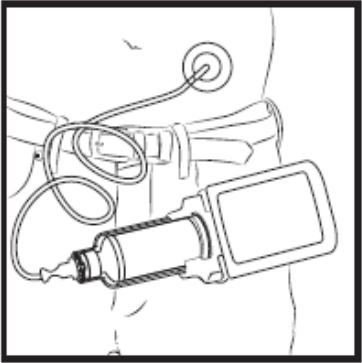
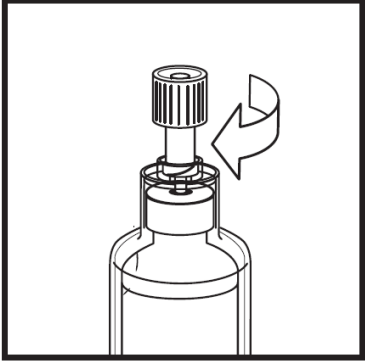
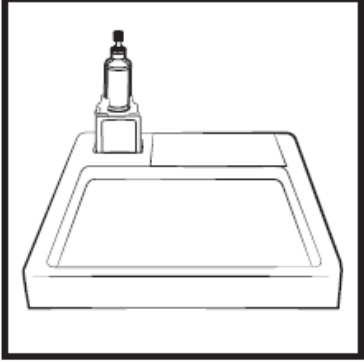
		
1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.	2. Entfernen Sie die Plastikverschlusskappe von der Patrone und entsorgen Sie diese.	3. Nehmen Sie die CronoBell Sleeve aus der sterilen Verpackung.
		
4. Schließen Sie den Infusionsschlauch an die Oberseite der CronoBell Sleeve an und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie festsitzt.	5. Stellen Sie die Patrone auf eine ebene Fläche und drücken Sie die CronoBell Sleeve fest auf die Patrone, bis der Gummistopfen oben in der Patrone durchgestochen ist.	6. Die CronoBell Sleeve (mit Patrone und Infusionsschlauch) kann jetzt an die Pumpe angeschlossen werden.
		
7. Schieben Sie die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) in die Manschette der Pumpe und richten Sie die Außenlippe der CronoBell Sleeve mit dem Spalt in der Pumpenmanschette aus.	8. Drehen Sie die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) nach dem Einsetzen im Uhrzeigersinn, bis sie einrastet.	9. Auf Anweisung Ihres medizinischen Fachpersonals kann der Infusionsschlauch vorbereitet werden. Führen Sie den Infusionsschlauch gemäß den Anweisungen Ihres medizinischen Fachpersonals ein. Bitte beachten Sie den APO-go Skin

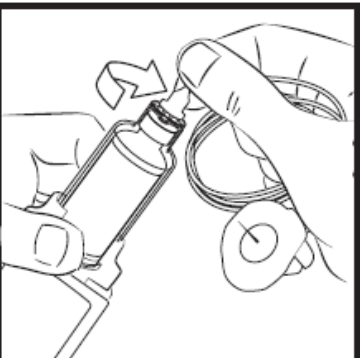
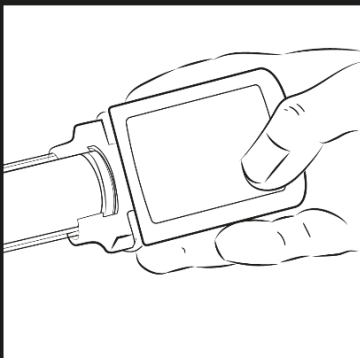
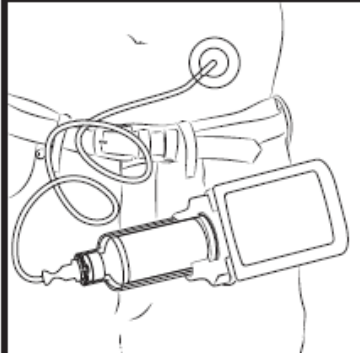
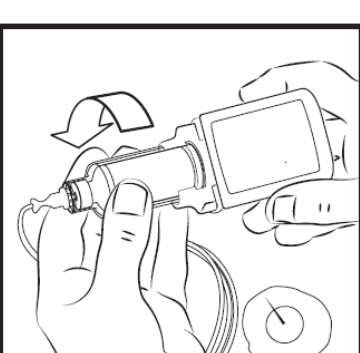
		Management Guide (Hinweise zur Hautpflege).
		
10. Ist die Nadel des Infusionsschlauchs in den Körper eingeführt, kann die Pumpe gestartet werden. Nach Ende der Infusion, kann die Pumpe ausgeschaltet und vom Körper/Patienten entfernt werden. Die Infusion wird üblicherweise vor dem Schlafen beendet.	11. Gehen Sie sicher, dass der Schieber der Pumpe komplett zurückgezogen ist. Erst dann kann die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) und der Infusionsschlauch zurückgedreht und abgelöst werden.	12. Entsorgen Sie die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) und den Infusionsschlauch in einem speziell hierfür vorgesehenen Behälter für die Entsorgung scharfer und spitzer Gegenstände.

Anweisungen zur Verwendung derselben Patrone über 2 Tage

Bitte folgen Sie den unten angeführten Anweisungen, falls Sie die Infusion für maximal 48 Stunden anwenden:

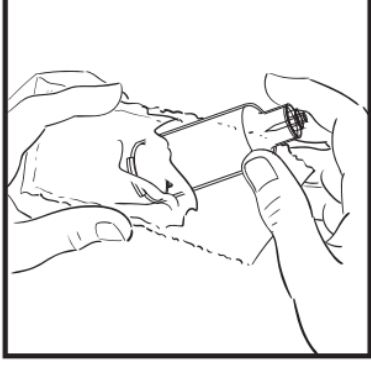
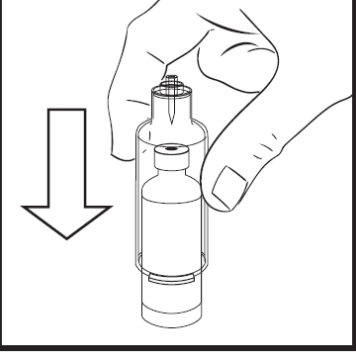
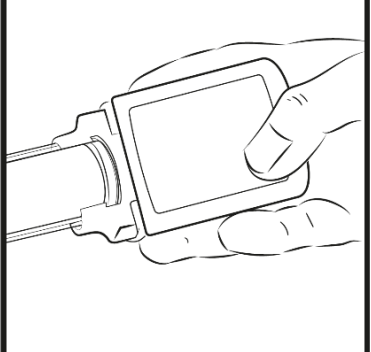
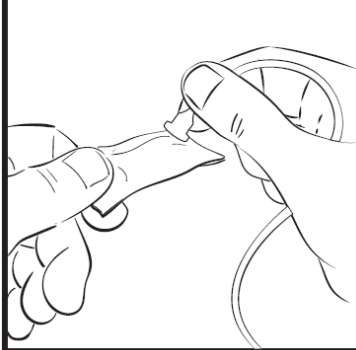
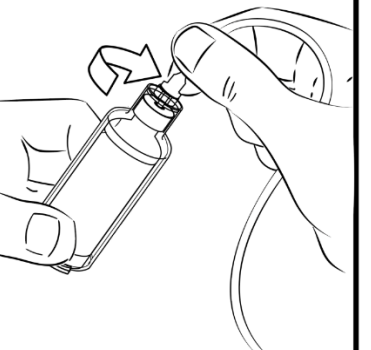
		
1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.	2. Entfernen Sie die Plastikverschlusskappe von der Patrone und entsorgen Sie diese.	3. Nehmen Sie die CronoBell Sleeve aus der sterilen Verpackung.
		
4. Schließen Sie den Infusionsschlauch an die Oberseite der CronoBell Sleeve an und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie festsitzt.	5. Stellen Sie die Patrone auf eine ebene Fläche und drücken Sie die CronoBell Sleeve fest auf die Patrone, bis der Gummistopfen oben in der Patrone durchstoßen ist.	6. Die CronoBell Sleeve (mit Patrone und Infusionsschlauch) kann jetzt an die Pumpe angeschlossen werden.
		
7. Schieben Sie die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) in die Manschette der Pumpe und richten Sie die Außenlippe der CronoBell Sleeve mit dem Spalt in der Pumpenmanschette aus.	8. Drehen Sie die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) nach dem Einsetzen im Uhrzeigersinn, bis sie einrastet.	9. Auf Anweisung Ihres medizinischen Fachpersonals kann der Infusionsschlauch vorbereitet werden. Führen Sie den Infusionsschlauch gemäß den Anweisungen Ihres medizinischen Fachpersonals ein. Bitte beachten Sie den APO-go Skin Management Guide (Hinweise zur Hautpflege).

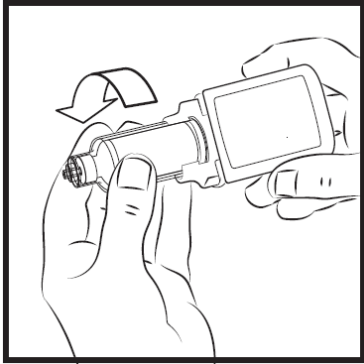
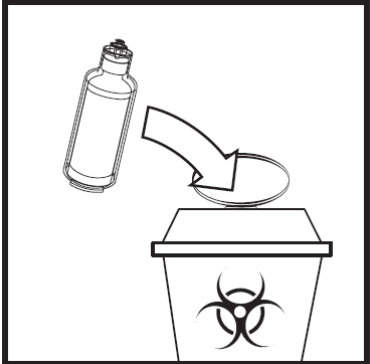
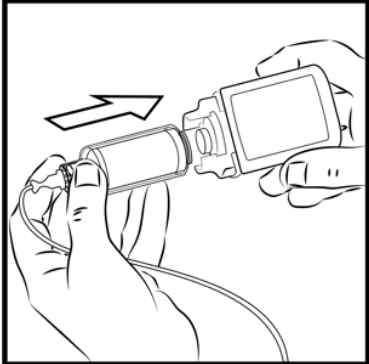
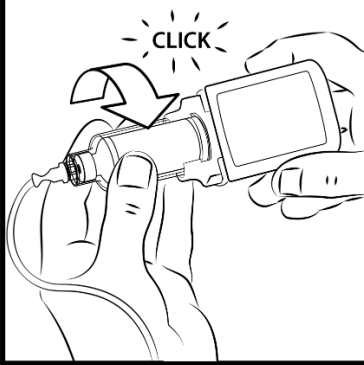
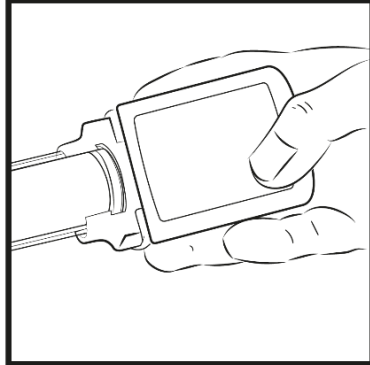
	So legen Sie die Pumpe mit Patrone und CronoBell Sleeve für die Nacht zur Seite (Schritte 11-13)	
10. Ist die Nadel des Infusionsschlauchs in den Körper eingeführt, kann die Pumpe eingeschaltet und die Infusion gestartet werden. Nach Ende der Infusion, schalten Sie die Pumpe aus. Die Infusion wird üblicherweise vor dem Schlafen beendet.		11. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände wie im ersten Schritt und entfernen Sie den Infusionsschlauch vom Körper/Patienten. Platzieren Sie die Pumpe vertikal auf das Tablett, noch mit der Patrone / Sleeve verbunden. Entfernen Sie den Infusionsschlauch von der Pumpe und entsorgen Sie diese in einem speziell hierfür vorgesehenen Behälter für die Entsorgung scharfer und spitzer Gegenstände. Wischen Sie Verschüttetes mit dem Alkoholtupfer ab.
		So starten Sie die Infusion am nächsten Morgen (Schritte 14-17)
12. Schrauben Sie die sterile Luer Verschlusskappe auf die CronoBell Sleeve (die Patrone bleibt drinnen).	13. Bewahren Sie das Tablett mit der Infusionspumpe an einem sicheren Platz auf. Unter 30°C lagern und nicht im Kühlschrank aufbewahren. Außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.	

		
14. Am folgenden Tag waschen und trocknen Sie Ihre Hände.	15. Schrauben Sie die Luer Verschlusskappe ab und entsorgen Sie diese im Müll. Reinigen Sie die Oberfläche der CronoBell Sleeve mit einem Alkohotupfer. Nehmen Sie einen neuen Infusionsschlauch und schließen Sie diesen an die Oberseite der CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) an und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest sitzt.	16. Auf Anweisung Ihres medizinischen Fachpersonals kann der Infusionsschlauch vorbereitet werden. Führen Sie den Infusionsschlauch gemäß den Anweisungen Ihres medizinischen Fachpersonals ein. Bitte beachten Sie den APO-go Skin Management Guide (Hinweise zur Hautpflege).
		
17. Ist die Nadel des Infusionsschlauchs in den Körper eingeführt, kann die Pumpe gestartet werden. Nach Ende der Infusion, kann die Pumpe ausgeschaltet und vom Körper/Patienten entfernt werden.	18. Gehen Sie sicher, dass der Schieber der Pumpe komplett zurückgezogen ist. Erst dann kann die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) und der Infusionsschlauch zurückgedreht und abgelöst werden.	19. Entsorgen Sie die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) und den Infusionsschlauch in einem speziell hierfür vorgesehenen Behälter für die Entsorgung scharfer und spitzer Gegenstände.

Anweisungen zum Wechseln der Patrone im Laufe des Tages

Wenn Sie die Patrone länger als einen Tag verwenden, kann es erforderlich sein, eine neue Patrone zu verwenden, wenn die alte verbraucht ist. Bitte wenden Sie die folgenden Schritte an, wenn Sie die Patrone tagsüber wechseln:

		
1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.	2. Entfernen Sie die Plastikverschlusskappe von der Patrone und entsorgen Sie diese.	3. Nehmen Sie die CronoBell Sleeve aus der sterilen Verpackung.
		
4. Stellen Sie die Patrone auf eine ebene Fläche und drücken Sie die CronoBell Sleeve fest auf die Patrone, bis der Gummistopfen oben in der Patrone durchstochen ist.	5. Die CronoBell Sleeve (mit der Patrone) kann jetzt an die Pumpe angeschlossen werden. Wischen Sie Verschüttetes mit dem Alkoholtupfer ab.	6. Stoppen Sie die Infusion.
		
7. Lösen Sie den Infusionsschlauch von der benutzten CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen), wobei der Infusionsschlauch in der Haut bleibt.	8. Wischen Sie das Ende des Infusionsschlauchs mit einem frischen Alkoholtupfer ab. Um Kontaminationen zu vermeiden, dürfen Sie das Ende des Infusionsschlauchs, außer zum Abwischen, nicht berühren.	9. Schließen Sie den Infusionsschlauch an eine neue CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) an.

		
10. Gehen Sie sicher, dass der Schieber der Pumpe komplett zurückgezogen ist. Erst dann kann die benutzte CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) zurückgedreht und abgelöst werden.	11. Entsorgen Sie die benutzte CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) in einem speziell hierfür vorgesehenen Behälter für die Entsorgung scharfer und spitzer Gegenstände.	12. Schieben Sie die neue CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) in die Manschette der Pumpe und richten Sie die Außenlippe der CronoBell Sleeve mit dem Spalt in der Pumpenmanschette aus.
		
13. Wenn eingesetzt, drehen Sie die CronoBell Sleeve (mit der Patrone drinnen) im Uhrzeigersinn, bis sie einrastet.	14. Die Pumpe kann eingeschaltet und die Infusion gestartet werden.	

Anmerkung: Unterschiedliche Infusionsschläuche erfordern unterschiedliche Einföhrungstechniken. Die Wahl der Kanüle erfolgt durch den Arzt.

Die Bedienungsanleitungen für die Pumpe und die CronoBell Sleeve sind für das medizinische Fachpersonal bestimmt. Wenden Sie sich an diese, um Informationen darüber zu erhalten, wie Sie APO-go für die kontinuierliche Infusion und zusätzliche Bolus-Dosierung einrichten können.

Dieses Arzneimittel wird mit einer anderen Dosierpumpe verwendet als andere marktübliche Apomorphinprodukte. Wenn der Patient also von oder zu einem anderen Arzneimittel wechselt, ist eine erneute Schulung unter der Aufsicht eines Arztes erforderlich.

Nach der Verwendung müssen der Infusionsschlauch, die CronoBell Sleeve und 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18,
61118 Bad Vilbel,
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140268

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.