

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Britaject 5 mg/ml infuzní roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje 5 mg hemihydrátu apomorfin-hydrochloridu.

Jedna 20ml zásobní vložka obsahuje 100 mg hemihydrátu apomorfin-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Disiřičitan sodný (E 223) 0,5 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok v zásobní vložce.

Roztok je čirý, bezbarvý a prakticky bez viditelných částic.

pH 3,0-4,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Britaject je indikován u dospělých.

Léčba motorických fluktuací (fenomén „on-off“) u pacientů s Parkinsonovou chorobou, které nejsou dostatečně kontrolovány perorálně podávanými antiparkinsoniky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Výběr pacientů, pro které je Britaject vhodný:

Pacienti, u nichž byla v úvodní fázi léčby apomorfinem prokázána dobrá odpověď v období „on“, ale u kterých zůstává celková kontrola onemocnění při použití intermitentních injekcí neuspokojivá, nebo pacienti, kteří vyžadují mnoho a časté injekce, mohou být převedeni na kontinuální subkutánní infuzi minipumpou. Pacienti, kteří mají častá „off“ období, která nejsou kontrolována perorální/transdermální léčbou, mohou být rovněž převedeni na kontinuální subkutánní infuzi minipumpou bez předchozího použití intermitentních injekcí.

Pacienti vybraní pro léčbu přípravkem Britaject mají být schopni sami nastavit infuzní systém nebo mají mít zodpovědného pečovatele, který je schopen infuzní systém v případě potřeby nastavit.

U pacientů léčených apomorfinem bude obvykle zapotřebí zahájit podávání domperidonu minimálně dva dny před zahájením léčby. Dávka domperidonu se má titrovat na nejnižší účinnou dávku a podávání se má kdykoli, je-li to možné, ukončit. Před rozhodnutím zahájit léčbu domperidonem a apomorfinem je třeba důkladně zvážit rizikové faktory prodloužení intervalu QT u konkrétního pacienta, aby bylo zajištěno, že přínos léčby převyšuje riziko (viz bod 4.4).

Léčba apomorfinem se zahajuje v kontrolovaném prostředí specializované kliniky. Během titrace dávky apomorfinu má být pacient pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou Parkinsonovy choroby (např. neurolog). Před zahájením léčby přípravkem Britaject je nutné optimalizovat pacientovu léčbu levodopou s dopaminovými agonisty nebo bez nich.

Dávkování

Stanovení prahové dávky

Prahová dávka pro kontinuální infuzi má být určena následovně:

Kontinuální infuze se zahajuje rychlostí 1 mg apomorfinu (0,2 ml) za hodinu a poté se každý den zvyšuje podle individuální odpovědi. Zvýšení rychlosti infuze nemá překročit 0,5 mg - 1,0 mg/h za den. Jakmile nastane dostatečná kontrola motorických příznaků, může rychlost infuze zůstat stabilní a obvykle se bude pohybovat mezi 2 mg/h a 8 mg/h (0,4 ml a 1,6 ml). Infuze mohou probíhat pouze v době bdění. Nedoporučují se 24hodinové infuze, pokud pacient nemá závažné noční problémy (podle pokynů lékaře). Doporučená celková denní dávka nemá překročit 100 mg.

Pacienti mohou zásobní vložku používat až 48 hodin, pokud je každých 24 hodin použita nová infuzní linka a zvoleno jiné místo pro infuzi.

Pro pacienty může být vhodné doplnit kontinuální infuzi občasnými bolusovými dávkami podle potřeby a podle pokynů lékaře (maximální denní dávka 100 mg ale nesmí být překročena).

Zdá se, že k toleranci na léčbu nedochází, pokud fáze bez léčby přes noc trvá alespoň 4 hodiny.

V každém případě je třeba místo infuze měnit každých 24 hodin.

Nastavení léčby

Dávkování lze měnit podle odpovědi pacienta.

Optimální dávka apomorfinu se u jednotlivých pacientů liší, ale jakmile je nastavena, zůstává u každého pacienta relativně konstantní.

Upozornění pro pokračující léčbu

V klinických studiích bylo obvykle možné provést určité snížení dávky levodopy a dalších antiparkinsonik; účinek se u jednotlivých pacientů značně liší a musí být pečlivě řízen zkušeným lékařem.

Po nastavení léčby lze u některých pacientů léčbu domperidonem postupně snižovat a pokud je to možné, úplně ji ukončit.

Pediatrická populace

Britaject je kontraindikován u dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Starší pacienti jsou v populaci pacientů s Parkinsonovou chorobou výrazně zastoupeni a tvoří velkou část subjektů hodnocených v klinických studiích s apomorfinem. Léčba starších pacientů apomorfinem se od léčby mladších pacientů neliší. Doporučuje se však zvláštní opatrnost při zahajování léčby, protože existuje riziko posturální hypotenze.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je možné postupovat podle režimu dávkování, který je obdobný doporučenému režimu u dospělých a starších osob (viz bod 4.4).

Způsob podání

Britaject je určen k subkutánnímu podání.

Britaject je předředený roztok určený k použití bez ředění jako kontinuální subkutánní infuze pomocí minipumpy. Britaject je určen k použití s pumpou (infuzní pumpa Crono APO-go III nebo infuzní pumpa Crono PAR4 20) a návkem CronoBell.

Jedná se o zdravotnické prostředky s označením CE.

Souhrn pokynů pro nastavení infuze je uveden v bodě 6.6.

Apomorfin se nesmí podávat intravenózně.

Nepoužívejte, pokud roztok zezelenal. Roztok před použitím vizuálně zkontrolujte. Použijte pouze čirý, bezbarvý roztok bez přítomnosti částic.

4.3 Kontraindikace

U pacientů s respirační depresí, demencí, psychotickými onemocněními nebo poruchou funkce jater.

Apomorfín se nesmí podávat pacientům, u kterých je „on“ odpověď na levodopu narušena těžkou dyskinezií nebo dystonií.

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání apomorfínu s léčivými přípravky ze skupiny 5HT₃ antagonistů je kontraindikováno (včetně např. ondansetronu, granisetronu, dolasetronu, palonosetronu a alosetronu), viz bod 4.5.

Britaject je kontraindikován u dětí a dospívajících do 18 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Apomorfín se má podávat s opatrností pacientům s renálním, plicním nebo kardiovaskulárním onemocněním a osobám, které jsou náchylné k nauze a zvracení.

Zvláštní opatrnost je doporučena během zahajování léčby u starších a/nebo oslabených pacientů.

Vzhledem k tomu, že apomorfín může způsobovat hypotenzi, dokonce i při premedikaci domperidonem, je třeba opatrnosti u pacientů s preexistujícím srdečním onemocněním nebo u pacientů, kteří užívají vazoaktivní léčivé přípravky, jako jsou antihypertenziva, zejména u pacientů s preexistující posturální hypotenzí.

Vzhledem k tomu, že apomorfín, zejména ve vysokých dávkách, může zvýšit riziko prodloužení intervalu QT, je třeba opatrnosti při léčbě pacientů s rizikem arytmií typu *torsades de pointes*.

Pokud se používá v kombinaci s domperidonem, mají se u každého pacienta důkladně zhodnotit rizikové faktory. To se má provést před zahájením léčby a během léčby.

Důležité rizikové faktory zahrnují závažné základní srdeční onemocnění, jako je městnavé srdeční selhání, těžká porucha funkce jater nebo významná porucha elektrolytové rovnováhy. Dále je třeba zhodnotit léčivé přípravky, které mohou ovlivňovat elektrolytovou rovnováhu, metabolismus CYP3A4 nebo interval QT. Doporučuje se monitorovat vliv na interval QTc. EKG má být vyšetřeno:

- před zahájením léčby domperidonem,
- během fáze zahájení léčby,
- následně dle klinické potřeby.

Pacienta je třeba poučit, aby hlásil možné srdeční příznaky včetně palpitací, synkopy nebo presynkopy. Také je třeba hlásit klinické změny, které mohou vést k hypokalemii, jako je gastroenteritida nebo zahájení diuretické léčby.

Při každé návštěvě lékaře se mají znovu zhodnotit rizikové faktory.

Apomorfín je spojován s lokálními subkutánními účinky. Ty je možné někdy snížit změnou místa vpichu a masáží místa vpichu a dobrou hygienou kůže.

U pacientů léčených apomorfínem byl hlášen výskyt hemolytické anémie a trombocytopenie. V pravidelných intervalech je třeba provádět hematologické testy, stejně jako je doporučeno u levodopy.

Doporučuje se postupovat s opatrností při kombinaci apomorfínu s jinými léčivými přípravky, především s přípravky s úzkým terapeutickým rozmezím (viz bod 4.5).

U mnoha pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou se souběžně vyskytují neuropsychiatrické problémy. Je prokázáno, že u některých pacientů může apomorfin neuropsychiatrické poruchy zhoršovat. Pokud se apomorfin u těchto pacientů používá, je nutné jim věnovat zvláštní péči.

Apomorfin bývá spojován se somnolencí a s epizodami náhlého usnutí, především u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Pacienti musí být v tomto ohledu informováni a musí být upozorněni, aby byli během léčby apomorfinem zvláště opatrní, když řídí dopravní prostředky nebo obsluhují stroje. Pacienti, u kterých se vyskytne somnolence a/nebo epizody náhlého usnutí, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje. Následně je nutné zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

Impulzivní poruchy (Impulse Control Disorder, ICD)

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu včetně apomorfinu se mohou rozvinout příznaky impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, je třeba zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha vedoucí k nadměrnému užívání přípravku, která se objevuje u některých pacientů léčených apomorfinem. Před zahájením léčby je třeba pacienty a ošetřovatele upozornit na potenciální riziko vzniku DDS.

Britaject obsahuje disiřičitan sodný, který může vzácně způsobovat těžké hypersenzitivní reakce a bronchospasmus.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 20ml zásobní vložce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů, u nichž byla zvolena léčba apomorfinem, je prakticky jisté, že souběžně užívají přípravky k léčbě Parkinsonovy choroby. V úvodních fázích léčby apomorfinem je nutné u pacienta sledovat neobvyklé nežádoucí účinky nebo známky zvýšeného účinku.

Neuroleptika mohou mít antagonistický účinek, pokud se používají s apomorfinem. Potenciálně existuje interakce mezi klozapinem a apomorfinem, nicméně klozapin může být používán také k redukci příznaků neuropsychiatrických komplikací.

Pokud je nutné použít neuroleptika u pacientů s Parkinsonovou chorobou léčených agonisty dopaminu, lze při podávání minipumpou zvážit postupné snižování dávky apomorfinu (při náhlém vysazení dopaminergní léčby byly vzácně hlášeny příznaky naznačující neuroleptický maligní syndrom).

Na základě hlášení o závažné hypotenzi a ztrátě vědomí při podávání apomorfinu s ondansetronem je kontraindikováno současné podávání apomorfinu s léčivými přípravky ze skupiny 5HT₃ antagonistů (včetně např. ondansetronu, granisetronu, dolasetronu, palonosetronu a alosetronu) (viz bod 4.3).

Antiemetika s antidopaminergními účinky (například haloperidol, chlorpromazin, prometazin, prochlorperazin, metoklopramid, levopromazin a droperidol) mají potenciál zhoršit příznaky u pacientů s Parkinsonovou chorobou a je třeba se jim vyhnout. Kromě toho by užívání těchto antiemetik mohlo zvýšit riziko prodloužení intervalu QT, hypotenze a arytmií typu *torsade de pointes*.

Je třeba opatrnosti při kombinaci apomorfinu s dalšími léčivými přípravky, zejména s přípravky s úzkým terapeutickým rozmezím.

Antihypertenziva a přípravky k léčbě srdečních onemocnění

I když je apomorfín podáván spolu s domperidonem, může potencovat antihypertenzivní účinky těchto přípravků (viz bod 4.4).

Doporučuje se nepodávat apomorfín s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s použitím apomorfinu u těhotných žen.

Reprodukční studie na zvířatech nenaznačují žádné teratogenní účinky, ale dávky podávané potkanům, které jsou pro matku toxické, mohou vést k selhání dýchání u novorozeného mláděte. Viz bod 5.3.

Britaject se nemá používat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, a pokud je použit, riziko respirační deprese u novorozenců vyžaduje pečlivé monitorování bezprostředně po porodu.

Kojení

Není známo, zda se apomorfín vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti přípravku Britaject pro matku je nutno rozhodnout, zda s kojením pokračovat nebo jej přerušit, případně zda pokračovat v léčbě přípravkem Britaject nebo léčbu přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Britaject na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Apomorfín má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti léčení apomorfinem, u kterých se vyskytne somnolence a/nebo epizody náhlého usnutí, musí být informováni, že nesmí řídit ani se zapojovat do činností (např. obsluha strojů), u kterých může narušená bdělost představovat riziko závažného zranění nebo úmrtí pro ně samotné nebo pro jiné osoby, dokud tyto opakující se epizody a somnolence neodezní (viz také bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Hemolytická anemie, trombocytopenie	Eozinofilie		
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce (včetně anafylaxe a bronchospazmu) ¹		
Psychiatrické poruchy	Halucinace	Neuro-psychiatrické poruchy (včetně přechodné mírné				Impulzivní poruchy ² , agresivita, agitovanost

		zmatenosti a vizuálních halucinací)				
Poruchy nervového systému		Přechodná sedace ³ , somnolence, závrat ⁷ /točení hlavy	Dyskineze ⁴ , epizody náhlého usínání ⁵			Synkopa, bolest hlavy
Cévní poruchy			Posturální hypotenze ⁶			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Zívání	Dýchací potíže			
Gastro-intestinální poruchy		Nauzea ⁷ , zvracení ⁷				
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Lokální a generalizovaná vyrážka			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě infuze ⁸		Nekróza a ulcerace v místě vpichu			Periferní edém
Vyšetření			Pozitivní Coombsův test			

1 v důsledku přítomnosti disiřičitanu sodného

2 zahrnuje: patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualitu, nutkavé utrácení nebo nakupování, záchvatovitě a nutkavé přejídání, viz bod 4.4.

3 na začátku léčby se může vyskytnout; obvykle během prvních několika týdnů odeznívá

4 v období „on“, které může být v některých případech závažné a u několika pacientů může vést až k ukončení léčby

5 viz bod 4.4

6 posturální hypotenze je obvykle přechodná (viz bod 4.4)

7 zejména při zahájení léčby apomorfinem, někdy v důsledku vynechání domperidonu (viz bod 4.2).

8 mohou zahrnovat subkutánní noduly, indurace, erytém, citlivost, panikulitidu a lokální reakce, jako je podráždění, svědění, podlitiny, bolest

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené klinické zkušenosti týkající se předávkování apomorfinem při tomto způsobu podání. Příznaky předávkování je možné léčit empiricky, viz níže:

- Nadměrné zvracení je možné léčit domperidonem.
- Respirační deprese je možné léčit naloxonem.
- Hypotenze: je nutné přijmout vhodná opatření, například uložit pacienta na lůžko a zvednout dolní končetiny.

- Bradykardii je možné léčit atropinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, agonisté dopaminu, ATC kód: N04BC07

Apomorfín je přímý stimulant dopaminových receptorů, a ačkoli má vlastnosti agonistů receptorů D1 i D2, nemá stejné transportní ani metabolické cesty jako levodopa.

Přestože u intaktních experimentálních zvířat podávání apomorfínu potlačuje rychlost výbojů nigrostriálních buněk a při nízké dávce bylo zjištěno snížení lokomoční aktivity (soudí se, že představuje presynaptickou inhibici endogenního uvolňování dopaminu), jeho účinky na poruchu hybnosti u Parkinsonovy choroby jsou pravděpodobně zprostředkovány na postsynaptických receptorových místech. Tento bifázický efekt je pozorován i u člověka.

Účinnost a bezpečnost kontinuální subkutánní infuze apomorfínu byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, 12týdenní dvojité zaslepené studii u pacientů s Parkinsonovou chorobou s motorickými příznaky, které nebyly dostatečně kontrolovány perorální/transdermální léčbou. Pacienti, kteří vstoupili do dvojité zaslepené (DBP) fáze studie, byli vyzváni k opětovnému souhlasu s účastí v otevřené fázi (OLP) po dobu až dalších 52 týdnů. Na začátku DBP bylo randomizováno celkem 107 pacientů a 84 pacientů přešlo do OLP.

V obou fázích pacienti zahájili infuzi dávkou 1 mg/h se zvyšováním rychlosti o 0,5-1,0 mg/h denně, a to buď do maximální dávky 8 mg/h nebo do kontroly motorických příznaků, podle toho, co nastane dříve. Ostatní antiparkinsonika mohla být postupně vysazena během prvních 4 týdnů léčby. V DBP dostal každý pacient během prvního dne titrace (návštěva 3, den 1) počáteční dávku apomorfínu nebo placebo ve formě subkutánní infuze 1 mg/h. Hodinová průtoková rychlost byla upravována denním zvyšováním o 0,5-1,0 mg/h během návštěvy 3 (5-10 dní jako hospitalizovaný nebo ambulantní pacient) a až do návštěvy 6 (4. týden) dvojité zaslepené léčby na předpokládanou infuzní rychlost v ustáleném stavu 3-8 mg/h po dobu 14-18 hodin denně v závislosti na individuální snášenlivosti a účinnosti.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla průměrná změna počtu hodin „off“ za den zaznamenaná v denících pacientů v porovnání dne 0 a 12. týdne v modifikované populaci se záměrem léčit (mITT) (n=105; 53 apomorfín a 52 placebo) pomocí modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM). Analýza doby „off“ ukázala statisticky významné zkrácení doby „off“ u pacientů léčených apomorfínem ve srovnání s placebem (p=0,0047) (tabulka 1).

Tyto údaje byly podpořeny sekundárními cílovými parametry v DBP a v populaci mITT u změny denní doby „on“ bez obtěžující dyskineze a testu *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C), testovanými hierarchicky. Škála PGI-C se pohybuje od 1 (velmi výrazné zlepšení) do 7 (velmi výrazné zhoršení). Nejmenší čtverce průměrné změny v denní době „on“ bez obtěžujících dyskinezi ukázaly statisticky významné zvýšení u pacientů užívajících apomorfín ve srovnání s placebem (p=0,0022) (tabulka 1) a skóre PGI-C bylo ve 12. týdnu statisticky významně vyšší u apomorfínu ve srovnání s placebem (p<0,0001) (tabulka 2).

Tabulka 1: Souhrn výsledků účinnosti dvojité zaslepené fáze studie porovnávající kontinuální podkožní infúzi apomorfínu oproti placebu

Léčebná skupina	n	Výchozí hodnota Průměr (SD) hodiny	Cílový parametr Průměr (SD) hodiny	Průměrná změna (SE) metodou nejmenších čtverců	Průměrný rozdílný (SE) metodou nejmenších čtverců	Hodnota p

				hodiny	hodiny	
Primární cílový parametr: změna denní doby „off“ během 24 hodin						
Apomorfin	53	6,69 (2,224)	4,06 (0,414)	-2,61 (0,414)	-1,87 (0,654)	0,0047
Placebo	52	6,79 (2,569)	5,92 (0,463)	-0,75 (0,463)		
Sekundární cílový parametr: změna denní doby „on“ bez obtěžujících dyskinezií během 24 hodin						
Apomorfin	53	8,56 (2,329)	11,49 (0,423)	2,90 (0,423)	2,05 (0,666)	0,0022
Placebo	52	8,62 (2,477)	9,44 (0,476)	0,85 (0,476)		

Tabulka 2: Počet pacientů podle škály PGI-C (DBP)

Stav v týdnu 12 oproti výchozí hodnotě	Apomorfin (n=43)	Placebo (n=34)
Velmi významné zlepšení	3 (7,0 %)	0
Významné zlepšení	12 (27,9 %)	2 (5,9 %)
Minimální zlepšení	19 (44,2 %)	6 (17,6 %)
Beze změny	3 (7,0 %)	12 (35,3 %)
Minimální zhoršení	2 (4,7 %)	10 (29,4 %)
Významné zhoršení	4 (9,3 %)	3 (9,7 %)
Velmi významné zhoršení	0	0
Hodnota p (Wilcoxonův Rank Sum Test)	<0,0001	

Do OLP bylo zařazeno 84 pacientů, 40 ze skupiny s apomorfinem a 44 ze skupiny s placebem, a všichni dostávali apomorfin od následujícího dne po návštěvě DBP ve 12. týdnu, opět titrovaný od 1 mg/h do maximálně 8 mg/h nebo po zvládnutí motorických příznaků, podle toho, co nastalo dříve. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3 a ukazují, že u pacientů, kteří byli léčeni apomorfinem v DBP, pokračovala odpověď až 52 týdnů v OLP a pacienti, kteří dostávali placebo v DBP (pacienti bez předchozí léčby apomorfinem), reagovali na apomorfin a udržovali odpověď až 52 týdnů. Pro statistickou analýzu těchto výsledků nebyla data z OLP vhodná.

Tabulka 3: Souhrn výsledků účinnosti v otevřené fázi studie (*open label phase*, OLP)

Léčebná skupina	n	Průměr (SD) výchozích hodnot v OLP hodiny	Průměr (SD) hodnot v týdnu 52 v OLP hodiny	Průměrná (SD) změna hodiny
Změna denní doby „off“ během 24 hodin, týden 52 ve srovnání s výchozí hodnotou v OLP				
Apomorfin	40	4,1 (3,6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
Pacienti bez předchozí léčby apomorfinem	44	6,2 (2,9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Změna denní doby „on“ bez obtěžujících dyskinezií během 24 hodin, týden 52 ve srovnání s výchozí hodnotou v OLP				
Apomorfin	40	11,3 (3,8)	12,0 (3,3)	0,7 (3,2)
Pacienti bez předchozí léčby apomorfinem	44	9,3 (3,7)	12,2 (3,1)	3,0 (3,1)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Britaject 5 mg/ml infuzní roztok v zásobní vložce u všech podskupin pediatrické populace s Parkinsonovou chorobou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Apomorfin se rychle a kompletně vstřebává z podkožní tkáně, což koreluje s rychlým nástupem klinických účinků (4 – 12 minut) a krátké trvání klinického účinku léčivé látky (asi 1 hodina) se vysvětluje její rychlou clearance.

Distribuce

Po subkutánní injekci apomorfínu je možné jeho cestu popsat pomocí dvoukompartmentového modelu, s distribučním poločasem $5 (\pm 1,1)$ minut.

Biotransformace

Metabolismus apomorfínu je rozsáhlý a komplexní a zahrnuje enzymatické i neenzymatické cesty odbourávání. Jaterní metabolismus glukuronidací a sulfonací tvoří nejméně deset procent celkového množství. Extrahepatální metabolismus zahrnuje intravaskulární oxidaci, metylaci a enterální sulfataci.

Eliminace

Po subkutánní injekci apomorfínu je možné jeho cestu popsat pomocí dvoukompartmentového modelu, s distribučním poločasem $5 (\pm 1,1)$ minut a eliminačním poločasem $33 (\pm 3,9)$ minut.

Linearita/nelinearita

Apomorfín vykazuje lineární farmakokinetiku.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Klinická odpověď dobře koreluje s hladinami apomorfínu v likvoru. Distribuce léčivé látky je nejlépe popsána pomocí dvoukompartmentového modelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie subkutánní toxicity po opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, s výjimkou informací uvedených v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

In vitro studie genotoxicity prokázaly mutagenní a klastogenní účinky, s největší pravděpodobností vyvolané produkty vzniklými oxidací apomorfínu. Ve studiích provedených *in vivo* nebyl apomorfín genotoxický.

Účinek apomorfínu na reprodukci byl studován u potkanů. Apomorfín nebyl u tohoto druhu teratogenní, ale bylo zjištěno, že dávky, které jsou toxické pro matku, mohou mít za následek ztrátu mateřské péče a selhání dýchání u novorozených mláďat.

Studie kancerogenity byly provedeny na myších (krátkodobě) a potkanech (dlouhodobě). Obě studie prokázaly zánětlivé změny kůže v místech opakované injekce, přičemž výskyt kožních adenomů byl zvýšen při nejvyšší podané dávce. U potkanů byl zaznamenán vyšší výskyt nádorů Leydigových buněk varlat, ačkoli se nepředpokládá, že by mechanismus, kterým k tomu dochází, byl relevantní pro člověka.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Apomorfín je dobře známá léčivá látka. Je nepravděpodobné, že by apomorfín po svém předepsaném použití u pacientů představoval riziko pro životní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Disiřičitan sodný (E 223)

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření má být přípravek Britaject použit okamžitě.

Veškerý nepoužitý roztok je třeba po 48 hodinách zlikvidovat a použít novou zásobní vložku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření viz bod 6.3.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml silikonizovaná zásobní vložka z čirého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým těsněním (s nachovým odtrhovacím víčkem) a silikonizovaným pístem z chlorbutylové pryže.

Jedno balení obsahuje 5 zásobních vložek (každá obsahuje 20 ml roztoku) v papírové vložce, uvnitř krabičky.

Návrlek CronoBell se dodává samostatně v blistrech obsahujících 5 návleků CronoBell.

K dispozici jsou vícečetná balení po 25 a 50 zásobních vložkách.

- Vícečetné balení s 25 zásobními vložkami obsahuje 5 balení, každé po 5 zásobních vložkách.
- Vícečetné balení s 50 zásobními vložkami obsahuje 10 balení, každé po 5 zásobních vložkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý roztok je třeba po 48 hodinách zlikvidovat.

Nepoužívejte, pokud roztok zezelenal.

Před použitím je třeba roztok vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý, bezbarvý roztok bez přítomnosti částic.

Po použití musí být infuzní linka, návlek CronoBell a zásobní vložka zlikvidovány a vloženy do nádoby na ostré předměty.

Jak nastavit infuzi s přípravkem Britaject:

Před manipulací s jakýmkoli infuzním vybavením si umyjte a osušte ruce.

Před začátkem se ujistěte, že máte nádobu na ostré předměty a následující vybavení:

- 1 x infuzní linka
- 1 x návlek Cronobell
- 1 x zásobní vložka
- 1 x pumpa (infuzní pumpa Crono APO-go III nebo infuzní pumpa Crono PAR4 20) s připojeným límcem
- přípravný tác

K dispozici může být také krabička se sterilními Luer uzávěry na jedno použití.



Infuzní linka



Návlek Cronobell



Zásobní vložka



Uzávěr Luer



Crono APO-go III infuzní pumpa
s připojeným límcem

nebo

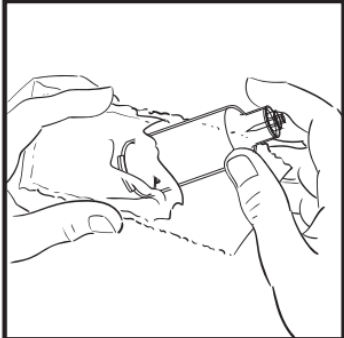
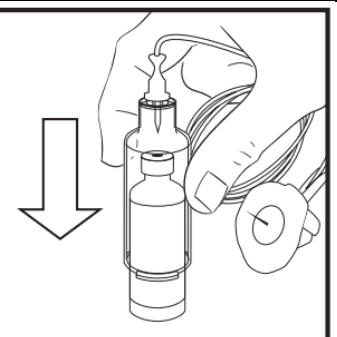
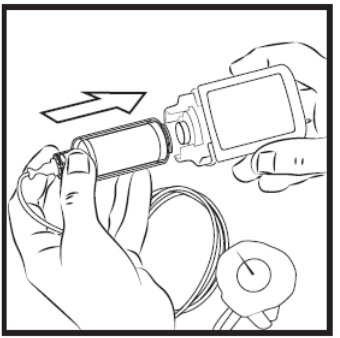
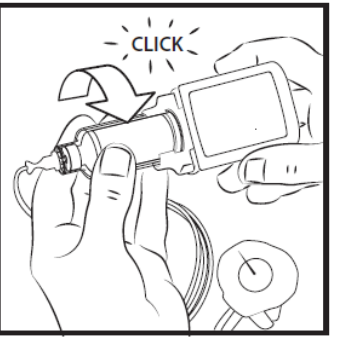
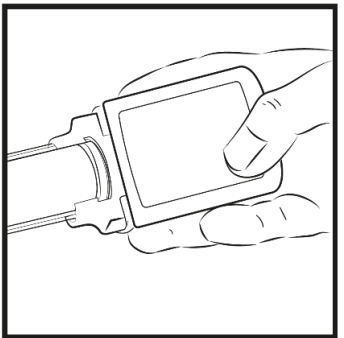


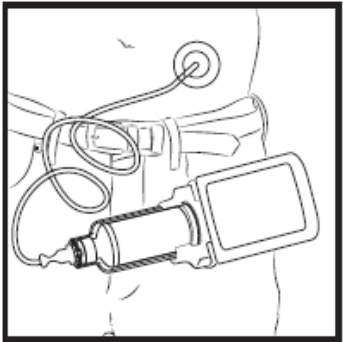
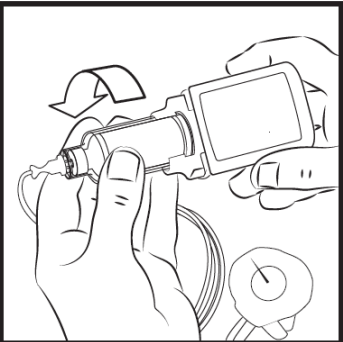
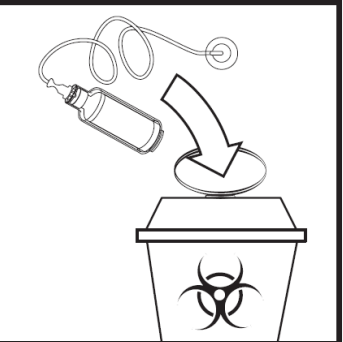
Crono PAR4 20 infuzní pumpa
s připojeným límcem

Vezměte prosím na vědomí, že existují tři různé scénáře, jak zásobní vložku používat a měnit, a jsou uvedeny v níže uvedených krocích.

Pokyny pro používání zásobní vložky po dobu jednoho dne

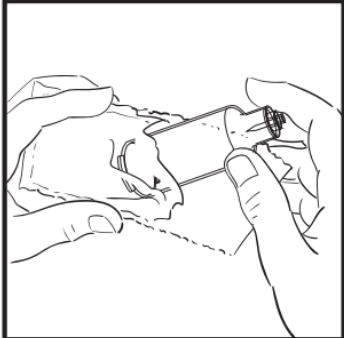
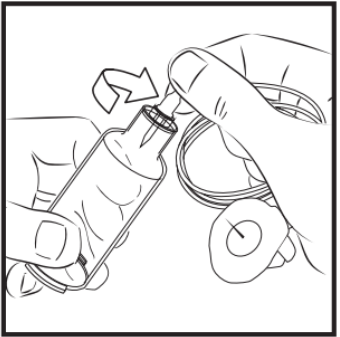
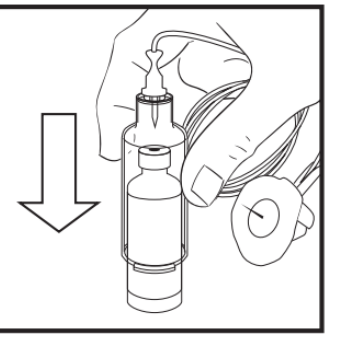
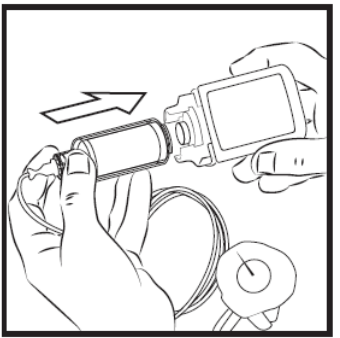
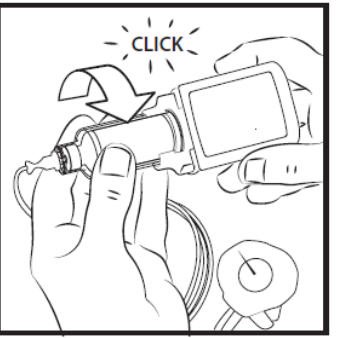
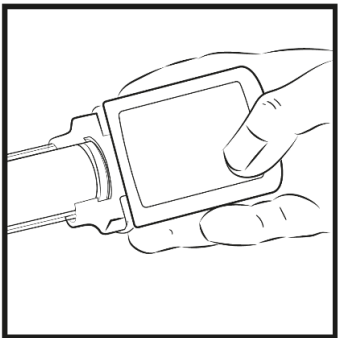
Postupujte podle následujících kroků, pokud zásobní vložku používáte jeden den, bez výměny zásobní vložky během dne:

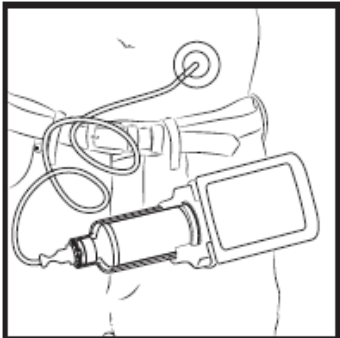
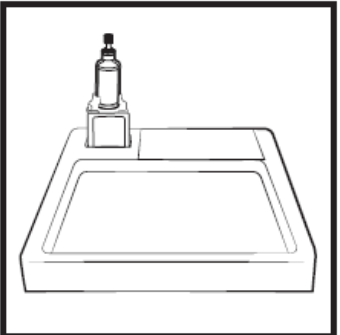
		
1. Umyjte a osušte si ruce	2. Sejměte ze zásobní vložky plastové víčko a vyhoďte ho.	3. Vyjměte návlek CronoBell ze sterilního obalu.
		
4. Připojte infuzní linku k horní části návleku CronoBell a otáčením po směru hodinových ručiček pevně utáhněte.	5. Položte zásobní vložku na rovný povrch a zatlačte návlek Cronobell pevně dolů na zásobní vložku, dokud se pryžová zátka v horní části zásobní vložky nepropíchne.	6. Návlek CronoBell (se zásobní vložkou a infuzní linkou) je nyní připraven pro připojení k pumpě.
		
7. Zasuňte návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) do límce na pumpě tak, aby vnější okraj návleku byl zarovnan s mezerou v límci na pumpě.	8. Po vložení otáčejte návlekiem CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) ve směru hodinových ručiček, dokud nezapadne na místo.	9. Na pokyn zdravotnického pracovníka lze naplnit infuzní linku. Podle pokynů zdravotnického pracovníka zaveďte infuzní linku. Viz Britaject příručka pro péči o kůži

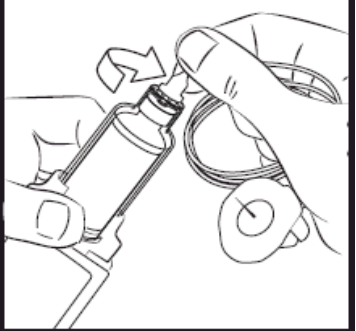
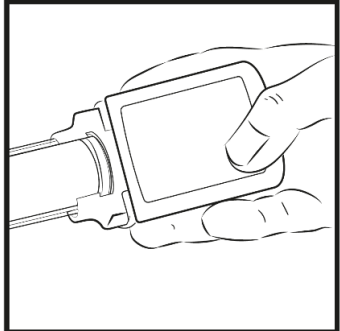
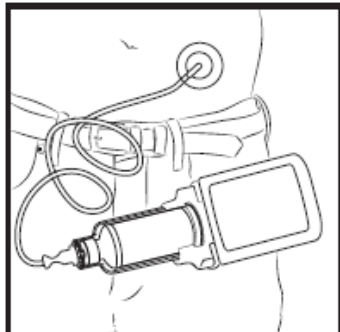
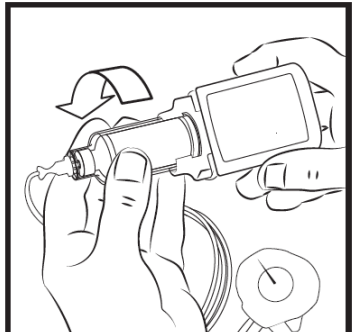
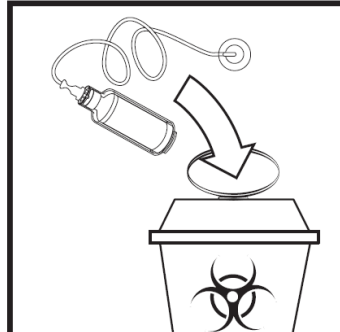
		
10. Po zavedení jehly infuzní linky do těla lze pumpu zapnout a zahájit infuzi. Na konci infuze zastavte pumpu a odpojte infuzní linku od těla/pacienta. Infuze se obvykle zastavuje před spaním.	11. Ujistěte se, že je tlačítko pumpy úplně zasunuté, jakmile se tak stane, lze otočit a odpojit návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) a infuzní linku.	12. Vyhod'te návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) a infuzní linku do odpadní nádoby na ostré předměty.

Pokyny pro používání jedné zásobní vložky po dobu dvou dnů

Pro používání zásobní vložky nejvýše 48 hodin postupujte podle následujících kroků:

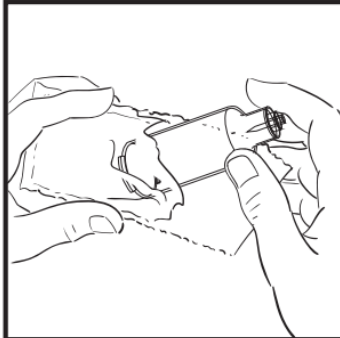
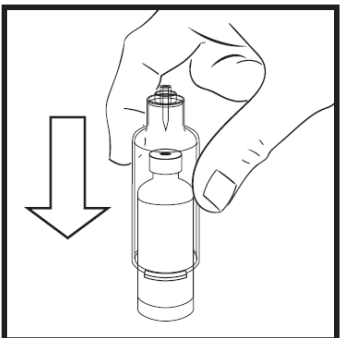
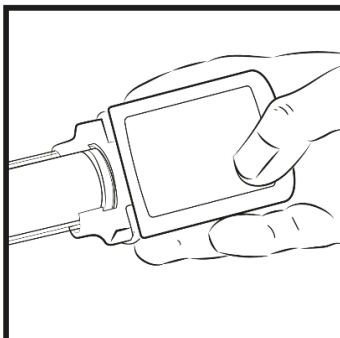
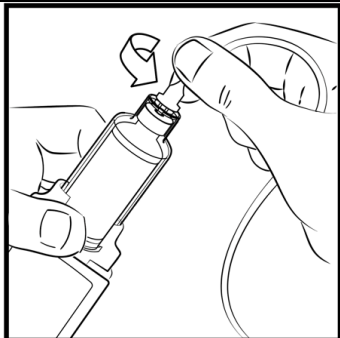
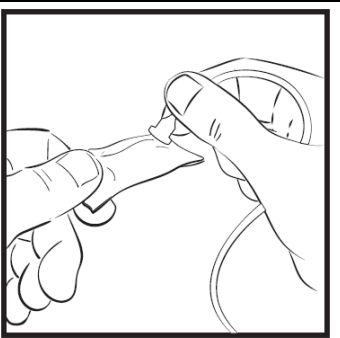
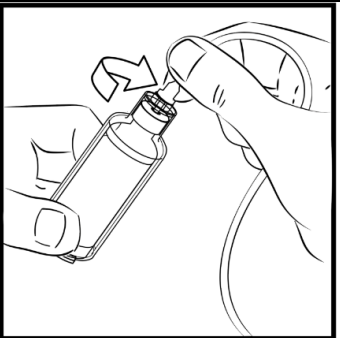
		
1. Umyjte a osušte si ruce	2. Sejměte ze zásobní vložky plastové víčko a vyhoďte ho.	3. Vyjměte návlek CronoBell ze sterilního obalu.
		
4. Připojte infuzní linku k horní části návleku CronoBell a otáčením po směru hodinových ručiček pevně utáhněte.	5. Položte zásobní vložku na rovný povrch a zatlačte návlek Cronobell pevně dolů na zásobní vložku, dokud se pryžová zátka v horní části zásobní vložky nepropíchne.	6. Návlek CronoBell (se zásobní vložkou a infuzní linkou) je nyní připraven pro připojení k pumpě.
		
7. Zasuňte návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) do límce na pumpě tak, aby vnější okraj návleku byl zarovnan s mezerou v límci na pumpě.	8. Po vložení otáčejte návlekm CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) ve směru hodinových ručiček, dokud nezapadne na místo.	9. Na pokyn zdravotnického pracovníka lze naplnit infuzní linku. Podle pokynů zdravotnického pracovníka zaveďte infuzní linku. Viz Britaject příručka pro péči o kůži

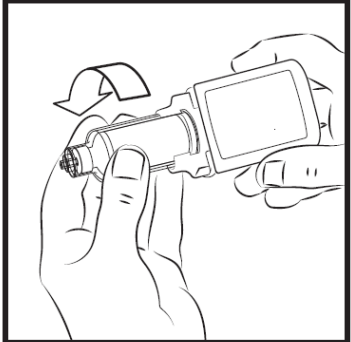
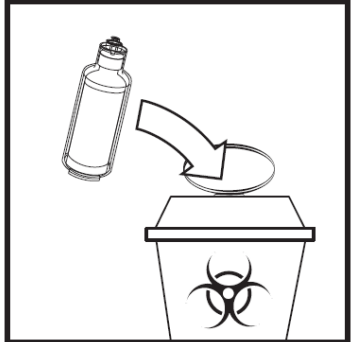
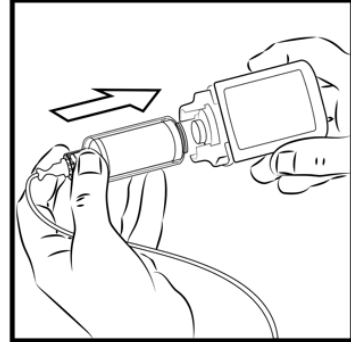
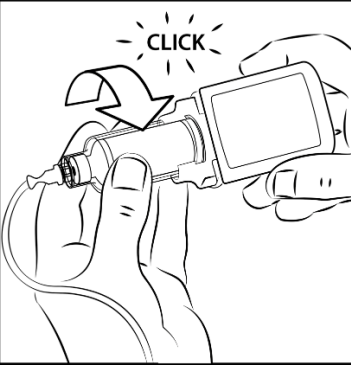
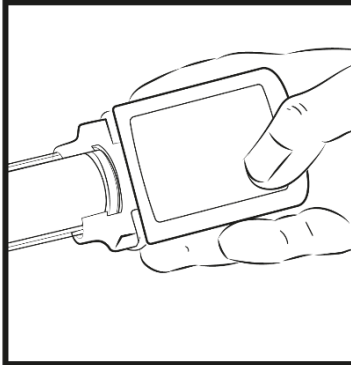
	Jak zabezpečit pumpu se zásobní vložkou a návlekm CronoBell na noc (kroky 11-13)	
10. Po zavedení jehly infuzní linky do těla lze pumpu zapnout a zahájit infuzi. Na konci infuze zastavte pumpu. Infuze se obvykle zastavuje před spaním.		11. Umyjte a osušte si ruce jako v kroku 1 a odpojte infuzní linku od těla/pacienta. Postavte pumpu ve svislé poloze se stále připojenou zásobní vložkou/návlekm na přípravný tác. Odpojte infuzní linku od pumpy a vyhoďte ji do odpadní nádoby na ostré předměty. Případné uniklé množství tekutiny setřete ubrouskem s alkoholem.
		Jak následující ráno zahájit infuzi (kroky 14-17)
12. Našroubujte sterilní uzávěr Luer na návlek CronoBell (zásobní vložka zůstala uvnitř).	13. Přípravný tác s infuzní pumpou uložte na bezpečné místo. Uchovávejte při teplotě do 30 °C a nedávejte do chladničky. Uchovávejte mimo dosah dětí.	

		
14. Následující den si umyjte a osušte ruce.	15. Odšroubujte uzávěr Luer a vyhoďte jej do koše. Očistěte horní část návleku CronoBell ubrouskem s alkoholem. Ihned vezměte novou infuzní linku a připojte ji k horní části návleku CronoBell (se zásobní vložkou stále uvnitř) a otáčením ve směru hodinových ručiček utáhněte.	16. Na pokyn zdravotnického pracovníka lze naplnit infuzní linku. Podle pokynů zdravotnického pracovníka zaveďte infuzní linku. Viz Britaject příručka pro péči o kůži
		
17. Po zavedení jehly infuzní linky do těla lze pumpu zapnout a opět zahájit infuzi. Na konci infuze zastavte pumpu a odpojte infuzní linku od těla/pacienta.	18. Ujistěte se, že je tlačítko pumpy úplně zasunuté, jakmile se tak stane, lze otočit a odpojit návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) a infuzní linku.	19. Vyhoďte návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) a infuzní linku do odpadní nádoby na ostré předměty.

Pokyny pro výměnu zásobní vložky během dne

Pokud používáte zásobní vložku déle než jeden den, může být nutné použít novou zásobní vložku, jakmile se stará vyprázdní. Při výměně zásobní vložky během dne postupujte podle následujících pokynů:

		
1. Umyjte a osušte si ruce	2. Sejměte z nové zásobní vložky plastové víčko a vyhoďte ho.	3. Vyjměte návlek CronoBell ze sterilního obalu.
		
4. Položte zásobní vložku na rovný povrch a zatlačte návlek Cronobell pevně dolů na zásobní vložku, dokud se pryžová zátka v horní části zásobní vložky nepropíchne.	5. Návlek CronoBell (se zásobní vložkou) je nyní připraven pro připojení k pumpě. Případné uniklé množství tekutiny setřete ubrouskem s alkoholem.	6. Zastavte infuzi.
		
7. Odpojte infuzní linku od použitého návleku CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) a ponechte infuzní linku zavedenou v kůži.	8. Očistěte konec infuzní linky novým ubrouskem s alkoholem. Aby se předešlo kontaminaci, nedotýkejte se konce infuzní linky, s výjimkou jejího očištění.	9. Připojte infuzní linku k novému návleku CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř).

		
10. Ujistěte se, že je tlačítko pumpy zcela zasunuté, a jakmile se tak stane, lze použitý návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) otočit a odpojit.	11. Vyhod'te použitý návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) do odpadní nádoby na ostré předměty.	12. Zasuňte nový návlek CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) do límce na pumpě tak, aby vnější okraj návleku byl zarovnan s mezerou v límci na pumpě.
		
13. Po nasunutí otácejte návlekm CronoBell (se zásobní vložkou uvnitř) ve směru hodinových ručiček, dokud nezapadne na své místo.	14. Pumpu můžete zapnout a zahájit infuzi.	

Poznámka: Různé infuzní linky vyžadují různé techniky zavádění. Výběr jehly provede lékař.

Pro zdravotnický personál jsou k dispozici uživatelské příručky pro pumpu a návlek CronoBell, které obsahují podrobné informace o nastavení přípravku Britaject pro kontinuální infuzi a dodatečné bolusové dávkování.

Existují rozdíly mezi pumpami používanými k podávání tohoto přípravku a některých jiných léčivých přípravků s apomorfinem na trhu. Pokud je pacient převeden z jiného přípravku nebo na jiný přípravek, je nutné opětovné zaškolení pod dohledem zdravotnického pracovníka.

Po použití je zapotřebí infuzní linku, návlek CronoBell a zásobní vložku zlikvidovat a vyhodit do odpadní nádoby na ostrý odpad. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

27/064/25-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 8. 2026