

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apomorphine Kalceks 5 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 1 ml šķīduma satur 5 mg apomorfīna hidrohlorīda hemihidrāta (*apomorphini hydrochloridum hemihydricum*).

Katra 10 ml ampula satur 50 mg apomorfīna hidrohlorīda hemihidrāta.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: skatīt 4.4. apakšpunktu.

Nātrijs metabisulfīts (E223) 1,0 mg mililitrā.

Katrs 1 ml šķīduma satur 3,27 mg nātrija.

Katra 10 ml ampula satur 32,7 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs bezkrāsains līdz dzeltenīgs šķīdums bez redzamām daļiņām.

Šķīduma pH 3,0 - 4,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Motoro fluktuāciju ("on-off" parādību) ārstēšana pacientiem ar Parkinsona slimību, kuru stāvokli nav iespējams pietiekami kontrolēt ar perorālajiem pretparkinsonisma līdzekļiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pacientu izvēle, kuriem būtu piemērots Apomorphine Kalceks 5 mg/ml šķīdums infūzijām

Pacientiem, kuriem izvēlas veikt ārstēšanu ar Apomorphine Kalceks 5 mg/ml šķīdumu infūzijām, jābūt spējīgiem atpazīt "off" simptomu parādīšanos un jāspēj injicēt sev zāles, vai jābūt ar atbildīgu aprūpes personu, kura var injicēt zāles, kad tas nepieciešams.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar apomorfīna hidrohlorīda hemihidrātu (turpmāk – apomorfīns), parasti vismaz divas dienas pirms ārstēšanas sākšanas jāsāk domperidona lietošana. Domperidona deva jāpielāgo līdz mazākajai efektīvajai devai, un tā lietošana jāpārtrauc, līdzko iespējams. Pirms tiek pieņemts lēmums par domperidona un apomorfīna terapijas sākšanu, rūpīgi jāizvērtē katra pacienta QT intervāla pagarināšanās riska faktori, lai pārliecinātos, ka ieguvums ir lielāks par risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Apomorfīna lietošana jāuzsāk kontrolētos apstākļos specializētā klīnikā. Pacients jāuzrauga ārstam ar pieredzi Parkinsona slimības ārstēšanā (piemēram, neirologam). Pirms apomorfīna terapijas uzsākšanas jāoptimizē pacienta ārstēšana ar levodopu (kombinācijā ar dopamīna agonistiem vai bez tiem).

Lietošanas veids

Apomorphine Kalceks 5 mg/ml šķīdums infūzijām ir jau iepriekš atšķaidīts šķīdums ampulās, kas paredzēts subkutānai ievadīšanai neatšķaidot, un tas jāievada nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā, izmantojot minisūkni un/vai šļirces sūkni (skatīt 6.6. apakšpunktu). To nav paredzēts ievadīt atkārtotu injekciju veidā.

Apomorfinu nedrīkst ievadīt intravenozi.Devas*Pieaugušie**Nepārtraukta infūzija*

Pacientiem, kuriem bijusi laba “on” perioda atbildes reakcija apomorfinā terapijas sākumposmā, bet kuriem, ievadot zāles atkārtotu injekciju veidā, kopumā saglabājas neapmierinoša stāvokļa kontrole, vai kuriem nepieciešamas daudzas injekcijas, un tās jāatkārto bieži (vairāk nekā 10 dienā), var uzsākt vai pāriet uz zāļu ievadīšanu nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā, izmantojot minisūkni un/vai šļirces sūkni, rīkojoties saskaņā ar turpmāk sniegtajiem ieteikumiem.

To, kuru minisūkni un/vai šļirces sūkni lietot, kā arī nepieciešamos devu iestatījumus, noteiks ārsts atbilstoši pacienta individuālajām vajadzībām.

Sliekšņa devas noteikšana

Nepārtrauktas infūzijas sliekšņa deva nosakāma šādi. Nepārtrauktu infūziju sāk ar ātrumu 1 mg (0,2 ml) apomorfinā stundā, ko pēc tam ik dienas palielina atkarībā no individuālās atbildes reakcijas. Infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 0,5 mg, un intervāls nedrīkst būt mazāks par 4 stundām. Infūzijas ātrums stundā var variēt no 1 mg līdz 4 mg (0,2 ml līdz 0,8 ml), kas atbilst 0,014-0,06 mg/kg stundā. Infūzijas drīkst ievadīt tikai pacienta nomoda stundās. Ja vien pacientam nav būtisku traucējumu nakts laikā, 24 stundu infūzijas nav ieteicamas. Domājams, ka pieradums pret terapiju neveidojas, kamēr vien katru nakti ir vismaz 4 stundu ilgs periods bez ārstēšanas. Jebkurā gadījumā ik pēc 12 stundām jāmaina infūzijas vieta.

Pacientiem pēc vajadzības un saskaņā ar ārsta norādījumiem var būt nepieciešams papildināt nepārtraukto infūziju ar intermitējošām *bolus* devām.

Nepārtrauktas infūzijas laikā var apsvērt iespēju samazināt citu dopamīna agonistu devu.

Ārstēšanas norise

Atkarībā no pacienta atbildes reakcijas var mainīt devu.

Optimālā apomorfinā deva starp pacientiem var variēt, taču pēc devas noteikšanas katram pacientam tā saglabājas relatīvi nemainīga.

Piesardzības pasākumi attiecībā uz ārstēšanas turpināšanu

Apomorfinā dienas deva, ko ievada infūzijas veidā, starp pacientiem būtiski atšķiras, bet parasti tā ir 3-30 mg robežās.

Ieteicams, lai apomorfinā kopējā dienas deva nepārsniegtu 100 mg.

Klīniskajos pētījumos parasti ir bijis iespējams samazināt levodopas devu; šis efekts dažādiem pacientiem būtiski atšķiras, un tas uzmanīgi jākontrolē pieredzējušam ārstam.

Pēc terapijas stabilizācijas dažiem pacientiem domperidona terapiju ir iespējams pakāpeniski samazināt, taču to sekmīgi atcelt, neizraisot vemšanu vai hipotensiju, ir izdevies tikai nedaudziem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Apomorphine Kalceks 5 mg/ml šķīdums infūzijām ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Starp pacientiem ar Parkinsona slimību ir daudz gados vecāku cilvēku, un viņi veido lielu daļu no apomorfīna klīniskajos pētījumos iesaistītajiem cilvēkiem. Gados vecāku ar apomorfīnu ārstētu pacientu aprūpe neatšķiras no jaunāku pacientu aprūpes. Tomēr posturālas hipotensijas riska dēļ ieteicams ievērot papildu piesardzību, uzsākot terapiju gados vecākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var izmantot tādu pašu dozēšanas shēmu kā pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Elpošanas nomākums.
- Demence.
- Psihotiskas slimības.
- Aknu mazspēja.
- Vienlaicīga lietošana ar ondansetronu (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Apomorfīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir “on” atbildes reakcija uz levodopu, ko novēro kopā ar smagu diskinēziju vai distoniju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Apomorfīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar nieru, plaušu vai kardiovaskulārām slimībām, kā arī personām ar noslieci uz sliktu dūšu un vemšanu.

Īpašu piesardzību ieteicams ievērot, uzsākot terapiju gados vecākiem un/vai novājinātiem pacientiem.

Tā kā apomorfīns var izraisīt hipotensiju, pat ja tiek veikta premedikācija ar domperidonu, ārstējot pacientus ar sirds slimību, vai pacientus, kuri lieto vazoaktīvas zāles, piemēram, antihipertensīvos līdzekļus, jāievēro piesardzība, jo īpaši ārstējot pacientus ar posturālu hipotensiju.

Tā kā apomorfīns, it īpaši lietojot lielas devas, var pagarināt QT intervālu, jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar *torsades de pointes* aritmijas risku.

Lietojot kombinācijā ar domperidonu, rūpīgi jāizvērtē katra pacienta riska faktori. Tas jā dara, pirms tiek uzsākta ārstēšana, un ārstēšanas laikā. Svarīgi riska faktori ir nopietnas sirds slimības, piemēram, sastrēguma sirds mazspēja, smaga aknu mazspēja vai nozīmīgi elektrolītu līdzsvara traucējumi. Jāizvērtē arī tādu zāļu lietošana, kam varētu būt ietekme uz elektrolītu līdzsvaru, CYP3A4 metabolismu vai QT intervālu. Ieteicams kontrolēt, vai netiek ietekmēts QTc intervāls. EKG jāveic šādos gadījumos:

- pirms ārstēšanas ar domperidonu;
- ārstēšanas uzsākšanas fāzes laikā;
- pēc tam, ja tas ir klīniski indicēts.

Pacients jāinformē par to, ka viņam jāziņo par iespējamiem sirds slimību simptomiem, tostarp sirdsklauvēm, sinkopi vai sinkopei tuvu stāvokli. Pacienti jāziņo arī par klīniskām izmaiņām, kas var izraisīt hipokaliēmiju, piemēram, gastroenterītu vai gadījumā, ja tiek uzsākta diurētiska terapija. Riska faktori atkārtoti jāpārskata katrā ārsta apmeklējuma reizē.

Apomorfīna lietošana ir saistīta ar subkutānas ievadīšanas radītiem lokāliem efektiem. Dažkārt tos var mazināt, mainot injekcijas vietu vai izmantojot ultraskaņu (ja tā ir pieejama), lai izvairītos no mezgliņu un ādas sabiezējumu zonām.

Ir bijuši ziņojumi par hemolītisko anēmiju un trombocitopēniju, kas radusies ar apomorfīnu ārstētiem pacientiem. Gadījumos, kad levodopu lieto vienlaicīgi ar apomorfīnu, regulāri jāveic hematoloģiskās pārbaudes.

Kombinējot apomorfīnu ar citām zālēm, jo īpaši tādām, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Daudziem pacientiem ar progresējošu Parkinsona slimību vienlaicīgi ir arī neiropsihiatriski traucējumi. Ir pierādīts, ka dažiem pacientiem apomorfīna ietekmē neiropsihiatriskie traucējumi var pastiprināties. Lietojot apomorfīnu šiem pacientiem, jāievēro īpaša piesardzība.

Apomorfīna lietošana saistīta ar miegainību un pēkšņas iemigšanas epizodēm, īpaši pacientiem ar Parkinsona slimību. Pacienti jābrīdina par to, un viņiem jāiesaka ievērot piesardzību, apomorfīna lietošanas laikā vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem bijusi miegainība un/vai pēkšņas iemigšanas epizode, jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas. Turklāt var apsvērt iespēju samazināt devu vai pārtraukt terapiju.

Impulsu kontroles traucējumi

Pacienti regulāri jāpārbauda, lai konstatētu, vai nerodas impulsu kontroles traucējumi. Pacientiem un aprūpētājiem jābūt informētiem, ka ar dopamīna agonistiem, tostarp apomorfīnu, ārstētiem pacientiem var rasties impulsu kontroles traucējumu simptomi, kas saistīti ar uzvedību, tostarp patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, nesātīga ēšana un kompulsīva ēšana. Ja parādās šādi simptomi, jāapsver iespēja samazināt devu vai pakāpeniski pārtraukt ārstēšanu.

Dopamīna disregulācijas sindroms (DDS) ir atkarības traucējumi, kas dažiem ar apomorfīnu ārstētiem pacientiem izraisa pārmērīgu šo zāļu lietošanu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti un aprūpētāji jābrīdina par potenciālu DDS attīstības risku.

Palīgvielas

Šīs zāles satur nātrija metabisulfītu (E223), kas retos gadījumos var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmas.

Šīs zāles satur nātriju. Ja tiek ievadīts liels daudzums šķīduma (piemēram, 10 ml un vairāk, kas atbilst nātrija devai, lielākai par 1 mmol), jāņem vērā sekojošais: šīs zāles satur 3,27 mg nātrija mililitrā šķīduma, kas ir līdzvērtīgi 0,16 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pacientiem, kuriem izvēlēta ārstēšana ar apomorfīnu, gandrīz vienmēr vienlaicīgi jālieto arī citas zāles Parkinsona slimības ārstēšanai. Apomorfīna terapijas sākumposmā pacients jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas neparastas blakusparādības vai zāļu darbības pastiprināšanās pazīmes.

Antipsihotiskiem līdzekļiem var būt antagonistiska iedarbība, ja tos lieto vienlaicīgi ar apomorfīnu. Ir iespējama mijiedarbība starp klozapīnu un apomorfīnu, tomēr klozapīnu var lietot arī neiropsihiatrisko komplikāciju simptomu mazināšanai.

Ja pacientiem ar Parkinsona slimību, kurus ārstē ar dopamīna agonistiem, nepieciešams lietot antipsihotiskos līdzekļus, var apsvērt pakāpenisku apomorfīna devas samazināšanu, ja šīs zāles ievada,

izmantojot minisūkni vai šļirces sūkni (retos gadījumos, strauji pārtraucot dopamīnerģisko terapiju, ir ziņots par iespējamiem ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma simptomiem).

Apomorfīna iespējamā ietekme uz citu zāļu koncentrāciju plazmā nav pētīta. Tādēļ, kombinējot apomorfīnu ar citām zālēm, jo īpaši tādām, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ieteicams ievērot piesardzību.

Antihipertensīvie līdzekļi un zāles, kas iedarbojas uz sirdi

Pat lietojot vienlaicīgi ar domperidonu, apomorfīns var pastiprināt antihipertensīvo līdzekļu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicams izvairīties no apomorfīna lietošanas vienlaicīgi ar citām zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu.

Vienlaicīga apomorfīna un ondansetrona lietošana var izraisīt smagu hipotensiju un samaņas zudumu, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Šādu ietekmi var izraisīt arī citi 5-HT₃ antagonisti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieredzes par apomorfīna lietošanu grūtniecēm. Reproductivitātes pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par teratogenitāti, taču žurku mātītēm toksisku devu lietošana var izraisīt jaundzimušā mazuļa nespēju elpot. Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Skatīt 5.3. apakšpunktu. Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības periodā, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai apomorfīns nonāk mātes pienā. Lēmums par to, vai pārtraukt vai nepārtraukt barošanu ar krūti vai par to, vai turpināt vai pārtraukt terapiju ar apomorfīnu, jāpieņem, ņemot vērā barošanas sniegto ieguvumu bērnam un apomorfīna terapijas radīto ieguvumu sievietei.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Apomorfīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem, kuriem apomorfīna lietošanas laikā ir miegainība un/vai pēkšņas iemigšanas epizodes, līdz šo simptomu izzušanai jāiesaka atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas vai tādām darbībām, kuru laikā modrības traucējumi var pakļaut pašu pacientu vai līdzcilvēkus smagu traumai vai nāves riskam (piemēram, mehānismu apkalpošanas) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām, izmantojot šādu biežuma klasifikāciju:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> Ir bijuši ziņojumi par hemolītisko anēmiju un trombocitopēniju, kas radusies ar apomorfīnu ārstētiem pacientiem. <i>Reti</i> Retos gadījumos apomorfīna hidrohlorīda hemihidrāta terapijas
---	--

	laikā ir radusies eozinofīlija.
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Reti</i> Nātrija metabisulfīta dēļ var rasties alerģiskas reakcijas (tostarp anafilakse un bronhospasmas).
Psihiskie traucējumi	<i>Ļoti bieži</i> Halucinācijas. <i>Bieži</i> Apomorfīna hidrohlorīda hemihidrāta terapijas laikā ir radušies neiropsihiatriski traucējumi (tostarp pārejošs viegls apmulsums un redzes halucinācijas). <i>Nav zināmi</i> <u>Impulsu kontroles traucējumi</u> : pacientiem, kurus ārstē ar dopamīna agonistiem, tostarp apomorfinu, var rasties patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, nesātīga ēšana un kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Agresija, uzbudinājums.
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i> Var rasties pārejoša sedācija ar katru apomorfīna hidrohlorīda hemihidrāta devu terapijas sākumā; parasti pēc dažām pirmajām nedēļām šī ietekme izzūd. Apomorfīna lietošana ir saistīta ar miegainību. Ziņots arī par reiboni/apreibuma sajūtu. <i>Retāk</i> Apomorfīns var izraisīt diskinēziju “on” periodos, kas dažos gadījumos var būt smaga, un dažiem pacientiem tās dēļ var būt nepieciešams pārtraukt terapiju. Apomorfīna lietošana tiek saistīta ar pēkšņas iemigšanas epizodēm. Skatīt 4.4. apakšpunktu. <i>Nav zināmi</i> Sinkope. Galvassāpes.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> Retāk novēro posturālo hipotensiju, un parasti tā ir pārejoša (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Bieži</i> Ir bijuši ziņojumi par žāvām apomorfīna terapijas laikā. <i>Retāk</i> Ir bijuši ziņojumi par apgrūtinātu elpošanu.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Bieži</i> Slikta dūša un vemšana, īpaši pirmoreiz uzsākot apomorfīna terapiju, parasti domperidona nelietošanas dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Retāk</i> Ir bijuši ziņojumi par lokāliem un ģeneralizētiem izsitumiem.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Ļoti bieži</i> Lielākajai daļai pacientu, īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā, rodas reakcijas injekcijas vietā. Tās var būt, piemēram, mezgliņi zem ādas, ādas sabiezējums, eritēma, jutīgums un panikulīts. Var rasties arī dažādas citas lokālas reakcijas (piemēram, kairinājums, nieze, asinsizplūdums un sāpes). <i>Retāk</i> Ir bijuši ziņojumi par nekrozi un čūlām injekcijas vietā. <i>Nav zināmi</i> Ir bijuši ziņojumi par perifēru tūsku.
Izmeklējumi	<i>Retāk</i>

	Ir bijuši ziņojumi par pozitīvu Kumbasa testa rezultātu pacientiem, kuri saņem apomorfīnu.
--	--

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Timekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze ar apomorfīna pārdozēšanu, ievadot to šādā veidā, ir neliela. Pārdozēšanas simptomus var ārstēt empīriski saskaņā ar tālāk sniegtajiem ieteikumiem.

- Pārmērīgu vemšanu var novērst ar domperidonu.
- Elpošanas nomākumu var ārstēt ar naloksonu.
- Hipotensija: jāveic atbilstoši pasākumi, piemēram, jāpaceļ augstāk gultas kājgalis.
- Bradikardiju var ārstēt ar atropīnu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretparkinsonisma līdzekļi, dopamīnerģiskie līdzekļi, dopamīna agonisti, ATĶ kods: N04BC07.

Darbības mehānisms

Apomorfīns ir tiešs dopamīna receptoru stimulētājs, un, lai arī tam piemīt gan D1, gan D2 receptoru agonista īpašības, tam nav ar levodopu kopēju transporta vai metabolisma ceļu.

Lai gan veseliem eksperimentālajiem dzīvniekiem apomorfīna ievadīšana nomāc nigrostriatālo šūnu impulsu frekvenci, un ir konstatēts, ka nelielā devā tas samazina lokomotoro aktivitāti (uzskata, ka to izraisa presinaptiska endogēnā dopamīna atbrīvošanās inhibīcija), domājams, ka tā ietekmi uz motorajiem traucējumiem Parkinsona slimības gadījumā pastarpina postsinaptiskie receptori. Šo bifāzisko efektu novēro arī cilvēkiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ar apomorfīnu notiekošās pārmaiņas pēc tā subkutānas injekcijas var aprakstīt, izmantojot divu nodalījumu modeli, un tā izkliedes pusperiods ir 5 ($\pm 1,1$) minūtes, bet eliminācijas pusperiods – 33 ($\pm 3,9$) minūtes. Klīniskā atbildes reakcija labi korelē ar apomorfīna koncentrāciju cerebrospinālajā šķidrumā; aktīvās vielas izkliedi vislabāk iespējams aprakstīt, izmantojot divu nodalījumu modeli. Apomorfīns strauji un pilnībā uzsūcas no subkutānajiem audiem, korelējot ar ātru klīniskās darbības sākumu (4-12 minūtes), bet aktīvās vielas īslaicīgo klīnisko iedarbību (aptuveni 1 stunda) izskaidro tās straujais klīrenss. Apomorfīns metabolizējas glikuronizācijas un sulfonizācijas ceļā, kas notiek vismaz desmit procentu apmērā no kopējās devas; citi metabolisma ceļi nav aprakstīti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu subkutānās toksicitātes pētījumos nav atklāts īpašs risks cilvēkiem, kas nebūtu jau aprakstīts citos zāļu apraksta apakšpunktos.

In vitro genotoksicitātes pētījumos ir pierādīta mutagēna un klastogēna iedarbība, ko, visticamāk, izraisa apomorfīna oksidēšanās produkti. Tomēr veiktajos *in vivo* pētījumos apomorfīns nebija genotoksisks.

Apomorfīna ietekme uz reproduktīvo funkciju ir pētīta žurkām. Šai sugai apomorfīns nebija teratogēns, taču tika konstatēts, ka devas, kas ir toksiskas mātītes organismam, var izraisīt mātītes nerūpēšanos par mazuļiem, bet jaundzimušajiem mazuļiem var izraisīt elpošanas mazspēju.

Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Nātrija metabisulfīts (E223)
Sālsskābe (pH regulēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc ampulas atvēršanas: pēc atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties.

Pēc zāļu iepildīšanas šļircē, kas savienota ar infūziju sistēmu: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 25 °C temperatūrā, uzglabājot alumīnija folijā vai melnā polietilēna maisā, lai pasargātu no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas metode un turpmākā rīkošanās ar tām neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml šķīduma I klases dzintarkrāsas stikla ampulās ar laužuma punktu. Ampulas ievietotas paliktņos. Paliktņi ievietoti kartona kastītē.

Iepakojuma lielumi:
5, 10, 25 vai 50 ampulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

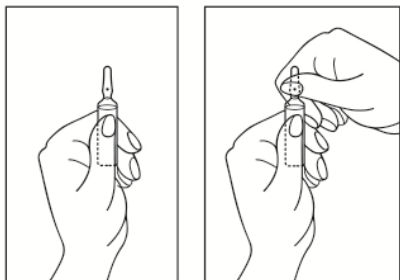
Tikai vienreizējai lietošanai.

Šķīdums pirms lietošanas un pēc zāļu iepildīšanas šļircē vizuāli jāpārbauda. Nelietojiet šķīdumu, ja tas kļuvis zaļš. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu līdz dzeltenīgu šķīdumu bez redzamām daļiņām, kas atrodas nebojātā ampulā.

Pēc ampulas atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet.

Norādījumi ampulas atvēršanai

- 1) Pagrieziet ampulu ar krāsaino punktu uz augšu. Viegli piesitot ar pirkstu, ļaujiet šķīdumam, kas atrodas ampulas augšējā daļā, notecēt uz leju.
- 2) Izmantojiet abas rokas, lai atvērtu ampulu; ar vienu roku pieturiet ampulas apakšējo daļu, tikmēr ar otru roku nolauziet ampulas augšējo daļu virzienā prom no krāsainā punkta (skat. attēlus zemāk).



Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nepārtraukta infūzija un minisūkņa un/vai šļirces sūkņa lietošana

To, kuru minisūkni un/vai šļirces sūkni lietot, kā arī nepieciešamos devu iestatījumus, noteikts ārsts atbilstoši pacienta individuālajām vajadzībām.

Apomorphine Kalceks 5 mg/ml šķīdums infūzijām ir saderīgs ar polipropilēna (PP) un polikarbonāta (PK) šļircēm un polivinilhlorīda (PVH) un polietilēna (PE) caurulēm.

Izlietotās šļirces un adatas jāizmet asu priekšmetu savākšanai paredzētā traukā vai citā piemērotā tvertnē. Kad asu priekšmetu savākšanai paredzētais trauks vai tvertne ir pilns, lūdzam to nodot ārstam vai farmaceitam drošai iznīcināšanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pasts: kalceks@kalceks.lv

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0127

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 19/11/2020

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023