

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dacepton 10 mg/ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg apomorfiinihydrokloridihemihydraattia.

Yksi 3 ml:n sylinteriampulli sisältää 30 mg apomorfiinihydrokloridihemihydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Natriummetabisulfiitti (E223): 1 mg/ml.

Natrium: alle 2,3 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, sylinteriampulli

Liuos on kirkasta, väritöntä tai kellertävää, eikä siinä ole hiukkasia.

pH: 3,0–4,0.

Osmolaliteetti: 62,5 mosm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden motoristen tilanvaihteluiden (”on–off”-ilmiön) hoitoon, kun suun kautta annettava Parkinson-lääkitys ei riitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Dacepton 10 mg/ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli -hoitoon sopivien potilaiden valinta:

Dacepton-hoitoon valittavan potilaan on pystyttävä tunnistamaan ”off”-vaiheen alkamiseen liittyvät oireet ja joko kyettävä antamaan pistos itselleen tarvittaessa tai hänellä on oltava hoidosta vastuun kantava läheinen, joka pystyy tarvittaessa pistämään lääkkeen potilaan puolesta.

Apomorfiinilla hoidettavien potilaiden on yleensä aloitettava domperidonin käyttö vähintään kaksi päivää ennen hoidon alkua. Domperidoniannos on titrattava pienimpään vaikuttavaan annokseen ja anto on lopetettava mahdollisimman pian. Ennen kuin domperidoni- ja apomorfiinihoidon aloittamisesta päätetään, QT-ajan pitenemisen riskitekijät yksittäiselle potilaalle on arvioitava tarkoin, jotta varmistetaan, että hyöty on haittaa suurempi (ks. kohta 4.4).

Apomorfiinihoito on aloitettava erikoissairaanhoidon valvotuissa olosuhteissa. Parkinsonin taudin hoitoon perehtyneen lääkärin, esim. neurologin, on valvottava hoitoa. Ennen Dacepton-hoidon aloittamista potilaan levodopahoito, joko dopamiiniagonistien kanssa tai ilman niitä, on optimoitava.

Aikuiset

Antotapa

Dacepton 10 mg/ml injektioneste, liuos, sylinteriampullissa on tarkoitettu toistuvaan, jaksoittaiseen antoon bolusinjektiona ihon alle vain tämän lääkevalmisteen antoon tarkoitettulla *D-mine*-Pen-injektiokynällä.

Potilaalle ja hänestä huolehtiville henkilöille on annettava yksityiskohtaiset ohjeet annosten valmisteluun ja injisointiin; erityistä huomiota on kiinnitettävä hoidossa tarvittavan injektiokynän oikeaan käyttöön (tutustu injektiokynän mukana oleviin käyttöohjeisiin). Tämän valmisteen ja muiden markkinoilla olevien apomorfiinivalmisteiden injektiokynät ovat erilaiset. Siksi tietyn injektiokynän saaneelle ja sen käyttöön perehdytetylle potilaalle on annettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa uudelleen koulutusta, jos potilaan valmiste vaihdetaan toiseen.

Sylinteriampullissa mahdollisesti oleva ilma on poistettava ennen käyttöä (katso injektiokynän käyttöohjeet).

Apomorfiinia ei saa antaa laskimoon.

Älä käytä, jos liuos on muuttunut vihreäksi. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää eikä siinä ole hiukkasia.

Kynnysannoksen määrittäminen

Kullekin potilaalle sopiva annos määritetään suurentamalla annosta asteittain. Annosta ehdotetaan suurennettavaksi seuraavasti:

Potilaalle voidaan injisoida hypokineettisen (off) vaiheen aikana ihon alle 1 mg apomorfiinihydrokloridihemihydraattia (0,1 ml), eli noin 15–20 mikrogrammaa/painokilo, minkä jälkeen potilasta tarkkaillaan motorisen vasteen suhteen 30 minuuttia.

Jos vastetta ei saavuteta tai se on riittämätön, ihon alle injisoidaan toinen annos, 2 mg apomorfiinihydrokloridihemihydraattia (0,2 ml), minkä jälkeen potilasta tarkkaillaan jälleen riittävän vasteen suhteen 30 minuuttia.

Annostusta voidaan suurentaa injisoimalla asteittain suurenevia annoksia lyhimmillään 40 minuutin välein, kunnes tyydyttävä motorinen vaste saavutetaan.

Hoidon vakiinnuttaminen

Kun sopiva annos on määritetty, potilaalle voidaan antaa ”off”-vaiheen ensioireiden ilmetessä kerta-injektio alavatsan tai reiden ulkosivun ihon alle. Lääkkeen imeytyminen voi samassakin potilaassa vaihdella pistoskohdan mukaan. Siksi potilasta on tarkkailtava injektiota seuraavan tunnin ajan hoitovasteen laadun arvioimiseksi. Annostusta voidaan muuttaa potilaan vasteen mukaan.

Apomorfiinihydrokloridihemihydraatin optimaalinen annos vaihtelee yksilöllisesti, mutta hoidon vakiinnuttua annos pysyy suhteellisen samana.

Hoidon jatkamiseen liittyvät varotoimet

Dacepton-injektionesteen vuorokausiannos vaihtelee huomattavasti potilaittain. Se on tyypillisesti 3–30 mg ja annetaan 1–10 injektiona, toisinaan jopa 12 erillisenä injektiona, vuorokautta kohti.

Suosituksen mukaan apomorfiinihydrokloridihemihydraatin kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 100 mg ja yksittäiset bolusinjektiot enintään 10 mg.

D-mine-Pen-injektiokynä, jota tarvitaan sylinteriampullissa olevan Dacepton-injektionesteen antoon, ei sovi potilaille, jotka tarvitsevat yli 6 mg:n bolusannoksen. Näille potilaille on käytettävä jotain muuta valmistetta.

Kliinisissä tutkimuksissa levodopa-annosta on yleensä pystytty pienentämään jonkin verran; tällainen vaikutus vaihtelee huomattavasti potilaittäin, ja vain kokenut lääkäri saa tehdä muutoksia hoitoon varoen.

Hoidon vakiinnuttua joidenkin potilaiden domperidonihoitoa voidaan vähentää asteittain, mutta hoito voidaan vain harvoin jättää onnistuneesti kokonaan pois ilman oksentelua tai hypotensiota.

Pediatriset potilaat

Dacepton 10 mg/ml -injektioeste, liuos, sylinteriampullin käyttö on vasta-aiheista lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Parkinson-potilaista moni on iäkäs, ja suuri osa kliinisissä apomorfiinitutkimuksissa tutkituista onkin iäkkäitä. Iäkkäiden potilaiden apomorfiinihoito on ollut samanlaista kuin nuoremmilla potilailla. Erityistä varovaisuutta suositellaan kuitenkin iäkkään potilaan hoitoa aloitettaessa asentohypotension riskin vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle voidaan käyttää samankaltaista annostusta kuin aikuisille ja iäkkäille potilaille suositeltua (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hengityslama, dementia, psykoottinen sairaus tai maksan vajaatoiminta.

Apomorfiinihydrokloridihemihydraattia ei saa antaa potilaalle, jolla voimakas dyskinesia tai dystonia vie levodopan tuottaman "on"-vasteen.

Ondansetronin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Dacepton 10 mg/ml injektioestettä ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Apomorfiinihydrokloridihemihydraattia on annettava varoen, jos potilaalla on munuais-, keuhko- tai sydän- ja verisuonisairaus tai jos hän voi helposti pahoin ja oksentaa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkään ja/tai heikkokuntoisen potilaan hoitoa aloitettaessa.

Apomorfiini voi aiheuttaa hypotensiota, vaikka sen kanssa annettaisiin domperidoni-esilääkitys. Siksi apomorfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on jokin aiempi sydänsairaus tai potilas käyttää vasoaktiivista lääkevalmistetta (kuten verenpainelääkettä) ja etenkin jos potilaalla on aiemmin ollut asentohypotensiota.

Apomorfiini voi etenkin suurina annoksina suurentaa QT-ajan pitenemisen riskiä. Siksi sitä on annettava varoen potilaille, joilla on kääntyvien kärkien kammiotakykardia -rytmihäiriön riski.

Kun sitä käytetään yhdessä domperidonin kanssa, yksittäisen potilaan riskitekijät on arvioitava tarkoin. Tämä on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Tärkeisiin riskitekijöihin

kuuluvat vakavat taustalla olevat sydänsairaudet, kuten sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, vaikea maksan vajaatoiminta tai merkittävä elektrolyyttihäiriö. Myös elektrolyyttitasapainoon, CYP3A4-välitteiseen metaboliaan tai QT-aikaan mahdollisesti vaikuttava lääkitys on arvioitava. QTc-aikaan kohdistuvan vaikutuksen seuranta on suositeltavaa. EKG on otettava

- ennen domperidonihoidoa
- hoidon aloitusvaiheen aikana
- tämän jälkeen silloin, kun se on kliinisesti indisoitua.

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan mahdollisista sydänoireista, kuten sydämentykytyksistä, pyörtymisestä tai presynkopeesta. Heidän tulee ilmoittaa myös kliinisistä muutoksista, jotka voivat johtaa hypokalemiaan, kuten maha-suolitulehduksesta tai diureettilääkityksen aloittamisesta. Riskitekijät on arvioitava uudelleen jokaisella hoitokäynnillä.

Apomorfiiniin liittyy paikallisia ihonalaisia vaikutuksia. Niitä voidaan toisinaan vähentää vaihtelemalla pistoskohtaa tai mahdollisesti tutkimalla pistosalue ultraäänilaitteella (jos saatavilla) kyyhmyjen ja kovettumien välttämiseksi.

Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiasa ja trombosytopeniasa. Verikokeita on otettava säännöllisesti, kuten levodopahoidossa, silloin kun levodopaa annetaan samanaikaisesti apomorfiinin kanssa.

Apomorfiinia on käytettävä varoen muiden lääkevalmisteiden kanssa, erityisesti sellaisten, joiden terapeuttinen alue on kapea (ks. kohta 4.5).

Pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa samanaikaiset neuropsykiatriset ongelmat ovat yleisiä. Näytön mukaan apomorfiini saattaa pahentaa joidenkin potilaiden neuropsykiatrisia häiriöitä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava apomorfiinin käytössä tällaisille potilaille.

Apomorfiiniin on liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla. Potilaalle on kerrottava tästä, ja häntä on kehoitettava varovaisuuteen auton ajamisessa tai koneiden käytössä apomorfiinihoidon aikana. Jos potilaalla on ilmennyt uneliaisuutta ja/tai äkillinen nukahtaminen, hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita. Myös annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita.

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita on seurattava säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi ilmetä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien apomorfiinia. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen asteittaista lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Dopamiinin säätelyhäiriö -oireyhtymä (DDS) on additiivinen häiriö, joka johtaa lääkkeen liialliseen käyttöön joillakin apomorfiinihoitoa saavilla potilailla. Ennen kuin hoito aloitetaan, potilaita ja heidän huoltajiaan pitää varoittaa DDS:n kehittymisen mahdollisesta riskistä.

Dacepton 10 mg/ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli sisältää natriummetabisulfiittia, joka voi joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmin.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoitoon valitut Parkinson-potilaat käyttävät lähes poikkeuksetta samanaikaisesti muitakin Parkinsonin taudin lääkkeitä. Potilasta on tarkkailtava apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoitoon alkuvaiheessa epätavallisten haittavaikutusten tai vaikutuksen voimistumisen merkkien varalta.

Neurolepteillä saattaa olla antagonistinen vaikutus yhteiskäytössä apomorfiinin kanssa. Klotsapiinilla ja apomorfiinilla voi olla yhteisvaikutus, joskin klotsapiinia voidaan myös käyttää neuropsykiatristen komplikaatioiden oireiden vähentämiseen.

Apomorfiinin mahdollisia vaikutuksia muiden lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa ei ole tutkittu. Siksi apomorfiinia on käytettävä varoen muiden lääkevalmisteiden kanssa, erityisesti sellaisten, joiden terapeuttinen alue on kapea.

Verenpainetta alentavat ja sydämen toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet

Vaikka apomorfiini annettaisiin yhdessä domperidonin kanssa, se voi voimistaa verenpainetta alentavien ja sydämen toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden verenpainetta laskevia vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Apomorfiinin samanaikaista antoa muiden QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden kanssa on suositeltavaa välttää.

Apomorfiinia ja ondansetronia ei saa käyttää samanaikaisesti, koska niiden yhteiskäytössä on raportoitu hyvin voimakasta hypotensiota ja tajunnanmenetystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Apomorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta.

Lisääntymistä koskeneissa eläinkokeissa ei ole osoitettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta apomorfiinin anto rottaemolle toksisina annoksina voi viedä vastasyntyneeltä poikaselta hengityskyvyn. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Ks. kohta 5.3.

Dacepton 10 mg/ml injektionestettä ei saa käyttää raskauden aikana, jollei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö apomorfiini ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Dacepton-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Apomorfiinihydrokloridihemihydraatilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jos apomorfiinilla hoidettavalla potilaalla ilmenee uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai tekemättä asioita (esim. käyttämästä koneita), joissa tarkkaavaisuuden heikkeneminen voisi aiheuttaa potilaalle itselleen tai muille vakavan vamman tai kuoleman vaaran, kunnes toistuvaa nukahtelua ja uneliaisuutta ei enää ole (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

| | |
|--------------------|------------------------------|
| Hyvin yleinen: | ($\geq 1/10$) |
| Yleinen: | ($\geq 1/100, < 1/10$) |
| Melko harvinainen: | ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) |

| | |
|--------------------|---|
| Harvinainen: | ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) |
| Hyvin harvinainen: | (< 1/10 000) |
| Tuntematon: | (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin) |

| | |
|---|---|
| Veri ja imukudos | <p>Melko harvinainen: Apomorfiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiaa ja trombosytopeniaa.</p> <p>Harvinainen: Eosinofiliaa on ilmennyt joissakin harvinaisissa tapauksissa apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoidon aikana.</p> |
| Immuunijärjestelmä | <p>Harvinainen: Allergiset reaktiot (myös anafylaksi ja bronkospasmi) ovat mahdollisia lääkevalmisteen sisältämän natriummetabisulfiitin takia.</p> |
| Psyykkiset häiriöt | <p>Hyvin yleinen: Aistiharhat.</p> <p>Yleinen: Apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoidon aikana on esiintynyt neuropsykiatrisia häiriöitä (mukaan lukien ohimenevää lievää sekavuutta ja näköharhoja).</p> <p>Tuntematon: Impulssikontrollin häiriöt: Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien apomorfiinia (ks. kohta 4.4). Aggressio, agitaatio</p> |
| Hermosto | <p>Yleinen: Apomorfiinihydrokloridihemihydraattihoidon alussa jokaisen annoksen yhteydessä saattaa esiintyä ohimenevää sedaatiota. Tämä oire häviää yleensä parin ensimmäisen viikon kuluessa. Apomorfiinin käyttöön liittyy uneliaisuutta. Myös heitehuimausta/pyöritystä on raportoitu.</p> <p>Melko harvinainen: Apomorfiini saattaa aiheuttaa dyskinesiaa ”on”-vaiheiden aikana. Dyskinesia voi joissain tapauksissa olla vaikeaa ja johtaa joidenkin potilaiden hoidon lopettamiseen. Apomorfiiniin on liittynyt äkillistä nukahtelua (ks. kohta 4.4).</p> <p>Tuntematon: Pyörtyminen. Päänsärky.</p> |
| Verisuonisto | <p>Melko harvinainen: Asentohypotensiota esiintyy toisinaan, ja se on yleensä ohimenevää (ks. kohta 4.4).</p> |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <p>Yleinen: Apomorfiinihoidon aikana on raportoitu haukottelua.</p> <p>Melko harvinainen: Hengitysvaikeuksia on raportoitu.</p> |
| Ruoansulatuselimistö | <p>Yleinen: Pahoinvointi ja oksentelu, joita esiintyy erityisesti apomorfiinihoitoa aloitettaessa, johtuvat yleensä domperidonin käyttämättä jättämisestä (ks. kohta 4.2).</p> |
| Iho ja ihonalainen kudos | <p>Melko harvinainen: Paikallisia ja yleistyneitä ihottumia on raportoitu.</p> |
| Yleisoreet ja antopaikassa | <p>Hyvin yleinen:</p> |

| | |
|--------------------------|---|
| todettavat haitat | Useimmilla potilailla ilmenee pistoskohdan reaktioita, erityisesti jatkuvassa käytössä. Näitä voivat olla ihonalaiset kyhmyt, kovettumat, punoitus, aristus ja pannikuliitti. Myös muita erilaisia paikallisia reaktioita (kuten ärsytystä, kutinaa, mustelmia ja kipua) saattaa esiintyä. Melko harvinainen: Pistoskohdan kuoliota ja haavautumista on raportoitu. Tuntematon: Ääreisturvotusta on raportoitu. |
| Tutkimukset | Melko harvinainen: Apomorfiinia saaneilla potilailla on raportoitu positiivisia tuloksia Coombsin testistä. |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Apomorfiinin yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta tämän antoreitin osalta. Yliannostusoireita voidaan hoitaa kokemukseräisesti seuraavassa ehdotetulla tavalla:

Voimakasta oksentelua voidaan hoitaa domperidonilla.

Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla.

Hypotensio: ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin, esim. nostettava vuoteen jalkopäätä.

Bradykardiaa voidaan hoitaa atropiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, dopaminergit, dopamiiniagonistit, ATC-koodi: N04BC07

Vaikutusmekanismi

Apomorfiini stimuloi suoraan dopamiinireseptoreita. Vaikka apomorfiinilla on sekä D₁- että D₂-reseptoriagonistin ominaisuuksia, se ei kulkeudu eikä metaboloitu samaa reittiä kuin levodopa.

Apomorfiinin vaikutukset Parkinsonin taudissa esiintyvään liikuntakyvyttömyyteen välittyvät todennäköisesti postsynaptisissa reseptoreissa, vaikka apomorfiinin anto kajoamattomille koe-eläimille vaimentaakin nigrostriataalisten solujen signalointia ja pienten apomorfiiniannosten on todettu vähentävän lokomotorista aktiivisuutta (johtuneen endogeenisen dopamiinin vapautumisen presynaptisesta estosta). Tällainen kaksivaiheinen vaikutus todetaan myös ihmisillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen ja eliminaatio

Ihon alle injisoidun apomorfiinin kinetiikka voidaan kuvata kaksitilamallilla, jossa jakautumisen puoliintumisaika on $5 (\pm 1,1)$ minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika $33 (\pm 3,9)$ minuuttia. Kliininen vaste korreloi hyvin aivo-selkäydinnesteen apomorfiinipitoisuuden kanssa; kaksitilamalli kuvaa vaikuttavan aineen jakautumista parhaiten.

Imeytyminen ja biotransformaatio

Apomorfiini imeytyy ihonalaisesta kudoksesta nopeasti ja täydellisesti, mikä korreloi kliinisten vaikutusten nopean alkamisen (4–12 minuuttia) kanssa. Kliininen vaikutus on lyhytkestoinen (noin 1 tunti), mikä johtuu vaikuttavan aineen nopeasta puhdistumasta. Apomorfiinin kokonaismäärästä vähintään 10 % metaboloituu glukuronidaatioissa ja sulfonaatioissa; muita reittejä ei ole kuvattu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa, joissa anto ihon alle on ollut toistuvaa, ei ole osoitettu erityistä vaaraa ihmisille tämän valmisteyhteenvetön muissa kohdissa ilmoitetun lisäksi.

In vitro -geenitoksisuustutkimuksissa osoitettiin mutageenisia ja klastogeenisiä vaikutuksia, jotka mitä todennäköisimmin johtuvat apomorfiinin hapetustuotteista. Apomorfiini ei kuitenkaan ollut geenitoksinen tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa.

Apomorfiinin vaikutusta lisääntymiseen on tutkittu rotilla. Apomorfiini ei ollut tälle lajille teratogeeninen, mutta havaintojen mukaan emolle toksiset annokset saattavat viedä emolta hoivaamiskyvyn ja vastasyntyneiltä poikasilta hengityskyvyn.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriummetabisulfiitti (E223)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 18 kuukautta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 15 vuorokauden ajan 25 °C :ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä heti, elleivät avaamismenetelmä ja jatkokäsittely poissulje mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C .

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä sylinteriampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä avattu valmiste käyttökertojen välissä samoissa olosuhteissa.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkasta injektioneustettä sisältävä kirkkaasta tyypin I lasista tehty sylinteriampulli, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiininen korkki, jossa on bromobutyyli-/synteettinen polyisopreenikumitiiviste.

Yksi sylinteriampulli sisältää 3 ml injektiooliuosta.

Pakkaukset sisältävät joko 5, 10 tai 30 sylinteriampullia muovialustassa, joka on pahvikotelossa.

Muut pakkaukset:

2 x 5 x 3 ml

6 x 5 x 3 ml

3 x 10 x 3 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä, jos liuos on muuttunut vihreäksi.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää eikä siinä ole hiukkasia. Myös sylinteriampullin on oltava vahingoittumaton.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

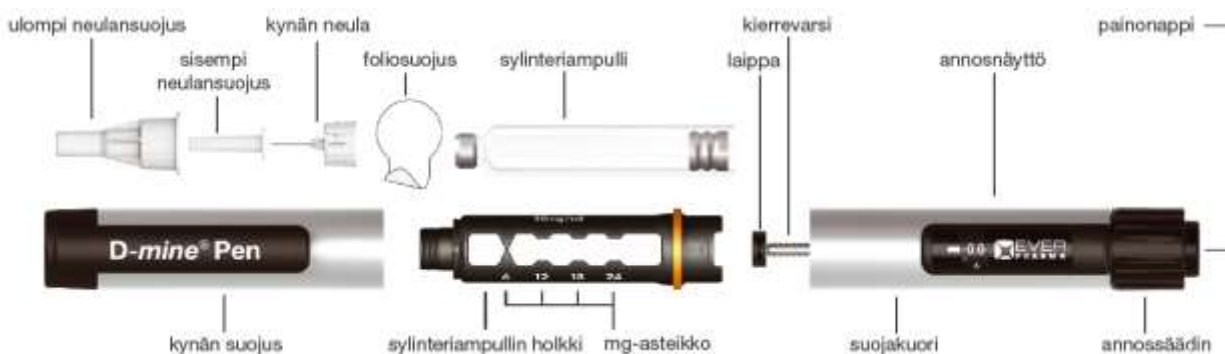
Hävitä mahdollisesti käyttämättä jäänyttä liuosta sisältävä sylinteriampulli viimeistään 15 vuorokauden kuluttua avaamisesta.

Potilaalle on annettava ohjeet, miten neula hävitetään turvallisesti injektion jälkeen.

Huomaa: Tämä pakkaus EI sisällä injektiokynää eikä sen neuloja.

Dacepton-sylinteriampulleja voi käyttää vain D-mine-Pen-injektiokynän ja sen kertakäyttöneulojen kanssa injektiokynän käyttöohjeissa kerrotulla tavalla.

Injektiokynän kuvaus



- Injektio on aina annettava uudella neulalla kontaminaation estämiseksi.
- Neuloja ja injektioikästä ei saa jakaa muiden kanssa.
- Ennen Daceptonin käyttöä on tutustuttava injektioikästä ja sen käyttöohjeisiin oikean käsittelyn varmistamiseksi.
- Jos injektioikästä on vaurioitunut tai ei toimi kunnolla (mekaanisten vikojen vuoksi), katso lisätietoja injektioikästä käyttöohjeista.

Mihin ja miten Dacepton injisoidaan

- Ensin on pestävä kädet.
- Ennen injektioikästä käyttämistä on otettava esille muutama desinfiointipyyhe ja yksi suojuksessaan oleva injektioneula.
- Injektioikästä käyttöohjeita on noudatettava.

Injektioikästä valmistelu / sylinteriampullin vaihto

Ota injektioikästä säilytyskotelostaan ja poista kynän suojuksen.



Irrota sylinteriampullin holkki kääntämällä sitä myötäpäivään.



Vie holkkiin uusi sylinteriampulli.



Paina kierrevarsi kokonaan alas; parhaiten se käy sormenpäällä.



Työnnä sylinteriampullin holkki injektioikästä suojukselle ja lukitse paikoilleen kääntämällä holkkia vastapäivään.



Neulan kiinnittäminen injektioon

Nouda injektioon neulan käyttöohjeita. Poista foliosuojus.



Napsauta / kierrä injektioon neula kiinni sylinteriampullin holkkiin.



Poista ulompi neulansuojus. Säilytä se: tarvitset suojusta neulan turvalliseen poistamiseen ja hävittämiseen käytön jälkeen.



Poista ja hävitä sisempi neulansuojus.



Injektioon ilmaaminen / toimivuuden tarkastaminen

Sylinteriampullissa mahdollisesti oleva ilma on poistettava ennen ampullin käyttöä. Aseta testiannos kääntämällä annossäädintä myötäpäivään. Tarkasta testiannos kynän annosnäytöstä katsomalla kynää suoraan ylhäältä alas, ei vinosti, niin että symboli ”◆” näkyy selvästi. Tämä ns. injektioon ilmaaminen on tärkeää, jotta saisit injektioon täyden annoksen.



Tarkasta injektiokynän toimivuus pitämällä kynää pystyasennossa neula ylöspäin ja naputtamalla sylinteriampullin holkkia kevyesti, niin että ilma pääsee nousemaan ylös.



Paina painonappia.



Injektiokynän kärjestä pursuaa pari lääkepisaraa. Jos näin ei käy, paina painonappia uudestaan.



Annoksen asettaminen

Valitse tarvittava annos kääntämällä annossäädintä myötäpäivään. Annosvalintaa voi korjata kääntämällä annossäädintä vastapäivään.



Pistäminen

- Valitse lääkkeen pistoskohta ja puhdista se ympäristöineen desinfiointipyyhkeellä.
- Dacepton pistetään vyötärön etupuolelle (vatsaan) tai reiden ulkosivulle ihon alle (subkutaanisesti).
- Pistä lääke lääkärin ja/tai terveydenhuollon ammattilaisen suosittelemalla pistotekniikalla.

Paina painonappi kokonaan sisään pistäessäsi. Pidä painonappi kokonaan alas painettuna lääkkeen purkautuessa sylinteriampullista. Kun ampulli on tyhjentynyt lääkkeestä kokonaan, odota 6 sekuntia ja vedä injektio­kynän neula sitten hitaasti pois. Näiden 6 sekunnin aikana voit joko pitää painonapin alas painettuna tai vapauttaa sen. Tarkasta, että annosnäytössä on ”0,0” koko annoksen saamisen merkiksi.



- Dacepton on pistettävä joka kerta eri kohtaan. Tämä pienentää ihoreaktion riskiä Daceptonin pistoskohdassa. Daceptonia ei saa pistää ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa tai on tulehtunut tai vaurioitunut.
- Injektio­kynän annosta ei saa koskaan pistää suoraan laskimoon (intravenöosisesti) eikä lihakseen (intramuskulaarisesti).

Neulan irrottaminen injektio­kynästä jokaisen pistoksen jälkeen

Neula on irrotettava ja hävitettävä jokaisen pistoksen jälkeen.

Pane ulompi neulansuojus varoen kynän neulan päälle.



Irrota kynän neula kiertämällä ulompaa suojusta myötäpäivään. Hävitä neula asianmukaisesti.



Vaihtoehto:

Aseta ulompi neulansuojus avoin pää ylöspäin injektioikynän säilytyskotilon vasemmanpuoleisessa päässä olevaan koloon. Vie (kynässä kiinni oleva) neula varoen suojuksen avoimen pään sisään. Älä pidä kiinni neulansuojuksesta vaan paina neulaa voimakkaasti alaspäin ja irrota neula kynästä kääntämällä kynää vastapäivään.



Kiinnitä kynän suojus tiiviisti paikoilleen aina käytön jälkeen.



- Sylinteriampulli jätetään kynään.
- Yhtä sylinteriampullia voi käyttää enintään 15 vuorokautta (katso lisätietoa kohdasta 6.3).
- Jos liuos ei riitä seuraavaan annokseen, sylinteriampulli on poistettava ja hävitettävä.
- Hävitä neula turvallisesti injektioikynän käyttöohjeen mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32822

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat.

Varje 3 ml cylinderampull innehåller 30 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt

Natriummetabisulfid (E223) 1 mg per ml

Natrium mindre än 2,3 mg per ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Lösningen är klar, färglös till svagt gul och fri från partiklar.

pH 3,0-4,0

Osmolalitet: 62,5 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av motoriska svängningar ("on-off" fenomen) hos patienter med Parkinsons sjukdom där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll.

4.2 Dosering och administreringsätt

Selektion av patienter lämpliga för Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull:

Patienter som ska behandlas med Dacepton ska kunna känna igen de initiala symptomen på en "off"-period och själva klara av att injicera läkemedlet eller ha en ansvarig vårdare som vid behov kan ge injektionen.

Patienter behandlade med apomorfin behöver vanligtvis påbörja behandling med domperidon minst två dagar innan behandling initieras. Domperidondosen ska titreras till den lägsta effektiva dosen och sättas ut så snart som möjligt. Innan beslut om att initiera behandling med domperidon och apomorfin ska riskfaktorer för förlängt QT-intervall hos den enskilda patienten bedömas noggrant för att säkerställa att nyttan överväger risken (se avsnitt 4.4).

Behandlingen med apomorfin ska inledas under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik. Patienten ska övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t.ex. neurolog). Innan behandlingen med Dacepton inleds ska patientens behandling med levodopa, med eller utan dopaminagonister, optimeras.

Vuxna

Administreringssätt

Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull är avsedd för flerdosanvändning med intermittenta subkutana bolusinjektioner och ska endast administreras med injektionspennan *D-mine Pen*.

Patienter och vårdgivare ska få noggranna anvisningar för beredning och injicering av doser med särskild betoning på korrekt användning av injektionspennan (se injektionspennans bruksanvisning). Det är skillnad på injektionspennan avsedd för detta läkemedel och injektionspennor avsedda för andra marknadsförda apomorfinprodukter. En patient som har fått en särskild penna och lärt sig använda den ska därför vid byte till en annan produkt, få ny introduktion och träning under uppsikt av sjukvårdspersonal.

Kvarvarande luft i cylinderampullen ska avlägsnas före användning (se injektionspennans bruksanvisning).

Apomorfin får inte administreras intravenöst.

Använd inte om lösningen har blivit grönfärgad. Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar, färglös till svagt gul lösning, utan partiklar får användas.

Inställning av tröskeldosen

Lämplig dos för varje enskild patient fastställs genom dositering. Följande dositering föreslås:

1 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat (0,1 ml), d.v.s. ca 15-20 mikrogram/kg, kan injiceras subkutant under en hypokinetisk episod eller en s.k. ”off”-period och patientens motoriska respons observeras under 30 minuter.

Om responsen uteblir eller är otillräcklig, injiceras en andra dos på 2 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat (0,2 ml) subkutant och patientens respons observeras under ytterligare 30 minuter.

Dosen kan ökas stegvis med minst 40 minuters intervall mellan injektionerna, tills dess att tillfredsställande motorisk respons erhålls.

Etablerande av behandling

När lämplig dos har fastställts, ges en subkutan injektion i nedre delen av buken eller på ytersidan av låret vid de första tecknen på en ”off”-period. Det kan inte uteslutas att absorptionen kan variera mellan olika injektionsställen hos den enskilde patienten. Patienten ska därför observeras under den närmaste timmen och bedömas avseende behandlingsresponsens kvalitet. Justeringar i doseringen kan göras enligt patientens respons.

Den optimala doseringen av apomorfinhydrokloridhemihydrat varierar mellan olika individer, men när man väl har etablerat rätt dos, förblir den relativt konstant hos den enskilde patienten.

Försiktighetsåtgärder under fortsatt behandling

Dygnsdosen för Dacepton varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger normalt inom området 3-30 mg fördelat på 1-10 injektioner, i vissa fall upp till 12 injektioner per dag.

Det rekommenderas att den totala dygnsdosen av apomorfinhydrokloridhemihydrat inte överstiger 100 mg och att en enskild bolusinjektion inte överstiger 10 mg.

D-mine Pen, som behövs för administrering av Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull, är inte lämplig för patienter som behöver doser över 6 mg/bolusinjektion. För dessa patienter finns andra produkter tillgängliga.

I kliniska studier har man vanligen kunnat minska dosen levodopa något. Effekten varierar dock betydligt mellan olika patienter och ska endast ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare.

När behandlingen har ställts in kan man gradvis minska domperidonbehandlingen hos vissa patienter, men endast hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotoni som följd.

Pediatrik population

Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 års ålder (se avsnitt 4.3).

Äldre

Äldre personer utgör en stor grupp av parkinsonpatienterna och utgör en stor andel av de patienter som har studerats i kliniska prövningar med apomorfin. Behandlingen med apomorfin har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock under behandlingens inledningskede hos äldre patienter p. g. a. risken för postural hypotoni.

Nedsatt njurfunktion

Ett doseringsschema liknande det som rekommenderas för vuxna och äldre kan användas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hos patienter med andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens.

Apomorfinhydrokloridhemihydrat ska inte ges till patienter med ”on”-respons på levodopa vilket förvärras av svår dyskinesi eller dystoni.

Samtidig användning med ondansetron (se avsnitt 4.5).

Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 års ålder.

4.4 Varningar och försiktighet

Apomorfinhydrokloridhemihydrat ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller kardiovaskulär sjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar.

Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet vid inledandet av behandlingen.

Eftersom apomorfin kan framkalla hypotoni, även vid förbehandling med domperidon, måste försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med befintlig hjärtsjukdom eller patienter som tar vasoaktiva läkemedel såsom antihypertensiva, och särskilt hos patienter med befintlig postural hypotoni.

Eftersom apomorfin, särskilt i höga doser kan medföra risk för QT-förlängning, ska försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmier.

Vid användning i kombination med domperidon ska riskfaktorer hos den enskilda patienten bedömas noggrant. Detta ska göras innan behandling initieras och under behandling. Viktiga riskfaktorer inkluderar allvarliga underliggande hjärtsjukdomar som kronisk hjärtsvikt, gravt nedsatt leverfunktion eller signifikant elektrolyttrubbning. Även läkemedel som eventuellt kan påverka elektrolytbalans,

CYP3A4-metabolism eller QT-intervall ska bedömas. Övervakning för en effekt på QTc-intervallet rekommenderas. Ett EKG bör tas:

- före behandling med domperidon
- under behandlingens initieringsfas
- om kliniskt motiverat

Patienten ska informeras att rapportera eventuella hjärtsymtom inklusive palpitationer, svimning eller svimningskänsla. De ska också rapportera kliniska förändringar som kan leda till hypokalemi, t.ex. gastroenterit eller initiering av behandling med diuretika.

Risikfaktorerna ska bedömas på nytt vid varje läkarbesök.

Apomorfin är förknippat med lokala subkutana effekter. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom att använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) för att undvika områden med knutor och förhårdnader.

Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlas med apomorfin. Hematologiska prover skall tas med regelbundna intervaller på samma sätt som vid behandling med levodopa, när det ges tillsammans med apomorfin.

Försiktighet rekommenderas när apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med en smal terapeutisk bredd (se avsnitt 4.5).

Många patienter med avancerad Parkinsons sjukdom utvecklar neuropsykiatriska problem. Det finns belägg för att apomorfin hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iaktas när dessa patienter behandlas med apomorfin.

Apomorfin har förknippats med somnolens, och plötsliga sömnnattacker, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Patienter måste informeras om detta och uppmanas till försiktighet när de kör bil eller använder maskiner under behandlingen med apomorfin. Patienter som har drabbats av somnolens och/eller en plötslig sömnnattack måste avstå från att köra bil eller använda maskiner. En sänkning av dosen eller utsättande av behandlingen kan dessutom övervägas.

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom apomorfin. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som leder till överdriven användning av produkten, vilket ses hos vissa patienter som behandlas med apomorfin. Innan behandlingen inleds ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken för DDS.

Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull innehåller natriummetabisulfid, vilket i sällsynta fall kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter som ordineras behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat tar med största sannolikhet även andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom. I det inledande skedet av behandlingen med

apomorfinhydrokloridhemihydrat ska patienten övervakas avseende ovanliga biverkningar eller tecken på förstärkt effekt.

Neuroleptika kan ha en antagonistisk effekt vid samtidig användning med apomorfin. Potentiellt kan interaktion förekomma mellan klozapin och apomorfin. Klozapin kan emellertid också användas för att minska symtomen på neuropsykiatriska komplikationer.

De eventuella effekterna av apomorfin på koncentrationerna av andra läkemedel i plasma har inte studerats. Försiktighet rekommenderas därför när apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med en smal terapeutisk bredd.

Blodtryckssänkande läkemedel och läkemedel som påverkar hjärtfunktionen

Apomorfin kan förstärka de blodtryckssänkande effekterna av dessa läkemedel, även då det ges tillsammans med domperidon (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att undvika administrering av apomorfin tillsammans med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.

Samtidig användning av apomorfin och ondansetron är kontraindicerat, eftersom det finns rapporter om kraftig hypotoni och förlust av medvetandet, då apomorfin administrerats tillsammans med ondansetron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor.

Reproduktionsstudier hos djur visar inga teratogena effekter men doser givna till råttor som är toxiska för modern, kan medföra andningssvikt hos den nyfödda avkomman. Den potentiella risken för människa är okänd. Se avsnitt 5.3.

Dacepton 10 mg/ml injektionsvätska ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om apomorfin utsöndras i bröstmjölk. Beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med Dacepton ska fortsätta/avbrytas ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med Daceptonbehandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Apomorfinhydroklorid har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med apomorfin och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker skall uppmanas att avstå från att köra bil eller ägna sig åt aktiviteter (t ex använda maskiner) där nedsatt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarliga skador eller dödsfall. Detta gäller till dess att de återkommande sömnattackerna och somnolensen har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

| | |
|----------------|-----------------------------|
| Mycket vanliga | ($\geq 1/10$) |
| Vanliga | ($\geq 1/100$, $< 1/10$) |

| | |
|---------------------|--|
| Mindre vanliga | (≥1/1 000, <1/100) |
| Sällsynta | (≥1/10 000, <1/1 000) |
| Mycket sällsynta | (<1/10 000) |
| Ingen känd frekvens | (kan inte beräknas från tillgängliga data) |

| | |
|--|--|
| Blodet och lymfsystemet | <p>Mindre vanliga: Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med apomorfin.</p> <p>Sällsynta: Eosinofili har i sällsynta fall förekommit under behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat.</p> |
| Immunsystemet | <p>Sällsynta: På grund av att läkemedlet innehåller natriummetabisulfid, kan allergiska reaktioner (såsom anafylaxi och bronkospasm) förekomma.</p> |
| Psykiska störningar | <p>Mycket vanliga: Hallucinationer</p> <p>Vanliga: Neuropsykiatriska störningar (såsom övergående, lindrig förvirring och synhallucinationer) har förekommit under behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat.</p> <p>Ingen känd frekvens: Störd impulskontroll: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom apomorfin (se avsnitt 4.4). Aggression, agitation.</p> |
| Centrala och perifera nervsystemet | <p>Vanliga: I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos apomorfinhydrokloridhemihydrat. Detta försvinner vanligen under de första veckorna. Apomorfin associeras med somnolens. Yrsel/omtöckning har också rapporterats.</p> <p>Mindre vanliga: Under ”on”-perioder kan apomorfin orsaka dyskinesi, som i vissa fall kan vara svår, och som hos ett fåtal patienter kan leda till att behandlingen måste sättas ut. Apomorfin har associerats med plötsliga sömnattacker (se avsnitt 4.4).</p> <p>Ingen känd frekvens: Synkope Huvudvärk</p> |
| Blodkärl | <p>Mindre vanliga: Postural hypotoni kan förekomma och är vanligen övergående (se avsnitt 4.4).</p> |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | <p>Vanliga: Gäspningar har rapporterats under apomorfinbehandling.</p> <p>Mindre vanliga: Andningssvårigheter har rapporterats.</p> |
| Magtarmkanalen | <p>Vanliga: Illamående och kräkningar, särskilt i början av apomorfinbehandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts (se avsnitt 4.2).</p> |

| | |
|--|--|
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga: Lokala och allmänna hudutslag har rapporterats. |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga: De flesta patienter får reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning. Dessa kan innefatta subkutana knutor, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Ett flertal andra lokala reaktioner (såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta) kan också förekomma. Mindre vanliga: Nekros och ulceration på injektionsstället har rapporterats. Ingen känd frekvens: Perifera ödem har rapporterats. |
| Undersökningar | Mindre vanliga: Positivt Coombs test har rapporterats för patienter som har behandlats med apomorfin. |

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin för detta administrerings sätt. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt enligt nedanstående förslag:

Våldsamt emes kan behandlas med domperidon.

Andningsdepression kan behandlas med naloxon.

Hypotoni: lämpliga åtgärder ska vidtas, t.ex. höja fotändan på sängen.

Bradykardi kan behandlas med atropin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminerga medel, dopaminagonister, ATC-kod: N04BC07

Verkningsmekanism

Apomorfin har en direkt stimulerande effekt på dopaminreceptorer. Trots att det har såväl D₁- som D₂-receptorstimulerande egenskaper, har det inte samma transportvägar eller metabolismvägar som levodopa.

Även om apomorfin hos intakta försöksdjur hämmar utlösningfrekvensen hos nigrostriatala celler och låga doser framkallar en minskad rörelseaktivitet (som antas representera presynaptisk hämning av den endogena dopaminfrisättningen) medieras dess effekter på parkinsonframkallad motorisk funktionsnedsättning troligen vid postsynaptiska receptorställen. Denna tvåfaseffekt observeras också hos människa.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution och eliminering

Efter subkutan injektion av apomorfin kan farmakokinetiken beskrivas med en 2-kompartimentmodell, där distributionshalveringstiden är 5 ($\pm 1,1$) minuter och eliminationshalveringstiden är 33 ($\pm 3,9$) minuter. Den kliniska responsen korrelerar väl med nivåerna av apomorfin i cerebrospinalvätskan; distributionen av den aktiva substansen beskrivs bäst med en 2-kompartimentmodell.

Absorption och metabolism

Apomorfin absorberas snabbt och fullständigt från subkutan vävnad, vilket korrelerar med den snabbt insättande kliniska effekten (4-12 minuter) och med att läkemedlets kortvariga kliniska effektduration (ca 1 timme) förklaras av dess snabba clearance. Apomorfin metaboliseras till minst 10 % via glukuronidering och sulfonering. Andra metabolismvägar har inte beskrivits.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av toxicitet vid upprepad subkutan dosering visar inga speciella risker för människor utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

Gentoxicitetsstudier *in vitro* har visat mutagena och klastogena effekter, troligen orsakade av produkter som bildats vid oxidation av apomorfin. Apomorfin visade dock ingen gentoxicitet i utförda *in vivo*-studier.

Apomorfinets effekt på reproduktionen har studerats hos råttor. Apomorfin var ej teratogent hos denna art, men det observerades att doser som är toxiska för modern kan medföra minskad moderlig omsorg samt andningssvikt hos den nyfödda avkomman.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit (E223)
Saltsyra (för justering av pH)
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 18 månader

Efter första öppnandet: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i upp till 15 dagar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart, såvida öppningsmetod och fortsatt hantering inte har uteslutit risk för mikrobiell kontaminering. Om användning inte sker omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Samma förvaringsanvisningar gäller för läkemedlet efter öppnandet och mellan användningstillfällena.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara, cylinderampuller av typ I glas med gummipropp av bromobutyl och ett lock av aluminium med gummiförslutning av bromobutyl/syntetisk polyisopren, som innehåller en klar injektionsvätska, lösning.

Varje cylinderampull innehåller 3 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar innehållande: 5, 10 eller 30 cylinderampuller i en formpressad plastbricka, i en ytterkartong av papp.

Multipelförpackningar:

2 x 5 x 3 ml

6 x 5 x 3 ml

3 x 10 x 3 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte om lösningen har blivit grönfärgad.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara och färglösa till svagt gula lösningar utan partiklar, i oskadade förpackningar, får användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

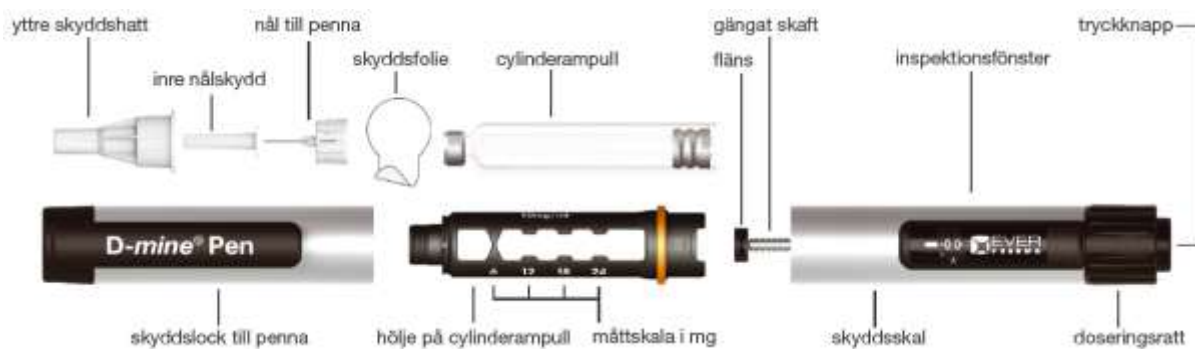
Varje cylinderampull med oanvänt innehåll, ska kasseras senast 15 dagar efter första öppnandet.

Patienten ska upplysas om hur man på ett säkert sätt kasserar nålen, efter varje injektion.

Observera: Förpackningen innehåller INTE injektionspenna eller nålar till injektionspennan.

Dacepton cylinderampuller är endast avsedda för användning i *D-mine* Pen och med engångsnålar i enlighet med injektionspennans bruksanvisning.

Beskrivning av injektionspennan



- Använd alltid en ny engångsnål till varje injektion för att undvika kontaminering.
- Nålar och injektionspenna ska inte delas med någon annan.
- Innan Dacepton används, ska injektionspennan och bruksanvisningen studeras, för att säkerställa korrekt hantering.
- Om injektionspennan är skadad eller inte fungerar som den ska (p.g.a. ett mekaniskt fel), se injektionspennans bruksanvisning.

Var och hur Dacepton injiceras

- Börja med att tvätta händerna.
- Innan injektionspennan används behöver du några sterila spritkompresser och en nål med skyddshatten på.
- Följ injektionspennans bruksanvisning.

Montering av injektionspennan/byte av cylinderampull

Ta ut injektionspennan ur förvaringsfodralet och avlägsna injektionspennans skyddslock.



Avlägsna cylinderampullens hölje genom att vrida det medurs.



Placera en ny cylinderampull i höljet.



bäst med hjälp av fingertoppen.

Tryck in det gängade skftet helt och hållet. Detta utförs



Tryck in cylinderampullens hölje i skyddsskalet och lås genom att vrida cylinderampullens hölje moturs.



Montering av nålen

Följ bruksanvisningen för den för injektionspennan avsedda nålen. Dra av skyddsfolien.



Klicka fast/vrid på injektionspennans nål på cylinderampullens hölje.



Avlägsna nålens yttre skyddshatt. Spara den yttre skyddshatten, för att säkert kunna avlägsna och kassera nålen efter användning.



Avlägsna och kassera det inre nålskyddet.



Förberedelse av injektionspennan/kontroll av injektionspennans funktion

Avlägsna all luft från cylinderampullen före användning. Ställ in testdosen genom att skruva doseringsratten. Kontrollera den inställda dosen genom att titta på inspektionsfönstret rakt uppifrån, inte snett, så att symbolen ”●” tydligt syns. Detta kallas att ”förbereda” pennan och är viktigt för att vara säker på att du får hela din dos när du använder pennan.



Kontrollera att injektionspennan fungerar genom att hålla pennan vertikalt med nålen uppåt och knacka lätt på cylinderampullens hölje så att luftbubblorna kan stiga uppåt.



Tryck in tryckknappen.



Några droppar läkemedel pressas ut från injektionspennans nålspets. Om detta inte sker, tryck på knappen en gång till.



Inställning av dosen

Ställ in den dos du behöver genom att skruva doseringsratten medurs. Korrigera dosen genom att skruva doseringsratten moturs.



Injektion

- Tvätta injektionsstället och området runt omkring med en steril spritkompress.
- Injicera Dacepton under huden (subkutan) på framsidan av midjan (magen) eller på utsidan av låren.
- Använd den injektionsteknik som läkaren och/eller sjuk- och hälsovårdspersonalen har rekommenderat.

Tryck in tryckknappen helt och hållt för att injicera. Håll tryckknappen helt nedtryckt medan läkemedlet trycks ut ur cylinderampullen. När läkemedelsdosen har tryckts ut fullständigt, vänta 6 sekunder och dra sedan långsamt ut injektionspennans nål. Under dessa 6 sekunder kan du antingen hålla knappen intryckt eller släppa upp den. Kontrollera att det står "0,0" i inspektionsfönstret för att säkerställa att hela dosen injicerats.



- Injicera Dacepton på olika ställen varje gång. Detta minskar risken för hudreaktioner vid injektionsstället. Injicera inte Dacepton på ett hudområde som är ömt, rodnande, infekterat eller skadat.
- Injicera aldrig i en ven (intravenöst) eller muskel (intramuskulärt).

Avlägsnandet av nålen efter varje injektion

Nålen ska avlägsnas och kasseras efter varje injektion.

Placera försiktigt den yttre skyddshatten på nålen.



Vrid loss nålen genom att vrida det yttre nålskyddet medurs. Kassera nålen på korrekt sätt.



Alternativ:

Placera det yttre nålskyddet med öppningen uppåt, i hålet som finns på den vänstra sidans kortända i injektionspennans förvaringsfodral. Stick försiktigt in nålen (som sitter fast i pennan) i nålskyddet. Håll inte i nålskyddet utan tryck kraftigt neråt och vrid moturs för att lösgöra nålen.



Tryck fast injektionspennans skyddslock ordentligt efter varje användning.



- Lämna cylinderampullen i pennan.
- En ny cylinderampull kan användas i högst 15 dagar (för ytterligare information se avsnitt 6.3).
- Om lösningen inte räcker till nästa dos, avlägsna och kassera cylinderampullen.
- Kassera nålen på ett säkert sätt enligt instruktionerna i injektionspennans bruksanvisning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32822

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.9.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.11.2020