

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dacepton 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje apomorphini hydrochloridum hemihydricum 5 mg

20 ml obsahuje apomorphini hydrochloridum hemihydricum 100 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Disiřičitan sodný (E223) 1 mg v 1 ml

Chlorid sodný 8 mg v 1 ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý a bezbarvý až nažloutlý roztok, prostý viditelných částic

pH 3,3–4,0.

Osmolalita: 290 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba motorických fluktuací (fenomén „on-off“) u pacientů s Parkinsonovou chorobou, která není dostatečně kontrolovaná pomocí perorálně podávaných antiparkinsonik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Výběr pacientů vhodných k léčbě přípravkem Dacepton 5 mg/ml:

Pacienti vybraní k léčbě přípravkem Dacepton 5 mg/ml mají být schopni rozeznat nástup „off“ příznaků a mají být schopni aplikovat si injekci sami nebo mít zodpovědného pečovatele, který je schopen aplikovat jim injekci, když je to třeba.

U pacientů léčených apomorfínem bude obvykle potřebné zahájit podávání dompiredonu minimálně dva dny před zahájením léčby. Dávka dompiredonu se má titrovat na nejnižší efektivní dávku a podávání se má co nejdříve ukončit. Před rozhodnutím zahájit léčbu dompiredonem a apomorfínem se mají důkladně zvážet rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu u konkrétního pacienta, aby bylo zajištěno, že přínos převyšuje riziko (viz bod 4.4).

Apomorfín se nasazuje v kontrolovaném prostředí specializované kliniky. Pacient má být pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě Parkinsonovy choroby (např. neurologa). Léčba pacienta levodopou, s agonisty dopaminu nebo bez nich, má být optimalizována před zahájením léčby přípravkem Dacepton 5 mg/ml.

Dospělí

Způsob podání

Dacepton 5 mg/ml je předem naředěná injekční lahvička určená k subkutánnímu podání bez dalšího ředění. Přípravek se podává kontinuální subkutánní infuzí pomocí minipumpy a/nebo injektomatu (viz bod 6.6). Není určen pro přerušovanou injekci.

Apomorfín se nesmí používat intravenózně.

Nepoužívejte roztok, pokud zezelenal. Roztok se musí před použitím vizuálně zkontrolovat. Používat se smí pouze čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok bez přítomnosti částic.

Dávkování

Kontinuální infuze

U pacientů, u kterých byla dobrá odpověď v „on“ periodě během úvodní fáze léčby apomorfínem, ale jejichž celková kontrola je při aplikaci přerušovaných injekcí nadále neuspokojivá, nebo kteří vyžadují mnohé a časté injekce (více než 10 denně), může být zahájena léčba kontinuální subkutánní infuzí pomocí minipumpy a/nebo injektomatu, nebo na ni mohou být převedeni, a to následovně:

O tom, která minipumpa a/nebo injektomat se použije, stejně jako o nastavení potřebné dávky, rozhodne lékař v souladu s konkrétními potřebami pacienta.

Stanovení prahové dávky

Prahová dávka pro kontinuální infuzi se stanovuje následovně: Kontinuální infuze se zahájí rychlostí 1 mg hemihydrátu apomorfín-hydrochloridu (0,2 ml) za hodinu, a pak se zvýší každý den podle individuální odpovědi. Zvyšování rychlosti infuze nemá překročit 0,5 mg v intervalech minimálně 4 hodiny. Rychlost infuze za hodinu se má pohybovat mezi 1 mg až 4 mg (0,2 ml až 0,8 ml), což je ekvivalent 0,014-0,06 mg/kg/hodinu. Infuze se podávají pouze v době bdění. Pokud nemá pacient závažné problémy v noci, 24hodinové infuze se nedoporučují. Nezdá se, že by se objevila tolerance léčby, pokud je noční perioda bez léčby minimálně 4 hodiny. V každém případě se má místo aplikace infuze měnit každých 12 hodin.

U některých pacientů může být nutné doplňovat kontinuální infuzi občasnými bolusovými dávkami podle potřeby a podle pokynů lékaře.

Během kontinuální infuze je možné zvážit snížení dávkování jiných agonistů dopaminu.

Stanovení léčby

Změny v dávkování je možné provést podle odpovědi pacienta.

Optimální dávka hemihydrátu apomorfín-hydrochloridu se u jednotlivých pacientů liší, ale pokud je jednou stanovena, zůstává u každého pacienta relativně stálá.

Opatření při kontinuální léčbě

Denní dávka přípravku Dacepton 5 mg/ml se velmi liší mezi jednotlivými pacienty, obvykle se pohybuje v rozmezí 3-30 mg.

Doporučuje se, aby celková denní dávka hemihydrátu apomorfín-hydrochloridu nepřekračovala 100 mg.

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

Poté, co byla stanovena dávka, léčba domperidonem může být u některých pacientů postupně snížena, ale jen u malého počtu pacientů úspěšně eliminována bez zvracení nebo hypotenze.

Pediatrická populace

Dacepton 5 mg/ml je kontraindikován u dětí a dospívajících do 18 let věku (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Starší pacienti jsou dobře zastoupeny v populaci pacientů s Parkinsonovou chorobou a představují vysoké procento osob, které jsou subjekty klinických hodnocení apomorfínu. Léčba starších pacientů apomorfinem se neliší od mladších pacientů. Nicméně při zahájení léčby u starších pacientů se doporučuje zvláštní pozornost z důvodu rizika posturální hypotenze.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je možno postupovat podle dávkovacího režimu podobného tomu, který se doporučuje u dospělých a starších pacientů (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

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

U pacientů s respirační depresí, demencí, psychotickými onemocněními nebo jaterní nedostatečností.

Léčba hemihydrátem apomorfin-hydrochloridu nesmí být podávána pacientům, u kterých je v „on“ periodě odpověď na levodopu narušena závažnou dyskinezi nebo dystonií.

Současné používání s ondansetronem (viz bod 4.5).

Dacepton 5 mg/ml je kontraindikován u dětí a dospívajících do 18 let věku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hemihydrát apomorfin-hydrochloridu se má podávat obezřetně pacientům s onemocněním ledvin, plíc nebo kardiovaskulárním onemocněním a osobám, které jsou náchylné k nauze a zvracení.

Zvláštní pozornost se doporučuje v zahajovací fázi léčby u starších a/nebo oslabených pacientů.

Protože apomorfin může způsobovat hypotenzi, a to i při premedikaci domperidonem, je třeba věnovat pozornost pacientům, u kterých se dříve projevila srdeční choroba, nebo pacientům, kteří užívají vazomotorické přípravky, jako jsou antihypertenziva, a zvláště pacientům, u kterých se dříve projevila posturální hypotenze.

Vzhledem k tomu, že apomorfin, zejména ve vysokých dávkách, může zvýšit riziko prodloužení QT intervalu, je třeba při léčbě pacientů s rizikem arytmií typu torsade de pointes opatrnosti. Pokud se používá v kombinaci s domperidonem, mají se důkladně zhodnotit rizikové faktory každého pacienta. 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 elektrolytová porucha. Dále je třeba zhodnotit léky, které mohou ovlivňovat elektrolytovou rovnováhu, metabolismus CYP3A4 nebo QT interval. Doporučuje se monitorování vlivu na QTc interval. EKG má být provedeno:

- Před zahájením léčby domperidonem
- Během fáze zahájení léčby
- Dle následné klinické potřeby

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

Při každé lékařské návštěvě se mají znovu zhodnotit rizikové faktory.

Apomorfín je spojován s lokálními subkutánními účinky. Tyto mohou být někdy sníženy střídáním míst vpichu nebo případně použitím ultrazvuku (je-li k dispozici), aby se vyloučila místa, kde se vyskytují uzlíky nebo zatvrdnutí.

U pacientů léčených apomorfímem byly hlášeny hemolytická anémie a trombocytopenie. V pravidelných intervalech je nutné provádět hematologické testy jako u levodopy, když je podávána současně s apomorfímem.

Doporučuje se opatrnost při kombinování apomorfínu s jinými léčivými přípravky, zejména s těmi, které mají úzké terapeutické rozmezí (viz bod 4.5).

U mnoha pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou se vyskytují neuropsychiatrické problémy. Existují důkazy o tom, že u některých pacientů může apomorfín neuropsychiatrické potíže zhoršit. Pokud se apomorfín používá u těchto pacientů, je třeba jim věnovat zvláštní péči.

Apomorfín je spojován se spavostí a epizodami náhlého usnutí, zejména u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Pacienti musí být o tomto informováni a musí být upozorněni, aby byli během léčby apomorfímem zvláště opatrní, když řídí dopravní prostředky nebo obsluhují stroje. Pacienti, u kterých se vyskytla spavost a/nebo epizoda náhlého usnutí, nesmí řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje. Mimo to je možné zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

Impulzivní poruchy

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 apomorfínu se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitěho a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, má se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha vedoucí k nadměrnému používání přípravku, která byla pozorována u některých pacientů léčených apomorfímem. Před zahájením léčby musí být pacienti i pečující osoby informováni o možném riziku rozvoje DDS.

Dacepton 5 mg/ml obsahuje disiřičitan sodný, který může vzácně způsobovat závažné hypersenzitivní reakce a bronchospasmus.

Dacepton 5 mg/ml obsahuje 3,4 mg sodíku v 1 ml. To musí vzít v úvahu pacienti držící dietu s kontrolovaným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacienti vybraní k léčbě hemihydrátem apomorfín-hydrochloridu budou téměř určitě současně užívat další léky k léčbě Parkinsonovy choroby. V počátečních fázích léčby hemihydrátem apomorfín-hydrochloridu se mají u pacienta monitorovat neobvyklé nežádoucí účinky nebo známky potenciace účinku.

Neuroleptické léčivé přípravky mohou mít antagonistický účinek, pokud se používají s apomorfímem. Existuje potenciální interakce mezi klopazinem a apomorfímem, nicméně klopazin lze také použít ke snížení příznaků neuropsychiatrických komplikací.

Pokud musí být neuroleptické léčivé přípravky použity u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří se léčí agonisty dopaminu, je možné zvážit postupné snížení dávky apomorfínu, kdy se aplikace provádí

minipumpou a/nebo injektomatem (vzácně byly hlášeny příznaky naznačující neuroleptický maligní syndrom u okamžitého vysazení dopaminergní léčby).

Možné účinky apomorfínu na plazmatické koncentrace jiných léčivých přípravků nebyly hodnoceny. Proto se doporučuje opatrnost při kombinování apomorfínu s jinými léčivými přípravky, zejména s těmi, které mají úzké terapeutické rozmezí.

Antihypertenziva a přípravky k léčbě srdečních onemocnění

I při současném podávání domperidonu může apomorfin potencovat antihypertenzní účinky těchto léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Doporučuje se vyhnout se podávání apomorfínu s jinými léky, u kterých je známo, že prodlužují QT interval.

Současné používání apomorfínu s ondansetronem může vést k závažné hypotenzi a ztrátě vědomí, a proto je kontraindikováno (viz bod 4.3). Takové účinky mohou nastat i u jiných antagonistů 5-HT₃.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S použitím apomorfínu u těhotných žen nejsou žádné zkušenosti.

Studie reprodukce u zvířat nenaznačují žádné teratogenní účinky, ale dávky podávané potkanům, které jsou toxické pro matku, mohou vést k selhání dýchání novorozeného mláděte. Potenciální riziko u člověka není známo. Viz bod 5.3.

Dacepton 5 mg/ml se nemá používat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Není známo, zda se apomorfin vylučuje do mateřského mléka. Musí být provedeno rozhodnutí, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu přípravkem Dacepton 5 mg/ml s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch přípravku Dacepton 5 mg/ml pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Hemihydrát apomorfin-hydrochloridu má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté:	($\geq 1/10$)
Časté:	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté:	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Vzácné:	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Velmi vzácné:	($< 1/10\,000$)
Není známo:	(z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: U pacientů léčených apomorfinem byla hlášena hemolytická anemie a trombocytopenie.
--	--

	Vzácné: Eozinofilie se během léčby hemihydrátem apomorfin-hydrochloridu objevila vzácně.
Poruchy imunitního systému	Vzácné: V důsledku přítomnosti disiřičitanu sodného se mohou objevit alergické reakce (včetně anafylaxe a bronchospasmu).
Psychiatrické poruchy	Velmi časté: Halucinace Časté: Během léčby hemihydrátem apomorfin-hydrochloridu se vyskytly neuropsychiatrické poruchy (včetně přechodné mírné zmatenosti a zrakových halucinací). Není známo: Impulzivní poruchy: U pacientů léčených agonisty dopaminu včetně apomorfinu se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovité a nutkavé přejídání (viz bod 4.4). Agrese, agitovanost
Poruchy nervového systému	Časté: Při zahájení léčby se může objevit přechodná sedace s každou dávkou hemihydrátu apomorfin-hydrochloridu; ta obvykle pomine během prvních několika týdnů. Apomorfin je spojován se spavostí. Byla také hlášena závrať/točení hlavy. Méně časté: Apomorfin může vyvolat dyskinezi během „on“ periody, která může být v některých případech závažná, a u několika pacientů může vést k přerušení léčby. Apomorfin je spojován s epizodami náhlého usínání. Viz bod 4.4. Není známo: Synkopa Bolest hlavy
Cévní poruchy	Méně časté: Posturální hypotenze se objevuje zřídka a je obvykle přechodná (viz bod 4.4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: U léčby apomorfinem bylo hlášeno zívání Méně časté: Byly hlášeny dýchací potíže.
Gastrointestinální poruchy	Časté: Nauzea a zvracení, zejména při prvním zahájení léčby apomorfinem, obvykle v důsledku toho, že nebyl nasazen domperidon (viz bod 4.2).
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté: Byly hlášeny lokální a generalizované vyrážky.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: U většiny pacientů se objeví reakce v místě vpichu, zejména při kontinuálním podávání. Ty mohou zahrnovat subkutánní uzlíky, zatvrdliny, zarudnutí, citlivost a panikulitidu. Mohou se také objevit různé jiné lokální reakce (jako je podráždění, svědění, podlitina a bolest). Méně časté: Byla hlášena nekróza a ulcerace v místě vpichu.

	<i>Není známo:</i> Byl hlášen periferní edém.
Vyšetření	<i>Méně časté:</i> U pacientů léčených apomorfinem byl hlášen pozitivní Coombsův test.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Existují malé klinické zkušenosti s předávkováním apomorfinem touto cestou podání. Příznaky předávkování mohou být léčeny empiricky, jak je navrženo níže:

Nadměrní zvracení lze léčit domperidonem.

Respirační depresi lze léčit naloxonem.

Hypotenze: je třeba podniknout přiměřená opatření, např. uložit pacienta na lůžko a zvednout dolní končetiny.

Bradykardii lze léčit atropinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonika, agonisté dopaminu, ATC kód: N04B C07

Mechanismus účinku

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

Ačkoliv u intaktních experimentálních zvířat podávání apomorfinu potlačuje výskyt výbojů nigrostriálních buněk a při nízké dávce bylo zjištěno snížení lokomoční aktivity (soudí se, že představuje presynaptickou inhibici endogenního uvolňování dopaminu), jeho vlivy na poruchu hybnosti u Parkinsonovy choroby jsou pravděpodobně zprostředkovány na postsynaptických receptorových místech. Tento dvoufázový účinek lze také pozorovat u člověka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánní injekci apomorfinu je možné jeho osud popsat dvoukompartmentovým modelem, kdy poločas distribuce je 5 ($\pm 1,1$) minut a poločas eliminace 33 ($\pm 3,9$) minut. Klinická odpověď dobře koreluje s hladinami apomorfinu v mozkomíšním moku; distribuce léčivé látky je nejlépe popsána dvoukompartmentovým modelem. Apomorfin se rychle a zcela absorbuje ze subkutánní 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. Metabolismus apomorfinu probíhá formou glukuronidace a sulfonace na minimálně deset procent celkového množství; jiné cesty nebyly popsány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie subkutánní toxicity opakované dávky neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací, které jsou uvedeny v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

In vitro studie genotoxicity prokázaly mutagenní a klastogenní účinky, které jsou nejpravděpodobněji důsledkem produktů oxidace apomorfínu. Apomorfín však nebyl genotoxický v provedených studiích *in vivo*.

Účinek apomorfínu na reprodukci byl zkoumán u potkanů. Apomorfín nebyl u tohoto živočišného druhu teratogenní, ale bylo zjištěno, že dávky, které jsou toxické pro matku, mohou způsobit ztrátu mateřské péče a dechové selhání nově narozených mláďat.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

Seznam pomocných látek

Disiřičitan sodný (E223)
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

V uzavřeném stavu: 30 měsíců

Po otevření a naplnění léčivého přípravku do stříkaček připojených k infuzním sadám: Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 7 dnů při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření a dalšího zpracování nevyvolá riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Pouze na jedno použití.

Jakýkoli nepoužitý obsah zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičky ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré skleněné injekční lahvičky typu I s brombutylovým uzávěrem a odklápecím víčkem, obsahující 20 ml infuzního roztoku, v balení po 1, 5 nebo 30 lahvičkách.

Skupinová balení: 5 x 1, 10 x 1, 30 x 1, 2 x 5 a 6 x 5 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte, pokud roztok zezelenal.

Roztok se musí před použitím vizuálně zkontrolovat. Používat se mají pouze číré a bezbarvé až nažloutlé roztoky bez částic v nepoškozených nádobách.

Pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Kontinuální infuze a použití minipumpy a/nebo injektomatu

O tom, která minipumpa nebo injektomat se použije, stejně jako o nastavení potřebné dávky, rozhodne lékař v souladu s konkrétními potřebami pacienta.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

27/130/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2023