

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 5 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat

20 ml inneholder 100 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat

Hjelpestoff med kjent effekt:

Natriummetabisulfitt (E223) 1 mg per ml

Natriumklorid 8 mg per ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler

pH på 3,3 – 4,0

Osmolaritet: 290 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av motoriske fluktuasjoner ("on-off"-fenomen) hos pasienter med Parkinsons sykdom, som ikke kan kontrolleres i tilstrekkelig grad med orale anti-Parkinson-legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Uvalg av pasienter egnet for Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:

Pasienter som utvelges til behandling med Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning bør være i stand til å gjenkjenne de første "off"-symptomene og til å injisere seg selv eller hvis ikke ha en ansvarlig omsorgsperson som kan injisere dem ved behov.

Pasienter som skal behandles med apomorfin må vanligvis begynne med domperidon minst to dager før behandlingsstart. Dosen domperidon skal titreres til den laveste effektive dosen og seponeres så fort som mulig. Før det tas en beslutning om å starte behandling med domperidon og apomorfin skal risikofaktorene for forlengelse av QT-intervallet vurderes nøye hos den enkelte pasienten slik at man er sikker på at fordelen er større enn risikoen (se pkt. 4.4).

Apomorfin bør initieres i kontrollerte omgivelser på en spesialistklinikk. Pasienten bør overvåkes av en lege med erfaring i behandling av Parkinsons sykdom (f.eks. en nevrolog). Pasientens behandling med levodopa, med eller uten dopaminagonister, bør være optimalisert før behandlingen med Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning innledes.

Voksne

Administrasjonsmåte

Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning leveres ferdig fortynnet i et hetteglass. Innholdet injiseres ufortynnet subkutan og administreres som en kontinuerlig subkutan infusjon ved bruk av minipumpe og/eller sprøytepumpe (se pkt. 6.6). Den er ikke tiltenkt bruk i intermitterende injeksjoner.

Apomorfin må ikke inntas intravenøst.

Ikke bruk oppløsningen hvis den har blitt grønn. Oppløsningen bør kontrolleres visuelt før bruk. Kun en oppløsning som er klar, fargeløs til svakt gul og fri for partikler bør brukes.

Dosering

Kontinuerlig infusjon

Pasienter som har vist en god respons i “on”-perioder under den innledende behandlingen med apomorfin, men som har en kontroll som samlet sett forblir utilfredsstillende ved bruk av intermitterende injeksjoner, eller som trenger mange og hyppige injeksjoner (flere enn 10 per dag), kan starte med eller overføres til kontinuerlig subkutan infusjon ved hjelp av minipumpe og/eller sprøytepumpe som følger:

Hvilken minipumpe og/eller sprøytepumpe som skal brukes, og de nødvendige doseringsinnstillingene vil bli fastlagt av lege i samsvar med pasientens individuelle behov.

Fastlegging av terskeldose

Terskeldosen for kontinuerlig infusjon bør fastlegges som følger: Kontinuerlig infusjon startes med en hastighet på 1 mg apomorfinhydrokloridhemihydrat (0,2 ml) per time, og økes så i samsvar med den individuelle responsen hver dag. Økninger i infusjonshastigheten bør ikke overskride 0,5 mg med intervaller på ikke mindre enn 4 timer. Infusjonshastigheten kan variere mellom 1 mg og 4 mg (0,2 ml og 0,8 ml) per time, tilsvarende 0,014 – 0,06 mg/kg/time. Infusjonene bør kun foretas når pasienten er våken. Med mindre pasienten har alvorlige problemer om natten, tilrådes ikke 24-timers infusjoner. Toleranse mot behandlingen synes ikke å forekomme så lenge man har en periode uten behandling på minst 4 timer om natten. I alle tilfeller bør infusjonsstedet endres hver 12. time.

For visse pasienter kan det blir nødvendig å supplere den kontinuerlige infusjonen med intermitterende bolusdoser, som foreskrevet av lege.

En dosereduksjon av andre dopaminagonister kan vurderes ved kontinuerlig infusjonsbehandling.

Etablering av behandling

Doseringsendringer kan foretas i samsvar med pasientens respons.

Den optimale doseringen av apomorfinhydrokloridhemihydrat er forskjellig for ulike pasienter, men når den er etablert forblir den relativt konstant for hver pasient.

Forholdsregler ved kontinuerlig behandling

Den daglige dosen av Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning varierer veldig for ulike pasienter, men ligger vanligvis mellom 3-30 mg.

Det anbefales at den totale døgndosen av apomorfinhydrokloridhemihydrat ikke bør overskride 100 mg.

I kliniske studier har det vanligvis vært mulig å foreta en viss reduksjon av dosen med levodopa. Denne effekten er imidlertid betydelig forskjellig for ulike pasienter, og må vurderes nøye av en erfaren lege.

Når behandlingen er etablert, kan domperidonbehandlingen gradvis reduseres hos noen pasienter, men gradvis innstilles kun hos få pasienter uten oppkast eller hypotensjon.

Pediatrisk populasjon

Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er kontraindisert hos barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.3).

Eldre

Eldre mennesker er godt representert i pasientpopulasjonen med Parkinsons sykdom, og utgjør en stor andel av de pasientene som ble studert i kliniske utprøvinger av apomorfin. Behandlingen av eldre pasienter som fikk apomorfin er ikke annerledes enn for yngre pasienter. Det anbefales imidlertid å utvise ekstra stor forsiktighet under innledning av behandling av eldre pasienter på grunn av risikoen for postural hypotensjon.

Nedsatt nyrefunksjon

En doseringsplan tilsvarende det som anbefales for voksne og eldre kan også følges for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Hos pasienter med respirasjonshemming, demens, psykotisk sykdom eller leverinsuffisiens.

Behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat må ikke gis til pasienter som har en “on”-respons på levodopa med alvorlig dyskinesi eller dystoni.

Samtidig bruk av ondansetron (se pkt. 4.5).

Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er kontraindisert hos barn og ungdom under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Apomorfinhydrokloridhemihydrat bør gis med forsiktighet til pasienter med nyre- lunge- eller hjerte- og karsykdom og til personer som har lett for å bli kvalme og kaste opp.

Det anbefales også å utvise ekstra stor forsiktighet ved innledning av behandling hos eldre og/eller svekkede pasienter.

Siden apomorfin kan medføre hypotensjon, selv ved forbehandling med domperidon, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med underliggende karsykdom eller pasienter som tar vasoaktive legemidler, som antihypertensiva og spesielt pasienter med underliggende postural hypotensjon.

Siden apomorfin, spesielt i høye doser, kan ha potensiale for forlengelse av QT-tid, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med risiko for torsades de pointes-arytmi.

Når apomorfin skal brukes i kombinasjon med domperidon skal risikofaktorene vurderes nøye hos den enkelte pasienten. Dette skal gjøres før behandlingsstart samt i løpet av behandlingen. Viktige risikofaktorer er blant annet alvorlige underliggende hjertelidelser som for eksempel kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt leverfunksjon eller betydelig forstyrrelse i elektrolyttbalansen. Også

legemidler som muligens påvirker elektrolyttbalansen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet bør vurderes. Det anbefales å kontrollere eventuell effekt på QTc-intervall. Det bør tas et EKG:

- før behandling med domperidon
- i løpet av behandlingens oppstartfase
- deretter ved klinisk behov

Pasienten skal få beskjed om å melde fra om mulige hjertesymptomer, som palpitasjoner, synkope eller nesten-synkope. De skal også melde fra om kliniske endringer som kan føre til hypokalemi, som gastroenteritt eller oppstart av diuretisk behandling.

Risikofaktorene skal vurderes på nytt ved hver legetime.

Apomorfin er forbundet med lokale, subkutane effekter. Disse kan noen ganger reduseres ved rotasjon av injeksjonssteder eller muligens ved bruk av ultralyd (hvis tilgjengelig) for å unngå områder med knuter og indurasjon.

Hemolytisk anemi og trombocytopeni er blitt rapportert hos pasienter som behandles med apomorfin. Hematologiprøver bør tas regelmessig, som for levodopa, når dette gis samtidig med apomorfin.

Det tilrådes å utvise forsiktighet når apomorfin kombineres med andre legemidler, spesielt legemidler med et med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.5).

Mange pasienter med langt fremskreden Parkinsons sykdom har også nevropsykiatriske problemer. Det er bevis for at noen pasienters nevropsykiatriske forstyrrelser kan bli forverret av apomorfin. Det bør utvises spesielt stor forsiktighet ved bruk av apomorfin på slike pasienter.

Apomorfin har vært forbundet med søvnighet og plutselige søvnepisoder, spesielt hos pasienter med Parkinsons sykdom. Pasientene må informeres om dette og bes om å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner under behandling med apomorfin. Pasienter som har erfart somnolens og/eller en plutselig søvnepisode må avstå fra kjøring eller bruk av maskiner. I tillegg kan det vurderes å redusere dosen eller avslutte behandlingen.

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør overvåkes regelmessig for tegn på utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer ved impulskontrollforstyrrelser, inkludert spillegalskap, økt libido og hyperseksualitet, kjøpegalskap, overspising og trøstespising, kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert apomorfin. Dosereduksjon/seponering ved nedtrapping bør vurderes hvis slike symptomer utvikles.

Dopamin-dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av produktet hos noen pasienter som behandles med apomorfin. Pasienter og omsorgspersoner bør bli advart mot risikoen for å utvikle DDS før behandlingsstart.

Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder natriummetabisulfitt, som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og sammentrekninger av luftveiene.

Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 3,4 mg natrium per ml. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasienter som velges ut til behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat behandles sannsynligvis samtidig med andre legemidler mot Parkinsons sykdom. I den innledende fasen av behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat bør pasienten overvåkes for uvanlige bivirkninger eller tegn på effektforsterkning.

Nevroleptika kan ha en antagonistisk effekt ved bruk sammen med apomorfin. Det er en mulig interaksjon mellom klozapin og apomorfin, men klozapin kan også brukes til å redusere symptomer på nevropsykiatriske komplikasjoner.

Dersom nevroleptika må brukes hos pasienter med Parkinsons sykdom som behandles med dopaminagonister, kan en gradvis reduksjon av apomorfindosen vurderes ved administrering via minipumpe og/eller sprøytepumpe (symptomer på malignt antipsykotikasyndrom har blitt rapportert i sjeldne tilfeller ved brå seponering av dopaminerg behandling).

Mulige effekter av apomorfin på plasmakonsentrasjoner av andre legemidler er ikke undersøkt. Derfor bør det utvises forsiktighet når apomorfin kombineres med andre legemidler, særlig legemidler med smalt terapeutisk vindu.

Antihypertensive og kardioaktive legemidler

Selv når det administreres sammen med domperidon kan apomorfin forsterke de antihypertensive effektene av disse legemidlene (se pkt. 4.4)

Det anbefales å unngå administrasjon av apomorfin sammen med andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet.

Basert på rapporter om uttalt hypotensjon og bevissthetstap ved bruk av apomorfin sammen med ondansetron, er samtidig bruk av apomorfin og ondansetron kontraindisert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen erfaring med bruk av apomorfin hos gravide kvinner.

Reproduksjonsstudier hos dyr indikerer ingen teratogene effekter, men doser gitt til rotter som er toksiske for moren kan føre til pustestans hos nyfødte. Mulig risiko for mennesker er ikke kjent. Se pkt. 5.3.

Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke er strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om apomorfin blir skilt ut i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Dacepton 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apomorfinhydrokloridhemihydrat har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som behandles med apomorfin og opplever somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om at de må avstå fra å kjøre eller delta i aktiviteter (f.eks. bruke maskiner) hvor redusert

årvåkenhet kan sette dem eller andre i fare for alvorlige skader eller dødsfall, til slike tilbakevendende episoder og søvnighet har opphørt (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Svært vanlige:	($\geq 1/10$)
Vanlige:	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige:	($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne:	($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne:	($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent:	(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: Hemolytisk anemi og trombocytopeni er rapportert hos pasienter som behandles med apomorfin. Sjeldne: Eosinofili har i sjeldne tilfeller forekommet under behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat.
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne: På grunn av innholdet av natriummetabisulfitt kan det oppstå allergiske reaksjoner (inkludert anafylaksi og sammentrekninger av luftveiene).
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige: Hallusinasjoner Vanlige: Nevropsykiatriske forstyrrelser (inkludert forbigående lett forvirring og visuelle hallusinasjoner) har forekommet under behandling med apomorfinhydrokloridhemihydrat. Ikke kjent: Impulskontrollforstyrrelser: Spillegalskap, økt libido, hyperseksualitet, kjøpegalskap, overspising og trøstespising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert apomorfin (se pkt. 4.4). Aggresjon, agitasjon.
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Det kan forekomme forbigående sedasjon ved hver dose av apomorfinhydrokloridhemihydrat ved oppstart av behandlingen. Dette går vanligvis over i løpet av de første ukene. Apomorfin er forbundet med somnolens. Svimmelhet/ørhet er også rapportert. Mindre vanlige: Apomorfin kan indusere dyskinesier i "on"-perioder. I enkelte tilfeller kan dette være alvorlig, og for noen få pasienter kan det medføre seponering av behandlingen. Apomorfin har vært forbundet med plutselige søvnepisoder. Se pkt. 4.4. Ikke kjent: Synkope Hodepine
Karsykdommer	Mindre vanlige: Postural hypotensjon ses mindre hyppig og er vanligvis forbigående (se pkt. 4.4)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: Gjesping er rapportert under behandling med apomorfin Mindre vanlige: Pustevansker er rapportert.
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Kvalme og oppkast, spesielt når behandlingen med apomorfin akkurat er begynt, vanligvis som en følge av at domperidon ikke brukes (se pkt. 4.2).
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: Lokalt og generalisert utslett er rapportert.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige: De fleste pasienter opplever reaksjoner på injeksjonsstedet, spesielt ved kontinuerlig bruk. Slike reaksjoner kan inkludere subkutane knuter, indurasjon, erytem, ømhet og pannikulitt. Andre typer lokale reaksjoner (som irritasjon, kløe, blodutredelser og smerter) kan også forekomme. Mindre vanlige: Nekrose og ulcerasjon på injeksjonsstedet er rapportert. Ikke kjent: Perifert ødem er rapportert.
Undersøkelser	Mindre vanlige: Positive resultater på Coombs-prøver har blitt rapportert hos pasienter som får apomorfin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger liten klinisk erfaring med overdosering av apomorfin ved denne administrasjonsmåten. Symptomer på overdosering kan behandles empirisk som foreslått nedenfor:

Kraftig brekning kan behandles med domperidon.

Respirasjonshemming kan behandles med nalokson.

Hypotensjon: Hensiktsmessige tiltak bør iverksettes, som f.eks. heving av sengens fotende.

Bradykardi kan behandles med atropin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04B C07

Virkningsmekanisme

Apomorfin er en direkte stimulant av dopaminreseptorer. Selv om det har både D1- og D2-reseptoragonistegenskaper, deler det ikke transport- eller metabolismeveier med levodopa.

I intakte forsøksdyr undertrykker administrering av apomorfin utløsningshastigheten i nigrostriatale celler, og i lav dose er det funnet å medføre en reduksjon i lokomotoraktivitet (antatt å representere presynaptisk hemming av endogen dopaminfrisetting), men dets effekt på motorisk invaliditet ved Parkinsons sykdom medieres sannsynligvis ved postsynaptiske reseptorseter. Denne bifasiske effekten ses også hos mennesker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter subkutan injeksjon av apomorfin kan forløpet beskrives ved en tokammermodell, med en distribusjonshalveringstid på 5 ($\pm 1,1$) minutter og en eliminasjonshalveringstid på 33 ($\pm 3,9$) minutter. Klinisk respons korrelerer godt med apomorfinnivået i cerebrospinalvæsken: virkestoffets distribusjon beskrives best ved hjelp av en tokammermodell. Apomorfin absorberes raskt og fullstendig fra subkutan vev, noe som korrelerer med den raskt innsettende kliniske effekten (4-12 minutter). Apomorfins korte kliniske virketid (ca. 1 time) forklares ved rask clearance. Minst ti prosent av apomorfins metabolisme skjer ved glukuronidering og sulfonering, og andre metabolismeveier er ikke beskrevet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av subkutan toksisitet ved gjentatt dosering indikerer ingen spesiell fare for mennesker, utover informasjonen som er tatt med i andre deler av preparatomtalen.

In vitro gentoksisitetsstudier viste mutagene og klastogene effekter, sannsynligvis forårsaket av oksidasjonsprodukter av apomorfin. Apomorfin var imidlertid ikke gentoksisk i *in vivo*-studier.

Apomorfins effekt på reproduksjon er undersøkt hos rotter. Apomorfin var ikke teratogent hos denne arten, men det ble registrert at doser som er toksiske for moren kan medføre tap av maternal omsorg og pustestans hos nyfødte.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriummetabisulfitt (E223)

Natriumklorid

Saltsyre (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikelighet, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 30 måneder

Etter åpning og fylling av legemidlet i sprøyter festet med infusjonssett: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 7 dager ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metodene brukt til åpning og videre behandling utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon, bør produktet brukes omgående,

Hvis ikke produktet brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å påse at lagringstid og -forhold blir overholdt.

Kun til engangsbruk.
Kast alt ubrukt innhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglassene i ytterresken for å beskytte mot lys.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart type I-glass med brombutylgummipropp og vippelukk, som inneholder 20 ml oppløsning, i pakning med 1, 5 eller 30 hetteglass.

Flerpakninger: 5 x 1, 10 x 1, 30 x 1, 2 x 5 og 6 x 5

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal ikke brukes dersom oppløsningen er blitt grønn.

Oppløsningen bør kontrolleres visuelt før bruk. Kun klare og fargeløse til svakt gule oppløsninger uten partikler i intakte beholdere skal brukes.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Kontinuerlig infusjon og bruk av minipumpe og/eller sprøytepumpe

Hvilken minipumpe og/eller sprøytepumpe som skal brukes og de nødvendige doseringsinnstillingene blir fastlagt av lege i samsvar med pasientens individuelle behov.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9355

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.05.2014
Dato for siste fornyelse: 21.01.2019

10. OPPDATERINGSDATO

09.07.2020