

## ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**АПОКИНОН**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Апокинон.

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** апоморфин.

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.

**Состав:**

*Действующее вещество:* апоморфина гидрохлорид.

1 мл раствора содержит 5 мг апоморфина гидрохлорида, 1 ампула объемом 10 мл — 50 мг апоморфина гидрохлорида.

*вспомогательные вещества:* натрия дисульфит, 1М раствор хлористоводородной кислоты, вода для инъекций.

**Описание**

Прозрачная, бесцветная или слегка зеленовато-жёлтая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противопаркинсонические средства; дофаминергические средства; агонисты дофаминовых рецепторов.

**Код АТС:** N04BC07

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Апоморфин является прямым стимулятором дофаминовых рецепторов. Несмотря на то, что он обладает свойствами как D<sub>1</sub>-, так и D<sub>2</sub>-агонистов, у него нет общих транспортных механизмов и метаболических путей с леводопой.

Хотя применение апоморфина у здоровых экспериментальных животных снижает частоту разрядов nigrostriарных нейронов и в низких дозах приводит к снижению двигательной активности (предположительно, представляет собой пресинаптическое ингибирование высвобождения эндогенного дофамина), его действие на двигательные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона, вероятно, опосредовано через постсинаптические рецепторы. Такое 2-хфазное действие наблюдается и у человека.

**Фармакокинетика**

После подкожной инъекции фармакокинетику апоморфина можно описать при помощи двухкамерной модели с периодом полураспределения  $5 \pm 1,1$  минут и периодом полувыведения  $33 \pm 3,9$  минуты. Клинический ответ хорошо соотносится с концентрацией апоморфина в спинномозговой жидкости. Распределение действующего вещества лучше всего описывается двухкамерной моделью. Апоморфин быстро и полностью всасывается из подкожной клетчатки, что коррелирует с быстрым наступлением клинического ответа (4–12 минут), а короткая продолжительность клинического эффекта действующего вещества (около 1 часа) объясняется его быстрым клиренсом. Не менее 10 % апоморфина метаболизируется путем глюкуронирования и сульфирования; прочие пути метаболизма не описаны.

**Показания к применению**

Лечение двигательных флуктуаций и немоторных симптомов, связанных с периодами "выключения" (феноменов «включения — выключения») у взрослых пациентов в возрасте от 18

лет с болезнью Паркинсона и недостаточным контролем посредством пероральных противопаркинсонических препаратов.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к апоморфину и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»,
- угнетение дыхания,
- деменция,
- психотические заболевания, спутанность сознания,
- печёночная недостаточность,
- пациенты, у которых имеется ответ «включения» на леводопу, сопровождающийся тяжёлой дискинезией или дистонией,
- необходимость одновременного приёма ондансетрона (см. раздел «Взаимодействие ...»),
- возраст до 18 лет.

### **С осторожностью**

Апоморфин следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями почек, лёгких или сердечно-сосудистой системы, а также лицам, склонным к тошноте и рвоте.

Прерывистое введение апоморфина, в дополнение к непрерывной инфузии, не рекомендуется для пациентов, у которых есть реакция «включения» на леводопу, сопровождающаяся тяжёлой дискинезией или дистонией.

Особую осторожность рекомендуется соблюдать у лиц:

- пожилого возраста и/или ослабленных пациентов в начале терапии.
- с психическими расстройствами в анамнезе после приёма противопаркинсонических препаратов.
- с недавними тяжёлыми сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- с наличием риска развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) — апоморфин, особенно в высоких дозах, может увеличить риск удлинения интервала QT;
- с выраженными нарушениями водно-электролитного баланса.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

Данные о применении апоморфина у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной функции у животных не выявили тератогенного действия, однако у новорожденных детёнышей крыс может возникнуть остановка дыхания при применении токсичной дозы для матери. Потенциальный риск для человека неизвестен. Апоморфин нельзя применять во время беременности, кроме случаев, когда это явно необходимо.

#### ***Период грудного вскармливания***

Неизвестно, проникает ли апоморфин в грудное молоко. При принятии решения, следует ли продолжать/прекратить грудное вскармливание или продолжать/прекратить введение апоморфина, необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для ребёнка и пользу препарата Апокинон для женщины.

### **Способ применения и дозы**

Выбор пациентов, которым показан препарат Апокинон, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл

Пациенты, подлежащие лечению препаратом Апокинон, должны уметь распознавать возникновение симптомов «выключения» и уметь делать инъекции самостоятельно или же прибегать к помощи лица, осуществляющего уход и способного при необходимости выполнять инъекции.

Пациенты, которым назначено лечение апоморфином, как правило, должны начинать приём домперидона как минимум за 2 дня до начала терапии, его дозу во время лечения Апокиноном следует титровать до самой низкой эффективной дозы и как можно скорее прекратить применение домперидона. Перед принятием решения о начале лечения домперидоном и апоморфином следует тщательно оценить факторы риска удлинения интервала QT на ЭКГ у каждого отдельного пациента, чтобы убедиться, что польза от лечения превышает риски.

Лечение апоморфином должно быть начато под контролем медицинского персонала. Пациент должен находиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения болезни Паркинсона (например, невролога). Лечение пациента леводопой, отдельно или с другими агонистами дофамина, должно быть оптимизировано перед назначением Апокинона.

### Режим дозирования

#### *Непрерывная инфузия*

Пациенты, которые продемонстрировали хороший ответ в период «включения» на начальном этапе лечения апоморфином, но не могут иметь надлежащего контроля при введении периодических инъекций, или которым необходимо большое количество инъекций и частое введение (более 10 введений в сутки), могут начинать лечение с непрерывной подкожной инфузии с использованием помпы (или любого другого подходящего для этого мини-насоса или шприцевой помпы).

Выбор схемы лечения и необходимые дозы определяет лечащий врач в соответствии с конкретными потребностями пациента.

#### *Определение пороговой дозы*

Непрерывную инфузию начинают при скорости введения апоморфина 1 мг/час (0,2 мл/час), затем её увеличивают в соответствии с индивидуальным ответом каждый день. Увеличение скорости инфузии не должно превышать 0,5 мг/час с интервалом не менее 4 часов. Скорость инфузии может составлять 1–4 мг/час (0,2–0,8 мл/час), что эквивалентно 14–60 мкг/кг/час. Инфузии, как правило, проводят в часы бодрствования. Если пациент не испытывает серьёзных проблем в ночное время, проведение 24-часовых инфузий не рекомендуются. Толерантность к терапии, по-видимому, не возникает при условии, что в ночные часы есть период без лечения длительностью не менее 4 часов. В любом случае место введения препарата следует менять каждые 12 часов. Пациентам может потребоваться (в соответствии с указаниями лечащего врача) дополнение непрерывной инфузии Апокинона периодическими болюсными подкожными инъекциями.

Во время непрерывной инфузии можно рассмотреть возможность снижения дозы других агонистов дофамина.

В зависимости от ответа пациента на терапию, дозу Апокинона можно изменить. Оптимальная доза апоморфина у пациентов варьирует, но после определения остаётся относительно постоянной для каждого пациента.

#### *Меры предосторожности при продолжительном лечении*

Суточная доза препарата Апокинон широко варьирует у разных пациентов, она обычно составляет 3–30 мг (при скорости инфузии 1–7 мг/час). Рекомендуются, чтобы общая суточная доза апоморфина не превышала 100 мг. В некоторых случаях, на усмотрение врача, возможно назначение и более высоких доз (например, за счёт ночного введения).

В клинических исследованиях удавалось несколько снизить дозу леводопы; этот эффект значительно различается у разных пациентов, и его должен тщательно контролировать врач.

После назначения лечения у некоторых пациентов возможно постепенное снижение дозы домперидона, однако успешная отмена такой терапии без возникновения рвоты или артериальной гипотензии возможна лишь у небольшого числа пациентов.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Лица пожилого возраста представляют собой большую часть пациентов с болезнью Паркинсона и составляли значительную долю участников клинических исследований апоморфина. Ведение пациентов пожилого возраста, получавших лечение апоморфином, не отличалось от ведения пациентов более молодого возраста. Рекомендуются проявлять особую осторожность в начале терапии у пациентов пожилого возраста из-за риска развития ортостатической гипотензии.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек можно придерживаться того же режима дозирования, который рекомендован для взрослых и лиц пожилого возраста.

### Дети

Препарат Апокинон противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет (безопасность и эффективность апоморфина у этой категории лиц на данный момент не установлены).

### Способ применения

Препарат Апокинон в неразбавленном виде (5 мг/мл, раствор для подкожного введения) предназначен для многократного применения посредством периодических подкожных болюсных инъекций и непрерывного подкожного введения с использованием помпы инфузионной портативной CRONO PAR4 20 или любого одобренного мини-насоса (шприцевого насоса мини-насоса или шприцевой помпы), разрешенных для применения в Российской Федерации. Выбор используемого мини-насоса и/или шприцевого дозатора, а также требуемые параметры введения определяются врачом в соответствии с конкретными потребностями пациента.

Апоморфин нельзя вводить внутривенно!

### **Побочное действие**

Нежелательные реакции (НР), возможные при применении апоморфина, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их развития, согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Нечасто: гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

Редко: эозинофилия.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: аллергические реакции (включая анафилаксию и бронхоспазм) — из-за присутствия натрия дисульфита.

#### *Психические нарушения*

Очень часто: галлюцинации.

Часто: психоневрологические расстройства (включая транзиторную лёгкую спутанность сознания и зрительные галлюцинации).

Частота неизвестна: расстройства контроля над побуждениями (игромания, повышение либидо, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, неумеренное потребление пищи, компульсивное переедание); агрессия, двигательное возбуждение.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: транзиторная седация (в начале терапии при введении каждой дозы апоморфина, обычно в течение первых нескольких недель она проходит), сонливость, головокружение, предобморочное состояние.

Нечасто: дискинезия во время периода «включения» (в некоторых случаях может быть тяжёлой, у некоторых пациентов может приводить к отказу от терапии); внезапное засыпание.

Частота неизвестна: обморок, головная боль.

*Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: ортостатическая гипотензия (как правило, транзиторная).

Частота неизвестна: бледность.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Часто: зевота.

Нечасто: затруднение дыхания.

*Желудочно-кишечные нарушения*

Часто: тошнота и рвота (особенно в начале лечения, обычно в результате пропуска доз домперидона).

Частота неизвестна: запор, гиперсаливация.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: местная и генерализованная сыпь.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Очень часто: реакции в месте инъекции (особенно при длительном применении) — подкожные узелки, уплотнения, покраснения, болезненность при надавливании и панникулит, а также могут другие местные реакции (раздражение, зуд, образование гематом и боль).

Нечасто: некроз, изъязвление в месте введения.

Частота неизвестна: астения, гипергидроз, периферические отёки.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Нечасто: положительные результаты пробы Кумбса.

## **Передозировка**

### Симптомы

Количество случаев передозировки апоморфином при подкожном способе введения незначительно. При передозировке возможны — сильная рвота, угнетение дыхания, артериальная гипотензия, брадикардия.

### Лечение

Симптомы передозировки следует лечить симптоматически (антидота нет), как указано ниже:

- сильная рвота купируется домперидоном;
- при угнетении дыхания применяется налоксон;
- при артериальной гипотензии применяются соответствующие меры (например, приподнимание изножья кровати, введение вазопрессоров);
- брадикардия устраняется атропином.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Пациенты, которым необходимо лечение апоморфином, с большой вероятностью будут принимать сопутствующие препараты для лечения болезни Паркинсона. На начальных этапах терапии апоморфином следует проводить наблюдение за пациентом на предмет необычных нежелательных реакций или признаков потенцирования действия.

Нейролептики при применении с апоморфином могут оказывать антагонистическое действие. Существует потенциальная возможность взаимодействия между клозапином и апоморфином (клозапин можно применять для уменьшения симптомов психоневрологических нежелательных реакций апоморфина). Если пациентам с болезнью Паркинсона, получающим терапию агонистами дофамина, необходимо начать лечение нейролептиками, то при введении препарата при помощи мини-помпы и/или шприцевого насоса желательно постепенное снижение дозы апоморфина (при резкой отмене дофаминергической терапии в редких случаях сообщалось о симптомах, характерных для развития злокачественного нейролептического синдрома).

Изучение возможного влияния апоморфина на концентрацию других лекарственных препара-

тов в плазме крови не проводилось. Таким образом, следует соблюдать осторожность при совместном назначении апоморфина с другими лекарственными препаратами, особенно с препаратами с узким терапевтическим диапазоном.

Алкоголь усиливает седативный эффект апоморфина.

Гипотензивные и кардиоактивные лекарственные препараты. Даже при одновременном применении с домперидоном апоморфин может усиливать антигипертензивный эффект этих лекарственных препаратов.

Рекомендуется избегать применения апоморфина с другими препаратами, оказывающими воздействие на удлинение интервала QT на ЭКГ.

Сообщалось о развитии выраженной артериальной гипотензии и потере сознания при совместном назначении апоморфина с ондансетроном. Одновременное применение апоморфина с ондансетроном противопоказано.

### Особые указания

У пациентов с болезнью Паркинсона апоморфин вызывает сонливость и эпизоды внезапного засыпания, их следует уведомить о таком эффекте и рекомендовать во время лечения апоморфином соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или работе с механизмами. Пациенты, испытывающие сонливость и/или приступы внезапного засыпания, не должны управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами. Кроме того, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении терапии.

Апоморфин может вызывать развитие артериальной гипотензии, даже если его назначают на фоне премедикации домперидоном. Следует проявлять осторожность у пациентов:

- с уже существующими заболеваниями сердца;
- принимающих вазоактивные лекарственные препараты (в т. ч. гипотензивные);
- с уже существующей ортостатической гипотензией (особенно с постуральной).

Апоморфин, особенно в высоких дозах, может вызывать удлинение интервала QT, следует проявлять осторожность при лечении пациентов с риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии типа «пируэт». При применении в комбинации с домперидоном следует тщательно оценивать факторы риска развития нежелательных реакций у каждого отдельного пациента (необходим ЭКГ-контроль до применения домперидона, в начале его приёма и далее, по клиническим показаниям). Факторы риска включают:

- серьёзные фоновые заболевания сердца, такие как застойная сердечная недостаточность;
- тяжёлая печёночная недостаточность;
- значимое нарушение электролитного баланса.

Следует оценить целесообразность применения других лекарственных препаратов, которые могут влиять на длительность интервала QT, баланс электролитов, а также метаболизм (активность CYP3A4).

Пациенту следует рекомендовать сообщать о возможных симптомах со стороны сердца (включая возникновение сердцебиения, предобморочных состояний/обмороков), о клинических состояниях, которые могут привести к развитию гипокалиемии (таких как гастроэнтерит или начало терапии диуретиками).

Психоневрологические нарушения присутствуют у многих пациентов с поздней стадией болезни Паркинсона. Есть данные, что у некоторых пациентов при применении апоморфина психоневрологические расстройства могут усугубляться. Следует проявлять особую осторожность при применении апоморфина у таких пациентов.

Сообщалось о развитии гемолитической анемии и тромбоцитопении у пациентов, получавших лечение леводопой и апоморфином. В случае одновременного применения апоморфина с леводопой клинический анализ крови следует проводить через регулярные промежутки времени.

Место инфузии апоморфина необходимо менять примерно каждые 12 часов из-за возможного

появления воспалительных подкожных узелков в местах введения препарата у пациентов, получающих непрерывную инфузию. Возможные места глубоких подкожных инъекций:

- передняя брюшная стенка,
- под- или надлопаточная область спины,
- переднебоковая поверхность бёдер,
- плечи.

Местные подкожные нежелательные реакции иногда можно ослабить путем смены мест инъекций или, возможно, с помощью ультразвука (если применимо) в областях, где присутствуют узелки и уплотнения. Помимо подкожных узелков, также сообщалось о других реакциях в месте инъекции, таких как панникулит.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апоморфина с другими лекарственными препаратами, особенно с препаратами с узким терапевтическим диапазоном.

#### Нарушения импульсного контроля

Пациенты должны находиться под регулярным контролем на предмет развития изменений привычек и влечений. Пациенты, получающие лечение агонистами дофамина, включая апоморфин, и ухаживающие за ними лица должны быть проинформированы о возможном развитии поведенческих изменений (в т.ч. патологического пристрастия к азартным играм, повышения либидо, гиперсексуальности, непреодолимого влечения тратить деньги и делать покупки, булимии и компульсивного переедания). При развитии таких симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы или постепенного прекращения терапии.

Синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД) — аддиктивное расстройство, приводящее к чрезмерному употреблению препарата, наблюдаемое у некоторых пациентов, получающих лечение апоморфином. Перед началом лечения пациентов и лиц, осуществляющих уход, следует предупредить о потенциальном риске развития СДД.

#### Вспомогательные вещества

Препарат Апокинон содержит натрия дисульфит, который может изредка вызывать тяжёлые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

#### **Влияния на способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами**

Апоморфин оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациенты, у которых апоморфин вызывает такие побочные явления, как сонливость и/или внезапные эпизоды сна, должны быть проинформированы о необходимости воздерживаться от вождения или участия в деятельности (например, при работе с механизмами), пока такие побочные действия не пройдут.

#### **Форма выпуска**

Раствор для подкожного введения, 5 мг/мл.

По 10 мл в ампулы из бесцветного стекла класса I. По 5 ампул помещают в пластиковую коробку с ячейками. По 2 коробки (10 ампул) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

При упаковке на АО «ОХФК», Россия: по 2 пластиковые коробки с ячейками (10 ампул) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С в защищённом от света месте, в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения**

Франция

Лаборатория Агетан

1 рю Александер Флеминг, 69007, Лион, Франция.

**Производитель (все этапы производства, включая выпускающий контроль качества)**

Франция

Лаборатория Агетан

Адрес места производства:

1 рю Александер Флеминг, 69007, Лион, Франция.

**Упаковщик/Выпускающий контроль качества\***

Российская Федерация

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»).

Адрес места производства:

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 3а, стр. 3;

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 107.

Тел./факс: +7 (484) 396-47-41, 396-35-84, 396-65-35.

Электронный адрес: obninsk@mirpharm.ru.

\* — указывают в случае упаковки препарата на предприятии АО «ОХФК».

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Мир-Фарм» (ООО «Мир-Фарм»).

249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40,

Факс: +7 (495) 984-28-41.

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984-28-47.

Электронный адрес: pv@mirpharm.ru.