

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апокинон, 5 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апоморфина гидрохлорид.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия дисульфит (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная, бесцветная или слегка зеленовато-жёлтая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Выбор пациентов, которым подходит 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 (см. раздел 4.4.).

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 (см. раздел 4.4.).

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 (см. раздел 6.6.). 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!

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к апоморфину и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.,
- 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 4.5.),
- возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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 (см. раздел 4.7). 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 сердечно-сосудистой системы (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 (см. пункт 4.8).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апоморфина с другими лекарственными препаратами, особенно с препаратами с узким терапевтическим диапазоном (см. раздел 4.5.).

Нарушения импульсного контроля

Пациенты должны находиться под регулярным контролем на предмет развития изменений привычек и влечений. Пациенты, получающие лечение агонистами дофамина, включая апо-

морфин, 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 дофаминергическими препаратами (в т.ч. с апоморфином) могут оказывать антагонистическое действие. Существует потенциальная возможность взаимодействия между апоморфином и клозапином (клозапин можно применять для уменьшения симптомов психоневрологических нежелательных реакций апоморфина). Если пациентам с болезнью Паркинсона, получающим терапию агонистами дофамина (дофаминергические препараты могут вызывать или усугублять психотические расстройства), необходимо 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 препаратов в плазме крови не проводилось. 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 (см. раздел 4.4.).

Рекомендуется избегать применения апоморфина с другими препаратами, способных удлинять интервал QT на ЭКГ.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 апоморфина в дозах, токсичных для матери. Потенциальный риск для человека неизвестен. Апоморфин

нельзя применять во время беременности, кроме случаев, когда это явно необходимо.

Лактация

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 терапии для женщины.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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 эпизоды внезапного засыпания, должны быть проинформированы о необходимости воздерживаться от вождения или участия в деятельности (например, при работе с механизмами), пока такие побочные действия не пройдут.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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 — см. раздел 4.4.); 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 — см. раздел 4.2.).

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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 изголовья кровати, введение вазопрессоров);
- брадикардия устраняется атропином.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N04BC07.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Апоморфин является прямым стимулятором дофаминовых рецепторов. Несмотря на то, что он обладает свойствами как D₁-, так и D₂-агонистов, у него нет общих транспортных механизмов и метаболических путей с леводопой.

Хотя применение апоморфина у здоровых экспериментальных животных снижает частоту разрядов нигростриарных 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 выведением. Не менее 10 % апоморфина метаболизируется путем глюкуронирования и сульфирования; прочие пути метаболизма не описаны.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия дисульфит

1М раствор хлористоводородной кислоты

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Перед применением необходимо выполнить визуальную проверку раствора, следует использовать только прозрачный, не содержащий частиц бесцветный или слегка зеленовато-жёлтый раствор. Не использовать раствор при изменении его цвета на зелёный.

Только для одноразового использования.

Ампулы предназначены для непрерывной подкожной инфузии с использованием мининасоса и/или шприцевой помпы.

С препаратом Апокинон следует обращаться осторожно — несмотря на то, что он бесцветен, он, окисляясь, оставляет несмываемые пятна на текстиле и покрытиях (замедленное появление).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Лаборатория Агетан

1 rue Alexander Fleming, 69007, Лион, Франция.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

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.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Апокинон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://www.eaeunion.org>.