

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Допацептин П, 5 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апоморфин.

Каждый мл раствора содержит 5 мг апоморфина гидрохлорида гемигидрата.

Каждый флакон (емкостью 20 мл) содержит 100 мг апоморфина гидрохлорида гемигидрата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, натрия метабисульфит (E223) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный раствор слегка коричневатого-желтого или зеленоватого-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение двигательных флуктуаций (феномен «включения-выключения») у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с болезнью Паркинсона, с недостаточным контролем посредством противопаркинсонических препаратов для приема внутрь.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Выбор пациентов, которым подходит препарат Допацептин П, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл

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

Пациенты, которым назначено лечение апоморфином, как правило, должны начинать прием домперидона как минимум за два дня до начала терапии. Дозу домперидона следует титровать до самой низкой эффективной дозы и как можно скорее прекратить

применение этого препарата. 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 следует начинать в специализированной клинике. 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 Допацептин П.

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.

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

Определение пороговой дозы

Непрерывную инфузию начинают при скорости введения 1 мг апоморфина (0,2 мл) в час, затем ее увеличивают в соответствии с индивидуальным ответом каждый день. Увеличение скорости инфузии не должно превышать 0,5 мг с интервалом не менее 4 часов. Скорость инфузии может составлять от 1 мг до 4 мг (от 0,2 мл до 0,8 мл) в час, что эквивалентно 0,014–0,06 мг/кг/час. Инфузии следует проводить только в часы бодрствования. Если пациент не испытывает серьезных проблем в ночное время, 24-часовые инфузии не рекомендуются. Толерантность к терапии, по-видимому, не возникает при условии, что в течение ночи есть период без лечения длительностью не менее 4 ч. В любом случае место введения инфузии следует менять каждые 12 часов.

Пациентам может потребоваться дополнение непрерывной инфузии периодическими болюсными инъекциями по мере необходимости и в соответствии с указаниями лечащего врача.

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

Назначение лечения

В зависимости от ответа пациента на терапию, дозу можно изменить.

Оптимальная доза апоморфина у пациентов варьируется, но после определения остается относительно постоянной для каждого пациента.

Меры предосторожности при продолжительном лечении

Суточная доза препарата Допацептин П широко варьируется у разных пациентов, при этом стандартная доза составляет 3–30 мг.

Рекомендуется, чтобы общая суточная доза апоморфина не превышала 100 мг.

В клинических исследованиях обычно 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 составляют значительную долю участников клинических исследований апоморфина. Ведение пациентов пожилого возраста, получавших лечение апоморфином, не отличалось от ведения пациентов более молодого возраста. Однако рекомендуется проявлять особую осторожность при 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 Допацептин П противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Препарат Допацептин П предназначен для многократного применения посредством периодических подкожных болюсных инъекций и непрерывного подкожного введения с использованием помпы D-mine® Pump.

Апоморфин нельзя вводить внутривенно!

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к апоморфину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Пациенты с угнетением дыхания, деменцией, психотическими заболеваниями.
- Печеночная недостаточность.
- Пациенты, у которых наблюдается ответ на лечение леводопой в виде периода «включения», который сопровождается тяжелой дискинезией или дистонией.
- Одновременное применение с ондансетроном (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Апоморфин следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями почек, легких или сердечно-сосудистой системы, а также лицам, склонным к тошноте и рвоте. Особую осторожность рекомендуется соблюдать у лиц пожилого возраста и/или ослабленных пациентов в начале терапии.

Поскольку апоморфин может вызывать развитие артериальной гипотензии, даже если его назначают на фоне премедикации домперидоном, следует проявлять осторожность у пациентов с уже существующими заболеваниями сердца или у пациентов, принимающих вазоактивные лекарственные препараты, такие как гипотензивные средства, а также у пациентов с уже существующей ортостатической гипотензией.

Поскольку апоморфин, особенно в высоких дозах, может вызывать удлинение интервала QT, следует проявлять осторожность при лечении пациентов с риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии.

При применении в комбинации с домперидоном следует тщательно оценивать факторы риска у каждого отдельного пациента. Оценку следует выполнять до начала лечения и во время лечения. Важные факторы риска включают серьезные фоновые заболевания сердца, такие как застойная сердечная недостаточность, тяжелое нарушение функции печени или значимое нарушение электролитного баланса. Также следует оценить применение лекарственных препаратов, которые могут влиять на баланс электролитов, метаболизм CYP3A4 или интервал QT. Рекомендуется контролировать влияние на интервал QT. Следует провести ЭКГ:

- до применения домперидона;
- в начале терапии;
- далее, по клиническим показаниям.

Пациенту следует рекомендовать сообщать о возможных симптомах со стороны сердца, включая ощущение сердцебиения, обморок или предобморочное состояние. Пациенты также должны сообщать о клинических состояниях, которые могут привести к развитию гипокалиемии, таких как гастроэнтерит или начало терапии диуретиками.

При каждом визите к врачу следует оценивать факторы риска.

Применение апоморфина связано с развитием кожных эффектов в местах введения препарата. Иногда эти эффекты можно уменьшить путем чередования участков инъекций по кругу или, возможно, с использованием ультразвука (если доступно), чтобы избежать образования узелковых образований и уплотнений.

Сообщалось о развитии гемолитической анемии и тромбоцитопении у пациентов, получавших лечение апоморфином. Клинический анализ крови следует проводить через регулярные промежутки времени, как и в случае одновременного применения леводопы с апоморфином.

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

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

Апоморфин вызывает сонливость и эпизоды внезапного засыпания, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона. Пациентов следует уведомить о таком эффекте и рекомендовать соблюдать осторожность во время лечения апоморфином 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.

Нарушения импульсного контроля

Пациенты должны находиться под регулярным контролем на предмет развития расстройств привычек и влечений. Пациенты и ухаживающие за ними лица должны быть проинформированы о возможном развитии поведенческих симптомов расстройств привычек и влечений, включая патологическое пристрастие к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, непреодолимое влечение тратить деньги и делать покупки, булимия и компульсивное переедание у пациентов, получающих лечение агонистами дофамина, включая апоморфин. При развитии таких симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы или постепенного прекращения терапии.

Синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД) — это 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

Данный лекарственный препарат содержит 3,4 мг натрия на 1 мл, что необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Препарат Допацептин П содержит натрия метабисульфит, который может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пациенты, подлежащие лечению 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, однако клозапин также можно применять для уменьшения симптомов нейропсихиатрических осложнений.

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 возможно постепенное снижение дозы апоморфина (при резкой отмене дофаминергической терапии в редких случаях сообщалось о симптомах, характерных для злокачественного нейролептического синдрома).

Изучение возможного влияния апоморфина на концентрацию других лекарственных препаратов 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.

Антигипертензивные 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, оказывающими воздействие на удлинение интервала QT на ЭКГ.

На основании сообщений о 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 детенышей крыс может возникнуть остановка дыхания при применении токсичной дозы для матери. Потенциальный риск для человека неизвестен (см. раздел 5.3). Препарат Допацептин П 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 лечение препаратом Допацептин П, необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу препарата Допацептин П 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 пользоваться 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.

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 ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: сообщалось о развитии гемолитической анемии и тромбоцитопении у пациентов, получавших лечение апоморфином.

Редко: во время лечения апоморфином отмечались случаи эозинофилии.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: из-за наличия натрия метабисульфита могут возникать аллергические реакции (включая анафилаксию и бронхоспазм).

Психические нарушения

Очень часто: галлюцинации.

Часто: во время терапии апоморфином возникали психоневрологические расстройства (включая транзиторную легкую спутанность сознания и зрительные галлюцинации).

Частота неизвестна: расстройство контроля над побуждениями (у пациентов, получающих лечение агонистами дофамина, включая апоморфин, могут возникать игромания, повышение либидо, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, неумеренное потребление пищи и компульсивное переедание (см. раздел 4.4)); агрессия, двигательное возбуждение.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нечасто: дискинезия во время периода «включения», которая в некоторых случаях может быть тяжелой, а у некоторых пациентов может приводить к отказу от терапии; внезапное засыпание (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: обморок, головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: ортостатическая гипотензия, как правило, транзиторная (см. раздел 4.4).

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 апоморфином, обычно в результате пропуска доз домперидона (см. раздел 4.2).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: местная и генерализованная сыпь.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: у большинства пациентов развиваются реакции в месте инъекции, особенно при длительном применении. К ним относятся подкожные узелки, уплотнения, покраснения, болезненность при надавливании и панникулит. Также могут развиваться и другие местные реакции (такие как раздражение, зуд, образование гематом и боль).

Нечасто: некроз, изъязвление в месте введения.

Частота неизвестна: периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: положительные результаты пробы Кумбса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (495) 698–45–38, +7 (499) 578–02–20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Количество случаев передозировки апоморфином при подкожном способе введения незначительно. Симптомы передозировки можно лечить эмпирически, как указано ниже:

- Сильная рвота купируется домперидоном.
- При угнетении дыхания применяется налоксон.
- При артериальной гипотензии применяются соответствующие меры, например, приподнимание изголовья кровати.
- Брадикардию следует лечить 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 D_1 -, так и D_2 -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 двухфазное действие наблюдается и у человека.

5.2. Фармакокинетические свойства

После подкожной инъекции фармакокинетику апоморфина можно описать при помощи двухкамерной модели с периодом полураспределения в 5 ($\pm 1,1$) минут и периодом полувыведения в 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности при многократном подкожном введении не выявили особой опасности для человека, помимо описанной в других разделах.

Исследования генотоксичности *in vitro* выявили мутагенный и кластогенный эффекты, которые, вероятнее всего, возникают из-за продуктов окисления апоморфина. Однако при исследованиях *in vivo* генотоксичности апоморфина выявлено не было.

Действие апоморфина на репродуктивную функцию изучали на крысах. У данного вида животных не было выявлено тератогенного действия апоморфина, однако было

отмечено, что применение токсичной дозы у матери может привести к утрате материнской заботы о потомстве и к остановке дыхания у детенышей.
Исследования канцерогенности не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия метабисульфит (E223).

Натрия хлорид.

Хлористоводородной кислоты раствор 1 М.

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 от 15 до 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Не хранить в холодильнике и не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Стартовый набор для лечения болезни Паркинсона

По 20,0 мл в стеклянные флаконы прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренные пробкой из бромбутиловой резины под алюминиевой предохранительной обкаткой, снабженной пластиковой крышкой типа «флип-офф».

По 5 флаконов по 20,0 мл вместе с листком-вкладышем в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 2 упаковки (пачки картонные) по 5 флаконов по 20,0 мл вместе с помпой D-mine[®] Pump, включая резервуары для помпы D-mine[®] Pump Reservoir (1 упаковка по 10 штук), и инфузионной системой D-mine[®] Infset (1 упаковка по 25 штук) в коробку картонную.

Набор для лечения болезни Паркинсона.

По 20,0 мл в стеклянные флаконы прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренные пробкой из бромбутиловой резины под алюминиевой предохранительной обкаткой, снабженной пластиковой крышкой типа «флип-офф».

По 5 флаконов по 20,0 мл вместе с листком-вкладышем в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 6 упаковок (пачек картонных) по 5 флаконов по 20,0 мл вместе с резервуарами для помпы D-mine® Pump Reservoir (3 упаковки по 10 штук) и инфузионной системой D-mine® Infset (1 упаковка по 30 штук) в коробку картонную.

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

Необходимо выполнить визуальную проверку раствора перед применением. Следует использовать только прозрачный, не содержащий частиц раствор слегка коричневатого или зеленоватого-желтого цвета в неповрежденном флаконе.

Не используйте раствор при изменении его цвета на зеленый. Необходимо выполнить визуальную проверку раствора перед применением. Следует использовать только прозрачный раствор слегка коричневатого-желтого или зеленоватого-желтого цвета, не содержащий каких-либо посторонних включений.

Только для однократного применения.

Флаконы с препаратом Допацептин П предназначены для использования с D-mine® Pump, как указано в инструкции по применению помпы.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Австрия

ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ

Обербургау 3, 4866 Унтерах ам Аттерзее.

Телефон: +43 7665 20 5550.

Электронная почта: office@everpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»

107061, г. Москва, Преображенская пл., дом 8, этаж 7, пом. XLIV, ком.44.

Телефон: +7 495 9338702

Электронная почта: DrugSafety.ru@everpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Допацептин П доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.