****

30. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dacepton, infusionsvæske, opløsning (Nordic Prime)**

**0. D.SP.NR.**

28148

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dacepton

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder 5 mg apomorphinhydrochloridhemihydrat.

20 ml indeholder 100 mg apomorphinhydrochloridhemihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natriummetabisulfit (E223) 1 mg pr. ml

Natriumchlorid 8 mg pr. ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning. (Nordic Prime)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af motoriske fluktuationer (”on-off” fænomen) hos patienter med Parkinsons sygdom, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med orale anti-Parkinson lægemidler.

**4.2 Dosering og administration**

**Udvælgelse af patienter, der er velegnede til Dacepton**

Patienter, som udvælges til behandling med Dacepton, skal være i stand til at genkende, hvornår “off”-symptomerne starter og være i stand til at injicere sig selv eller have en ansvarlig plejer, som kan injicere dem, når det er nødvendigt.

Patienter, der behandles med apomorphin, vil normalt skulle starte på domperidon mindst to dage inden initiering af behandlingen. Dosis af domperidon skal titreres til den laveste effektive dosis og seponeres, så snart det er muligt. Inden beslutningen om at initiere behandling med domperidon og apomorphin skal risikofaktorerne for forlængelse af QT-intervallet vurderes nøje hos den enkelte patient for at sikre, at fordelen opvejer risikoen (se pkt. 4.4).

Apomorphin bør påbegyndes i et kontrolleret miljø på en specialklinik. Behandlingen bør overvåges af en læge, som har erfaring med behandling af Parkinsons sygdom (f.eks. en neurolog). Patientens behandling med levodopa, med eller uden dopaminagonister, skal optimeres, før behandlingen med Dacepton startes.

**Voksne**

**Administration**

Dacepton 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning er beregnet til brug uden yderligere fortynding og gives som en kontinuerlig, subkutan infusion ved hjælp af en minipumpe og/eller pumpe (se pkt. 6.6). Opløsningen er ikke beregnet til intermitterende injektioner.

Apomorphin må ikke anvendes intravenøst.

Må ikke anvendes, hvis opløsningen er blevet grøn. Undersøg opløsningen visuelt før anvendelse. Der må kun anvendes klar, farveløs til svagt gul opløsning, som er fri for partikler.

**Dosering**

Kontinuerlig infusion

Patienter, som har haft en god reaktion i en ”on”-periode under den indledende behandling med apomorphin, men hvis generelle kontrol er utilfredsstillende ved brug af intermitterende injektioner, eller patienter, som kræver mange og hyppige injektioner (flere end 10 om dagen), kan opstartes på eller overføres til kontinuerlig, subkutan infusion ved hjælp af minipumpe og/eller sprøjtepumpe som beskrevet her:

Valg af minipumpe og/eller sprøjtepumpe samt de nødvendige doseringsindstillinger vil blive fastsat af lægen i overensstemmelse med patientens særlige behov.

*Bestemmelse af tærskeldosis*

Tærskeldosis for kontinuerlig infusion skal bestemmes som følger: Kontinuerlig infusion indledes med en hastighed på 1 mg apomorphinhydrochlorid (0,2 ml) pr. time og øges herefter i henhold til individuelt respons hver dag. Stigninger i infusionshastigheden bør ikke overstige 0,5 mg pr. time ved intervaller på mindst 4 timer. Infusionshastigheder pr. time kan variere fra 1 mg til 4 mg (0,2 ml til 0,8 ml) svarende til 0,014-0,06 mg/kg/time. Infusioner bør kun administreres i vågne timer. Medmindre patienten har svære problemer i nattens løb, kan døgninfusioner ikke tilrådes. Tolerance over for behandlingen synes ikke at forekomme, sålænge der er en behandlingsfri periode i løbet af natten på mindst 4 timer. I alle tilfælde bør infusionsstedet skiftes hver 12. time.

Patienter kan få behov for at supplere deres kontinuerlige infusion med intermitterende bolus-booster-injektioner efter behov og efter lægens anvisning.

Det kan overvejes at nedsætte dosis af andre dopaminagonister under kontinuerlig infusion.

Etablering af behandling

Der kan foretages dosisændringer i henhold til patientens reaktion.

Den optimale dosering af apomorphinhydrochloridhemihydrat varierer fra person til person, men når den én gang er fundet, forbliver den relativt konstant for hver patient.

Forholdsregler ved fortsat behandling

Den daglige dosis Dacepton varierer betydeligt fra patient til patient, typisk fra 3-30 mg.

Det anbefales, at den samlede daglige dosis apomorphinhydrochloridhemihydrat ikke overstiger 100 mg.

I kliniske studier har det sædvanligvis været muligt at foretage en vis nedsættelse i doseringen af levodopa. Denne effekt varierer betydeligt fra patient til patient og skal styres omhyggeligt af en erfaren læge.

Når behandlingen er etableret, kan domperidonbehandlingen gradvist nedsættes hos nogle patienter, mens den hos nogle få med held helt kan elimineres uden opkastninger eller hypotension.

**Børn og unge**

Dacepton er kontraindiceret til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.3).

**Ældre**

Ældre mennesker er godt repræsenteret i den gruppe patienter, som har Parkinsons sygdom, og udgør en stor del af de patienter, som har deltaget i kliniske studier med apomorphin. Behandlingen af ældre patienter med apomorphin har ikke adskilt sig fra behandlingen af yngre patienter. Det anbefales imidlertid at være ekstra forsigtig under den indledende behandling af ældre patienter på grund af risikoen for postural hypotension.

**Nedsat nyrefunktion**

Samme doseringsplan, som anbefales til voksne og ældre, kan følges til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hos patienter med respirationsdepression, demens, psykotiske lidelser eller leverinsufficiens.

Behandling med apomorphinhydrochloridhemihydrat må ikke administreres til patienter, som har en “on”-reaktion på levodopa, der ødelægges af svær dyskinesi eller dystoni.

Samtidig anvendelse med ondansetron (se pkt. 4.5).

Dacepton er kontraindiceret til børn og unge under 18 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Apomorphinhydrochloridhemihydrat bør gives med forsigtighed til patienter med nyre-, lunge- eller hjerte-/karsygdomme og personer, som er tilbøjelige til at få kvalme og opkastninger.

Ekstra forsigtighed anbefales ved starten af behandlingen hos ældre og/eller debile patienter.

Eftersom apomorphin kan fremkalde hypotension, skal der – selv hvis stoffet indgives med forudgående behandling med domperidon – udvises forsigtighed hos patienter med eksisterende hjertesygdomme eller patienter, som får vasoaktive lægemidler, såsom antihypertensiva, og især hos patienter med eksisterende postural hypotension.

Eftersom apomorphin især ved høje doser kan øge risikoen for forlænget QT-interval, skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for torsades de pointes arytmi.

Ved anvendelse i kombination med domperidon skal risikofaktorerne hos den enkelte patient vurderes nøje. Dette skal ske inden initiering af behandlingen og under behandlingen. Vigtige risikofaktorer inkluderer alvorlige underliggende hjertelidelser såsom kongestiv hjerteinsufficiens, alvorlig leversvækkelse eller signifikante elektrolyt­forstyrrelser. Desuden bør man vurdere medicineringer, der kan påvirke elektrolyt­balancen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet. Monitorering for indvirkning på QTc-intervallet tilrådes. Et ekg bør laves:

- inden behandling med domperidon

- i behandlingens initieringsfase

- efterfølgende efter klinisk behov

Patienterne skal anmodes om at indberette eventuelle hjertesymptomer, herunder palpitationer, synkope eller nærsynkope. De skal også indberette kliniske ændringer, som kan føre til hypokaliæmi, for eksempel gastroenteritis eller initiering af behandling med diuretika.

Risikofaktorerne skal tages op igen ved hver konsultation.

Apomorphin er associeret med lokale, subkutane reaktioner. Disse kan nogle gange reduceres ved at skifte injektionssted eller muligvis ved at anvende ultralyd (hvis det er til rådighed) for at undgå områder med knudedannelse og induration.

Der er rapporteret hæmolytisk anæmi og trombocytopeni hos patienter i behandling med apomorphin. Der bør jævnligt udføres hæmatologiske analyser ligesom med levodopa, når det gives sammen med apomorphin.

Der bør udvises forsigtighed, når apomorphin kombineres med andre lægemidler, særligt hvis der er tale om lægemidler med et snævert terapeutisk område (se pkt. 4.5).

Neuropsykiatriske problemer sameksisterer hos mange patienter med fremskreden Parkinsons sygdom. Der er tegn på, at neuropsykiatriske forstyrrelser hos nogle patienter kan blive forværret af apomorphin. Der bør udvises særlig forsigtighed, når apomorphin anvendes til sådanne patienter.

Apomorphin er blevet associeret med somnolens, og andre dopaminagonister kan associeres med pludselige søvnepisoder, særligt hos patienter med Parkinsons sygdom. Patienterne skal informeres om dette og tilrådes at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med apomorphin. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Patologiske vane- og impulshandlinger

Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impulskontrol inklusiv patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlede med dopaminagonister, inklusive apomorphine. Reduktion af dosis eller gradvis seponering af behandlingen bør desuden overvejes, hvis disse symptomer opstår.

Dopamin-dysregulationssyndrom (DDS) er et afhængighedssyndrom, der medfører overdreven brug af produktet, hvilket ses hos visse patienter, der behandles med apomorphin. Patienter og behandlere skal advares om de mulige risici for at udvikle DDS, inden behandlingen indledes.

Dacepton indeholder natriummetabisulfit, som i sjældne tilfælde kan give alvorlige allergiske reaktioner og bronkospasme.

Dacepton indeholder 3,4 mg natrium pr. ml. Dette bør tages i betragtning for patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De fleste patienter, som udvælges til behandling med apomorphinhydrochloridhemihydrat, skal også tage anden medicin for Parkinsons sygdom. I de første stadier af behandlingen med apomorphinhydrochloridhemihydrat skal patienten overvåges for usædvanlige bivirkninger eller tegn på potensering.

Neuroleptika kan have en antagonistisk virkning, hvis de anvendes sammen med apomorphin. Der er en potentiel interaktion mellem clozapin og apomorphin. Clozapin kan imidlertid også anvendes til at reducere symptomerne på neuropsykiatriske komplikationer.

Hvis neuroleptika skal anvendes hos Parkinsonpatienter, som behandles med dopaminagonister, bør en gradvis nedsættelse af apomorphindosis, når administration sker vha. minipumpe og/eller sprøjtepumpe (symptomer, der er tegn på malignt neuroleptikasyndrom, er rapporteret i sjældne tilfælde ved pludselig seponering af dopaminerg behandling).

Apomorphins mulige virkning på plasmakoncentrationen af andre lægemidler er ikke undersøgt. Derfor anbefales det at udvise forsigtighed, når apomorphin kombineres med andre lægemidler, særligt hvis der er tale om lægemidler med et snævert terapeutisk område.

Antihypertensiva og hjerteaktive lægemidler

Selv ved samtidig administration med domperidon kan apomorphin potensere den antihypertensive virkning af disse lægemidler (se pkt. 4.4).

Det anbefales at undgå adminstration af apomorphin samtidigt med andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet.

Baseret på rapporter om betydelig hypotension og bevidsthedstab, når apomorphin blev administreret med ondansetron, er samtidig anvendelse af apomorphin og ondansetron kontraindiceret.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af apomorphin til gravide kvinder.

Reproduktionsstudier hos dyr indikerer ingen teratogene virkninger, men doser til rotter, som er toksiske for moderen, kan medføre åndedrætssvigt hos det nyfødte afkom. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt (se pkt. 5.3).

Dacepton må kun anvendes under graviditet, hvis det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om apomorphin udskilles i modermælk. Det skal besluttes, om amningen skal fortsættes/afbrydes, eller om behandlingen med Dacepton skal fortsættes/afbrydes, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til fordelene ved at få Dacepton for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Apomorphinhydrochlorid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patienter, der er i behandling med apomorphin, og som oplever somnolens og/eller pludselige søvnepisoder, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare, indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er forsvundet (se også pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

|  |
| --- |
| Meget almindelig: (≥1/10) |
| Almindelig: (≥1/100 til <1/10) |
| Ikke almindelig: (≥1/1.000 til <1/100) |
| Sjælden: (≥1/10.000 til <1/1.000) |
| Meget sjælden: (<1/10.000) |
| Ikke kendt: (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | ***Ikke almindelig:***  Der har været rapporteret hæmolytisk anæmi og trombocytopeni hos patienter i behandling med apomorphin.  ***Sjælden:***  Der er sjældent forekommet eosinofili under behandling med apomorphinhydrochlorid. | |
| **Immunsystemet** | ***Sjælden:***  På grund af indholdet af natriummetabisulfit kan der forekomme allergiske reaktioner (herunder anafylaksi og bronkospasmer). |
| **Psykiske forstyrrelser** | ***Meget almindelig****:*  Hallucinationer  ***Almindelig:***  Neuropsykiatriske forstyrrelser (herunder forbigående let konfusion og synshallucinationer) er forekommet under behandling med apomorphinhydrochlorid.  ***Ikke kendt:***  Patologiske vane- og impulshandlinger  Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter i behandling med dopaminagonister herunder apomorphin (se pkt 4.4).  Aggression, agitation. |
| **Nervesystemet** | ***Almindelig:***  Forbigående sløvhed ved hver dosis apomorphinhydrochlorid kan forekomme ved behandlingsstart. Dette fortager sig sædvanligvis i løbet af de første få uger.  Apomorphin er forbundet med somnolens.  Svimmelhed/omtågethed er ligeledes blevet rapporteret.  ***Ikke almindelig:***  Apomorphin kan medføre dyskinesi i ”on”-perioder. Det kan i nogle tilfælde være alvorligt, og hos få patienter må behandlingen afbrydes.  Apomorphin har været associeret med pludselige søvnepisoder. Se punkt 4.4.  ***Ikke kendt:***  Synkope  Hovedpine |
| **Vaskulære sygdomme** | ***Ikke almindelig:***  Postural hypotension er ikke almindelig og er sædvanligvis forbigående (se pkt. 4.4). |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | ***Almindelig:***  Der er rapporteret gaben under behandling med apomorphin.  ***Ikke almindelig:***  Der er rapporteret vejrtrækningsproblemer. |
| **Mave-tarm-kanalen** | ***Almindelig:***  Kvalme og opkastning, især i begyndelsen af behandlingen med apomorphin og sædvanligvis som resultat af, at der ikke er givet domperidon (se pkt. 4.2). |
| **Hud og subkutane væv** | ***Ikke almindelig:***  Der er rapporteret lokalt og universelt udslæt. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | ***Meget almindelig:***  De fleste patienter får reaktioner ved injektionsstedet, især ved kontinuerlig brug. Dette kan omfatte subkutane knuder, forhærdning, erytem, ømhed og panniculitis. Adskillige andre lokale reaktioner (såsom irritation, kløe, blå mærker og smerter) kan ligeledes forekomme.  ***Ikke almindelig:***  Der er rapporteret nekrose og ulceration ved injektionsstedet.  ***Ikke kendt:***  Der er rapporteret perifere ødemer. | |
| **Undersøgelser** | ***Ikke almindelig:***  Der er rapporteret positiv Coomb’s test hos patienter, som fik apomorphin. | |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med overdosering med apomorphin ved denne indgivelsesmåde. Symptomer på overdosering kan behandles empirisk som foreslået nedenfor:

Voldsomme opkastninger kan behandles med domperidon.

Respirationsdepression kan behandles med naloxon.

Hypotension: Der bør træffes passende forholdsregler, f.eks. kan fodenden af sengen hæves.

Bradykardi kan behandles med atropin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod Parkinsons sygdom, dopaminagonister. ATC-kode: N 04 BC 07.

Virkningsmekanisme

Apomorphin stimulerer dopaminreceptorerne direkte, og da det både har D1 og D2 receptor agonistegenskaber, deler det hverken transport- eller metaboliske systemer med levodopa.

Selvom indgivelse af apomorphin til raske forsøgsdyr hæmmer udbrændingshastigheden i nigrostriatale celler og ved lave doser har vist sig at fremkalde nedsat bevægelsesaktivitet (hvilket menes at repræsentere præsynaptisk hæmning af frigivelse af endogent dopamin), er det sandsynligt, at effekten på motorisk invaliditet ved Parkinsons sygdom medieres på postsynaptiske receptorsteder. Denne bifasiske effekt ses også hos mennesker.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter subkutan injektion af apomorphin kan stoffets fordeling og udskillelse beskrives med en to-kompartment model med en distributionshalveringstid på 5 (± 1,1) minutter og en eliminationshalveringstid på 33 (± 3,9) minutter. Den kliniske reaktion korrelerer fint med apomorphinniveauer i cerebrospinalvæsken, idet fordelingen af det aktive stof bedst beskrives med en to-kompartment model. Apomorphin absorberes hurtigt og fuldstændigt fra subkutant væv, hvilket korrelerer med den hurtige indtræden af den kliniske virkning (4-12 minutter), og at den korte varighed af lægemidlets kliniske effekt (ca. 1 time) forklares med dets hurtige clearance. Mindst 10 % af apomorphins metabolisme sker ved glukoronidering og sulfonering. Der er ikke beskrevet andre metaboliseringsveje.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagne subkutane doser viste ikke særlige farer for mennesker, udover det der er nævnt andre steder i produktresuméet.

*In vitro* gentoksicitetsstudier viste mutagene og clastogene effekter, hvilket sandsynligvis skyldes apomorphins oxidationsprodukter. Apomorphin var dog ikke gentoksisk i de udførte *in vivo* studier.

Apomorphins virkning på reproduktion er blevet undersøgt hos rotter. Apomorphin var ikke teratogent hos denne art, men der blev observeret, at doser, der er toksiske for moderen, kan medføre tab af moderlig omsorg og åndedrætssvigt hos det nyfødte afkom.

Der er ikke været udført karcinogenicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriummetabisulfit (E223)

Natriumchlorid

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 30 måneder.

Efter åbning og påfyldning af produktet i sprøjte monteret med infusionssæt: kemisk og fysisk stabilitet har været demonstreret for 7 dage ved 25 °C. Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmåden udelukker risikoen for mikrobakteriel kontaminering, skal produktet anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid under brug og opbevaringsbetingelser brugerens ansvar.

Kun til engangsbrug.

Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Anvend ikke opløsningen, hvis den er blevet grøn.

Undersøg opløsningen visuelt før anvendelse. Der må kun anvendes klar, farveløs til svagt gul opløsning, som er fri for partikler.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Kontinuerlig infusion med minipumpe og/eller sprøjtepumpe

Valg af minipumpe og/eller pumpe samt de nødvendige doseringsindstillinger vil blive fastsat af lægen i overensstemmelse med patientens særlige behov.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69772

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. juli 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. juli 2024