

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
АПОКИНОН****Регистрационный номер:** ЛП-008259**Торговое наименование:** Апокинон**Международное непатентованное или группировочное наименование:** апоморфин.**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.**Состав:**

на 1 мл      на 1 ампулу

*действующее вещество:* апоморфина гидрохлорид

5 мг      50 мг

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

Прозрачная, бесцветная или слегка зеленовато-жёлтая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противопаркинсоническое дофаминергическое средство.**Код АТС:** N04BC07**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**Апоморфи — дофаминергический агонист, стимулирующий рецепторы D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub>.

Апоморфин оказывает противопаркинсоническое действие на уровне nigrostriарных нейронов, стимулируя постсинаптические дофаминергические рецепторы.

Апоморфин стимулирует дофаминергические рецепторы постремальной области, тем самым обуславливает его сильное рвотное действие.

**Фармакокинетика**

При парентеральном введении начало действия — быстрое (через 2 – 10 минут), период полувыведения составляет 34 минуты. Продолжительность действия — короткая (45 – 90 минут в зависимости от пациента).

Апоморфин метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой.

Выводится с мочой, преимущественно в виде глюкурон-конъюгированной формы.

**Показания к применению**

Лечение двигательных флуктуаций (феноменов «включения-выключения») у пациентов с болезнью Паркинсона, чьё заболевание недостаточно контролируется пероральными противопаркинсоническими препаратами.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к апоморфину или к любому вспомогательному веществу в составе препарата,
- возраст до 18 лет

- печёночная недостаточность,
- угнетение дыхания,
- деменция,
- спутанность сознания,
- манифестации психоза,
- в сочетании с противорвотными нейролептиками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **С осторожностью**

Психические расстройства в анамнезе после приёма противопаркинсонических препаратов. Недавние тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания.

Наличие риска развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (апоморфин, особенно в высоких дозах, может увеличить риск удлинения интервала QT).

Выраженные нарушения водно-электролитного баланса.

Апоморфина гидрохлорид следует с осторожностью назначать пациентам, склонным к тошноте и рвоте.

Прерывистое введение апоморфина, в дополнение к непрерывной инфузии, не рекомендуется для пациентов, у которых есть «вкл.» реакция на леводопу, которая сопровождается тяжелой дискинезией или дистонией.

С особой осторожностью применять при начале терапии у пожилых и/или ослабленных пациентов. Поскольку апоморфин может вызывать артериальную гипотензию, даже при одновременном применении с домперидоном, следует соблюдать осторожность при назначении апоморфина пациентам с заболеваниями сердца (особенно с постуральной гипотензией в анамнезе) или пациентам, принимающим вазоактивные лекарственные средства (например, антигипертензивные средства).

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

#### ***Беременность***

Достоверных данных о тератогенезе у животных нет.

В настоящее время в клинической практике недостаточно данных для оценки вероятности формирования пороков развития или проявления фетотоксического действия апоморфина при применении во время беременности.

Таким образом, использование данного лекарственного препарата не рекомендуется беременным женщинам, хотя возраст целевой группы делает наступление беременности маловероятным.

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

Апокинон выделяется с грудным молоком, во время его применения следует избегать грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

#### ***Выбор пациентов, подходящих для лечения Апокиноном***

Пациенты, которым показано лечение апокиноном, должны быть в состоянии распознать предупреждающие признаки фазы «выключения» и делать самостоятельно инъекции (либо иметь опекуна, способного при необходимости выполнить им инъекции).

Лечение апоморфином должно быть начато специалистом. Пациент должен находиться под

наблюдением врача, имеющего опыт лечения болезни Паркинсона (невролога). Лечение пациента леводопой, отдельно или в комбинации с другими агонистами дофамина, должно быть оптимизировано перед назначением Апокинона.

У пациентов, получающих апоморфин, прием домперидона обычно следует начинать не менее чем 2 два дня до начала лечения апоморфином. Дозу домперидона следует титровать до минимальной эффективной дозы и отменить его как можно скорее. Перед принятием решения о начале лечения домперидоном и апоморфином необходимо для каждого пациента тщательно оценить факторы риска удлинения интервала QT, чтобы убедиться, что польза превышает риск. (см. раздел «Особенности применения»).

Апоморфин нельзя вводить внутривенно.

Запрещается использовать ампулы, раствор в которых приобрел зеленый цвет.

### **Дозировка**

#### Взрослые люди

#### Непрерывная инфузия

Пациентам, которые продемонстрировали хороший ответ во время периода «включения» в ходе начала терапии апоморфином, но общий контроль остается недостаточным при использовании периодических инъекций или которым требуются многократные и частые инъекции, может быть использована непрерывная подкожная инфузия с помощью мини-насоса и/или шприцевой помпы.

Пороговую дозу для непрерывной инфузии следует определять следующим образом:

- начальная скорость непрерывной инфузии составляет 1 мг/ч (0,2 мл/ч), затем скорость инфузии следует увеличивать каждый день в зависимости от индивидуальной реакции;
- увеличение скорости инфузии не должно превышать 0,5 мг/ч, а интервал между ними должен быть не менее 4 ч;
- инфузию следует осуществлять только в часы бодрствования. Если пациент не испытывает серьезных проблем в течение ночи, круглосуточная инфузия не рекомендуется. Толерантность к терапии, по-видимому, не возникает при условии, что в течение ночи есть период без лечения длительностью не менее 4 ч.
- место введения апоморфина должно меняться примерно каждые 12 часов из-за возможного появления воспалительных подкожных узелков у пациентов, получающих непрерывную инфузию.

Пациентам может потребоваться дополнить непрерывную инфузию периодическим введением больших разовых дополнительных доз препаратов по мере необходимости и по указанию врача.

Во время непрерывной инфузии можно рассматривать снижение дозировки других агонистов дофамина.

#### Проведение лечения

Коррекция дозировки может осуществляться в зависимости от реакции пациента.

Оптимальная доза апоморфина гидрохлорида варьирует у разных пациентов, однако после её установления она остается относительно постоянной для каждого пациента.

#### Меры предосторожности при продолжении лечения

Скорость инфузии обычно составляет от 1 до 7 мг/ч, но не более 100 мг в сутки.

В исследованиях удалось в некоторой степени снизить дозу леводопы; степень этого снижения

очень вариабельна у разных пациентов, коррекция дозы леводопы должна осуществляться с осторожностью под наблюдением опытного врача.

После того, как лечение было установлено, назначение домперидона может быть постепенно уменьшено или даже полностью отменено для небольшого числа пациентов, у которых не наблюдается рвоты или гипотензии.

Апокинон (5 мг/мл) предназначен для использования в неразбавленном виде ТОЛЬКО для подкожного инфузионного введения (можно использовать любой мини-насос или шприцевую помпу, разрешённую для применения в России).

Выбор используемого мини-насоса и/или шприцевой помпы и требуемые параметры введения должны определяться врачом в соответствии с конкретными потребностями пациента.

Основные технические требования к мини-насосу или шприцевой помпе, используемых для введения апокинона:

окклюзионное давление	1,5–1,0 бар
скорость инфузии	от 0 до 40 мг/ч (с шагом 0,5 мг/ч)
точность скорости инфузии	± 5%
выбор режима инфузии и ее скорости	ручной или автоматический (согласно режиму)

Возможными местами инъекции являются: передняя брюшная стенка, суб- или надлопаточная область спины, переднебоковая поверхность бедер, плечи. Инъекцию необходимо осуществлять подкожно. Постоянное чередование мест введения может предупредить развитие местных подкожных реакций. Возможно использованием ультразвука (если применимо) в местах образования узелков и уплотнений.

В дополнение к образованию подкожных узелков, возможно проявление и других реакций в месте инъекции, таких как панникулит (см. раздел «Нежелательные реакции»).

#### Дети

Апокинон противопоказан детям и подросткам до 18 лет (см. раздел «Противопоказания»).

#### Пожилые люди

Лица пожилого возраста составляют наибольшую долю среди пациентов с болезнью Паркинсона и значительную часть лиц, включенных в клинические исследования апоморфина. Ведение пациентов пожилого возраста, получающих апоморфин, не отличается от ведения пациентов более молодого возраста. Однако рекомендуется соблюдать особую осторожность в начале терапии у этих пациентов из-за большего риска возникновения ортостатической гипотензии.

#### Применение при поражении почек

Режим дозирования, аналогичный рекомендуемому для взрослых и пожилых людей, может применяться у пациентов с почечной недостаточностью.

#### **Побочное действие**

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (не может быть определена по имеющимся данным).

Основные нежелательные реакции связаны со стимуляцией дофаминергических рецепторов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

- Редко: эозинофилия.
- Частота неизвестна: сообщалось о случаях гемолитической анемии у пациентов, получавших апоморфин.

Нарушения со стороны иммунной системы:

- Редко: из-за присутствия метабисульфита натрия повышается риск развития аллергических реакций, включая анафилактические реакции и бронхоспазм.

Психические расстройства:

- Очень часто: галлюцинации.
- Часто: психические расстройства (включая спутанность сознания), требующие снижения дозы или прекращения лечения.
- Частота неизвестна: агрессивность, возбуждение; импульсивное расстройство личности: патологическая склонность к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, компульсивные траты или покупки, булимия и компульсивное переедание могут возникать у пациентов, получающих агонисты дофамина, включая АПОКИНОН (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы:

- Часто: при лечении апоморфином сообщалось о сонливости, а также о приступах внезапного засыпания. В начале лечения может наблюдаться переходящая сонливость.
- Частота неизвестна: обморок, головная боль, дискинезия в «периода включения». Дискинезия может быть тяжелой, а у некоторых пациентов может привести к прекращению терапии.

Нарушения со стороны сосудистой системы:

- Нечасто: ортостатическая гипотензия.
- Частота неизвестна: бледность кожных покровов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

- Часто: тошнота, рвота.
- Частота неизвестна: запор, гиперсаливация.

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

- Частота неизвестна: кожная сыпь.

Общие нарушения и реакции в месте применения:

- Очень часто: зуд, эритема, узелки, панникулит.
- Нечасто: кожный некроз.
- Частота неизвестна: астения, гипергидроз, периферические отеки.

**Передозировка**

- Тяжелое угнетение дыхания: лечение налоксоном.
- Брадикардия: лечение атропином.
- Артериальная гипотензия: симптоматическое лечение.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

### Противопоказанные комбинации

#### + *Противорвотные нейролептики*

Взаимный антагонизм между дофаминергическим агентом и нейролептиками.

Следует использовать противорвотные средства, лишённое экстрапирамидных эффектов.

### Нежелательные комбинации

Рекомендуется избегать сочетания апоморфина с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT.

#### + *Антипсихотические нейролептики (кроме клозапина)*

Взаимный антагонизм между дофаминергическим агентом и нейролептиками.

Дофаминергический агент может индуцировать или усугублять психотические расстройства. Если у пациентов с болезнью Паркинсона, принимающих дофаминергические препараты, требуется лечение нейролептиками, дозу следует постепенно снижать до полной отмены (внезапная отмена дофаминергических препаратов ведет к риску возникновения «злокачественного нейролептического синдрома»).

#### + *Тетрабеназин*

Взаимный антагонизм между дофаминергическим препаратом и тетрабеназином.

#### + *Этанол (напитки или вспомогательное вещество)*

Этанол усиливает седативное действие этих веществ. Управление транспортом и механизмами могут быть опасны при нарушении сознания.

Необходимо избегать употребление этанолсодержащих напитков и лекарственных препаратов.

### Комбинации, которые должны быть приняты во внимание

#### + *Другие седативные лекарственные препараты*

Увеличение депрессии центральной нервной системы. Управление транспортом и механизмами могут быть опасны при нарушении сознания.

#### + *Дапоксетин*

Риск увеличения нежелательных лекарственных реакций, таких как, в частности, головокружение или обмороки.

### **Особые указания**

Нарушения пищеварения и ортостатическую гипотензию можно предотвратить при пероральном применении домперидона. Отмечается незначительное повышение риска серьёзных нежелательных реакций со стороны сердца, связанных с применением домперидона. Этот риск особенно наблюдается у пациентов старше 60 лет, у пациентов, получающих суточную дозу более 30 мг, или при одновременном применении лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, или ингибиторов цитохрома P<sub>450</sub> 3A4 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В случае продолжительной подкожной инфузии следует запланировать снижение дозы других дофаминергических лекарственных препаратов.

Поскольку апоморфин, особенно в высоких дозах, может увеличить риск удлинения интервала QT, следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с риском развития желудочковой тахикардии типа «пируэтной».

Во время применения апоморфина в комбинации с домперидоном следует тщательно оценивать факторы риска индивидуально у каждого пациента. Это должно быть выполнено до начала лечения и во время лечения. Важные факторы риска включают серьезные сопутствующие заболевания сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность, тяжелая печёночная недостаточность или значительное нарушение электролитного баланса. Кроме того, следует оценить лечение с возможным влиянием на электролитный баланс, метаболизм СYP3A4 или интервал QT. Рекомендуется проводить мониторинг на предмет влияния на интервал QT. Необходимо выполнять ЭКГ:

- до начала лечения домперидоном
- на этапе начала лечения апоморфином
- по клиническим показаниям — после начала лечения апоморфином.

Пациент должен быть проинструктирован о возможном развитии симптомов со стороны сердца, к которым, в том числе, относятся учащенное сердцебиение, обморок или состояния, близкие к обмороку. Пациент должен сообщать о клинических изменениях, которые могут привести к гипокалиемии, таких как гастроэнтерит или начало терапии диуретиками.

На каждой консультации следует переоценивать факторы риска.

Сообщалось о случаях гемолитической анемии у пациентов, принимавших леводопу и апоморфин. Следует регулярно проводить анализы крови при одновременном применении леводопы и апоморфина.

Апоморфин следует применять с осторожностью при наличии в анамнезе психических расстройств после приёма противопаркинсонических средств, недавних и тяжёлых сердечно-сосудистых заболеваниях.

Апоморфин может вызывать сонливость, а другие агонисты дофамина могут вызывать эпизоды внезапного засыпания, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона. Пациенты должны быть проинформированы о возможности возникновения этих эффектов (см. раздел «Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами»).

#### *Импульсивное расстройство личности*

Пациентов следует регулярно контролировать на предмет развития расстройств привычек и влечений. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны знать, что у пациентов, получающих агонисты дофамина и/или другие дофаминергические препараты, содержащие леводопу, включая леводопа-бенсеразид, могут возникать поведенческие симптомы импульсивного расстройства личности, включая патологическую склонность к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, навязчивые траты и покупки, переедание, булимию. При появлении этих симптомов следует пересмотреть лечение.

У некоторых пациентов, получавших апоморфин, наблюдались случаи синдрома дофаминовой дисрегуляции — аддиктивного расстройства, возникающего в результате приёма чрезмерной дозы препарата. Перед началом лечения следует предупредить пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход, о потенциальном риске возникновения данного типа синдрома.

Этот лекарственный препарат содержит метабисульфит натрия и в редких случаях может вызывать тяжёлые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на ампулу или картридж, т.е. практически не содержит натрия.

С этим препаратом следует обращаться с осторожностью — несмотря на то, что он бесцветный, он чувствителен к окислению и оставляет несмываемые пятна на текстиле и покрытиях

(замедленное появление).

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

Необходимо обращать внимание, особенно водителей и лиц, работающих с механизмами, на риск возникновения сонливости на фоне применения данного лекарственного препарата.

**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.

**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.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Организация, принимающая претензии потребителей**

Лаборатория Агетан, Франция

1 rue Alexander Fleming, Parc Scientifique Toni Garnier, 69007 LIION, France.

Телефон: +7 (495) 984-28-40.

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

Лаборатория Агетан, Франция

Адрес места производства: 1 rue Alexander Fleming, Parc Scientifique Toni Garnier, 69007 LIION, France.

**Упаковщик/Выпускающий контроль качества\***

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

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;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

\* - указывают в случае упаковки препарата на предприятии

Менеджер по регистрации ООО «Мир-Фарм»



Порох М.Н.