Dacepton 10 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat.
Jede 3 ml Patrone enthält 30 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natriummetabisulfit (E 223) 1 mg pro ml. Weniger als 2,3 mg Natrium pro ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einer Patrone
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,3 - 4,0.
Ohne sichtbare Partikel.
Osmolalität: 62,5 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen („On-Off"-Phänomen) bei Patienten mit Morbus Parkinson, die durch oral verabreichte Antiparkinsonmittel nicht hinreichend eingestellt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Auswahl der für Dacepton 10 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone geeigneten Patienten

Die für die Behandlung mit Dacepton 10 mg/ml in Frage kommenden Patienten müssen das Einsetzen der „Off"-Symptomatik erkennen können und entweder in der Lage sein, sich das Arzneimittel selbst zu spritzen oder über eine verantwortliche Pflegeperson verfügen, die die Injektion bei Bedarf durchführen kann.
Die mit Apomorphin behandelten Patienten müssen normalerweise mindestens zwei Tage vor Einleitung der Therapie mit der Anwendung von Domperidon begonnen haben. Die Dosis für Domperidon soll auf die niedrigste Wirkdosis titriert und sobald wie möglich abgesetzt werden. Bevor eine Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit Domperidon und Apomorphin getroffen wird, müssen bei dem einzelnen Patienten die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sorgfältig bewertet werden um sicherzustellen, dass der Nutzen das Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.4).
Die Einstellung auf Apomorphin sollte unter den kontrollierten Bedingungen einer Spezialklinik erfolgen. Der Patient ist dabei von einem in der Behandlung des Morbus Parkinson erfahrenen Arzt (z. B. einem Neurologen) zu überwachen. Vor Beginn der Behandlung mit Dacepton ist die Therapie des Patienten mit Levodopa, mit oder ohne Dopamin-Agonisten, zu optimieren.

Erwachsene

Art der Anwendung

Dacepton Injektionslösung in einer Patrone ist zur mehrfachen Anwendung durch intermittierende subkutane Bolusinjektion nur unter Verwendung des zugehörigen D-mine Pens bestimmt.
Patienten und ihre Betreuer müssen genaue Anweisungen zur Vorbereitung und zur Injektion der Dosen mit besonderer Aufmerksamkeit auf die korrekte Anwendung des Pens erhalten (siehe die dem Pen beiliegende Gebrauchsanweisung). Es liegen Unterschiede zwischen dem Pen für dieses Produkt und anderen im Markt befindlichen Pens für andere Apomorphinprodukte vor. Wenn ein Patient an einen bestimmten Pen gewöhnt ist, sollte ein Wechsel auf ein anderes Produkt durch ein erneutes Training unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begleitet werden.
Entfernen Sie vor Gebrauch verbleibende Luft aus der Patrone (siehe Gebrauchsanweisung für den Pen).

Apomorphin darf nicht intravenös angewendet werden.

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sich diese grün verfärbt hat. Die Lösung sollte vor Anwendung visuell kontrolliert werden. Nur eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung ohne Partikel darf angewendet werden.

Bestimmung der Schwellendosis

Die geeignete Dosis wird für jeden Patienten durch eine schrittweise Steigerung der Dosierung festgestellt. Die Schwellendosis sollte wie folgt bestimmt werden:
1 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat (0,1 ml), das sind etwa 15 - 20 Mikrogramm/kg, können während einer hypokinetischen oder Off-Phase subkutan injiziert werden, und der Patient wird danach für 30 Minuten auf seine motorische Reaktion hin beobachtet.
Falls keine oder eine unzureichende Reaktion erzielt wird, wird eine zweite Dosis von 2 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat (0,2 ml) subkutan injiziert und der Patient für weitere 30 Minuten auf eine adäquate Reaktion hin beobachtet.
Die Dosierung kann durch weitere Injektionen schrittweise gesteigert werden, bis eine zufriedenstellende motorische Reaktion erzielt wird, wobei der Zeitabstand zwischen aufeinanderfolgenden Injektionen mindestens 40 Minuten betragen sollte.

Festlegung der Behandlung

Ist die geeignete Dosis einmal bestimmt, kann eine einzelne subkutane Injektion in den unteren Abdomen oder den äußeren Oberschenkel verabreicht werden, wenn sich die ersten Anzeichen einer Off-Phase ankündigen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption möglicherweise je nach Injektionsstel-

le bei ein und demselben Patienten unterschiedlich sein kann. Daher sollte der Patient danach für eine Stunde beobachtet werden, um die Qualität der Reaktion auf die Behandlung beurteilen zu können. Je nach Reaktion des Patienten kann die Dosierung entsprechend geändert werden.
Die optimale Dosierung mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat ist individuell unterschiedlich, bleibt aber nach erfolgter Einstellung bei einem bestimmten Patienten relativ konstant.

Vorsichtsmaßnahmen bei fortgesetzter Behandlung

Die Tagesdosis von Dacepton weist erhebliche interindividuelle Unterschiede auf und liegt normalerweise zwischen 3 mg und 30 mg, die in –ein bis zehn, gegebenenfalls bis zwölf einzelnen Injektionen pro Tag verabreicht werden.
Es wird empfohlen, eine Tagesgesamtdosis von 100 mg Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat und eine Dosis von 10 mg für eine einzelne Bolusinjektion nicht zu überschreiten.
Der D-mine Pen, der für die Anwendung von Dacepton 10 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone notwendig ist, ist für Patienten deren Einzeldosis 6 mg überschreitet, nicht geeignet. Für diese Patienten müssen andere Arzneimittel eingesetzt werden.
In klinischen Studien war es in der Regel möglich, die Levodopa-Dosis etwas zu reduzieren. Dieser Effekt fällt jedoch individuell recht unterschiedlich aus und ist von einem erfahrenen Arzt sorgfältig zu überwachen.
Sobald die Behandlung eingestellt ist, kann Domperidon bei manchen Patienten schrittweise reduziert werden. Es kann aber nur bei wenigen Patienten völlig darauf verzichtet werden, ohne dass es zu Erbrechen oder Hypotonie kommt.

Kinder und Jugendliche

Dacepton 10 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen

Ältere Menschen sind in der Gruppe der Patienten mit Morbus Parkinson häufig vertreten und stellen einen hohen Anteil der in klinischen Studien mit Apomorphin untersuchten Patienten dar. Die Therapie älterer Menschen mit Apomorphin unterschied sich nicht von der jüngerer Menschen. Jedoch wird eine erhöhte Vorsicht bei der Einleitung der Therapie bei älteren Patienten empfohlen, aufgrund des Risikos der orthostatischen Hypotonie.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann ein Dosierungsschema ähnlich dem für Erwachsene und ältere Menschen empfohlenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Atemdepression, Demenz, Psychosen oder Leberinsuffizienz.
- Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat ist nicht geeignet für Patienten, die auf Levodopa mit einer „On“-Reaktion ansprechen, welche mit ausgeprägten Dyskinesien oder Dystonien einhergeht.
- Gleichzeitige Anwendung mit Ondansetron (siehe Abschnitt 4.5).
- Dacepton 10 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Nieren-, Lungen- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie bei Patienten, die zu Übelkeit und Erbrechen neigen, sollte Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat nur mit Vorsicht angewendet werden.
Bei älteren und/oder geschwächten Patienten ist zu Beginn der Therapie besondere Vorsicht geboten.
Da Apomorphin, selbst bei Vorbehandlung mit Domperidon, zu Blutdruckabfall führen kann, ist bei Patienten mit vorbestehenden Herzkrankheiten und bei Patienten, die mit vasoaktiven Arzneimitteln, wie z. B. Antihypertensiva, behandelt werden, Vorsicht geboten, vor allem bei Patienten mit vorbestehender orthostatischer Hypotonie.
Da Apomorphin, insbesondere in hoher Dosis das Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls erhöhen kann, ist bei der Behandlung von Patienten mit einem Risiko für Torsade-de-pointes- Arrhythmien Vorsicht geboten.
Bei Anwendung in Kombination mit Domperidon müssen die Risikofaktoren beim einzelnen Patienten sorgfältig beurteilt werden. Dies muss vor Therapiebeginn und während der Therapie geschehen. Wichtige Risikofaktoren sind schwerwiegende zugrunde liegende Herzerkrankungen wie kongestives Herzversagen, schwere Leberfunktionsstörung oder erhebliche Elektrolytstörung. Außerdem sollte eine Beurteilung solcher Arzneimittel erfolgen, die einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt, den CYP3A4-Metabolismus oder das QT-Intervall haben können. Die Überwachung des Patienten in Bezug auf Auswirkungen auf das QTc-Intervall ist anzuraten. Ein EKG sollte zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

- vor der Behandlung mit Domperidon
- in der Therapieeinleitungsphase
- danach wie klinisch angezeigt

Der Patient sollte angewiesen werden, mögliche kardiale Symptome wie Palpitationen, Synkopen oder Prä-

synkopen zu melden. Außerdem sollten klinische Veränderungen gemeldet werden, die eine Hypokaliämie zur Folge haben können, wie Gastroenteritis oder die Einleitung einer Diuretikatherapie.
Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten die Risikofaktoren erneut geprüft werden.
Apomorphin geht mit lokalen subkutanen Nebenwirkungen einher. Diese lassen sich in manchen Fällen durch Wechseln der Injektionsstellen oder möglicherweise auch durch den Einsatz von Ultraschall (sofern vorhanden) reduzieren, um Bereiche mit Knötchen und Verhärtungen zu vermeiden.
Bei mit Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet. Wie bei Levodopa sind bei gleichzeitiger Anwendung von Apomorphin regelmäßige Blutkontrollen angezeigt.
Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Apomorphin mit anderen Arzneimitteln, insbesondere solchen mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5).
Bei vielen Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson bestehen gleichzeitig neuropsychiatrische Probleme. Es gibt Hinweise darauf, dass neuropsychiatrische Störungen bei manchen Patienten durch Apomorphin verstärkt werden können. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin bei diesen Patienten eingesetzt wird.
Apomorphin wurde mit Somnolenz und plötzlichen Schlafattacken, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson, in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sind darüber zu informieren und anzuweisen, während der Behandlung mit Apomorphin bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen es bereits zu Somnolenz und/oder einer Schlafattacke gekommen ist, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Reduzierung der Dosierung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.
Impulskontrollstörungen
Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Pflegepersonal müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltensauffälligkeiten von Impulskontrollstörungen bei Patienten entstehen können, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Apomorphin behandelt wurden, wie Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufzwang oder Ausgaben, Esssucht oder zwanghaftes Essen. Eine Dosisreduzierung oder ein Ausschleichen sollten erwogen werden, wenn diese Symptome auftreten.
Dacepton 10 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone enthält Natriummetabisulfit, das in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen auslösen kann.
Dacepton enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 10 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die für die Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat in Frage kommenden Patienten erhalten so gut wie immer gleichzeitig weitere Arzneimittel gegen Morbus Parkinson. Zu Beginn der Therapie mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat ist der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Wirkungsverstärkung zu überwachen.
Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin eingesetzt werden. Eine mögliche Wechselwirkung besteht zwischen Clozapin und Apomorphin, jedoch kann Clozapin auch angewendet werden, um die Symptome neuropsychiatrischer Komplikationen zu mindern.
Mögliche Wirkungen von Apomorphin auf die Plasmakonzentration anderer Arzneimittel wurden nicht untersucht. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten, wenn Apomorphin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, insbesondere mit solchen, die eine geringe therapeutische Breite haben.
Antihypertensiva und vasoaktive Arzneimittel
Selbst bei Vorbehandlung mit Domperidon kann Apomorphin blutdrucksenkende Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit anderen Arzneistoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, zu vermeiden.
Auf Grundlage von Berichten über starke Hypotonie und Bewusstseinsverlust nach Gabe von Apomorphin zusammen mit Ondansetron ist die gleichzeitige Gabe von Apomorphin und Ondansetron kontraindiziert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur Anwendung von Apomorphin bei Schwangeren liegen keine Erfahrungen vor.
Tierexperimentelle Reproduktionsstudien weisen zwar auf keine teratogenen Wirkungen hin, doch können bei Ratten maternaltoxische Dosen zu Atemversagen bei den neugeborenen Jungtieren führen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. (Siehe Abschnitt 5.3).
Dacepton darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Apomorphin in die Muttermilch übergeht. Es ist eine Entscheidung zu treffen, ob weiter gestillt/abgestillt oder die Behandlung mit Dacepton fortgesetzt/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen von Dacepton für die Frau zu berücksichtigen sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Apomorphin zu Somnolenz und/oder plötzlichen Schlafattacken kommt, müssen angewiesen werden, von der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder von Tätigkeiten (z. B. dem Bedienen von Maschinen), bei denen ein eingeschränktes Reaktionsvermögen sie oder andere dem Risiko für schwerwiegende Verletzungen oder Tod aussetzen könnte, so lange abzusehen, bis es zu keinen wiederkehrenden Attacken und Somnolenz mehr kommt (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥1/1.000, < 1/100
Selten	≥1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	***Gelegentlich:*** Bei mit Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet. ***Selten:*** Eosinophilie trat während der Behandlung mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat selten aufgetreten.
Erkrankungen des Immunsystems	***Selten:*** Durch das enthaltene Natriummetabisulfit können allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie und Bronchospasmus) auftreten.
Psychiatrische Erkrankungen	***Sehr häufig:*** Halluzinationen ***Häufig:*** Neuropsychiatrische Störungen (einschließlich vorübergehender leichter Verwirrtheitszustände und optischer Halluzinationen) sind während der Therapie mit Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat aufgetreten. ***Nicht bekannt:*** Impulskontrollstörungen: Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, Kaufzwang oder Ausgaben, Esssucht und zwanghaftes Essen können bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Apomorphin behandelt werden, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	***Häufig:*** Vorübergehende Sedierung kann zu Beginn der Therapie bei jeder Dosis von Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat auftreten; diese Erscheinung bildet sich in der Regel in den ersten Wochen zurück. Apomorphin geht mit Somnolenz einher. Über Schwindel/Benommenheit wurde ebenfalls berichtet. ***Gelegentlich:*** Apomorphin kann während „On“-Phasen Dyskinesien auslösen, die bei manchen Patienten schwer sein können und in wenigen Fällen einen Therapieabbruch bedingen können. Apomorphin wurde mit plötzlichen Schlafattacken in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4). ***Nicht bekannt:*** Synkope
Gefäßerkrankungen	***Gelegentlich:*** Eine orthostatische Hypotonie kommt gelegentlich vor und ist in der Regel vorübergehend (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	***Häufig:*** Unter Therapie mit Apomorphin wurde über Gähnen berichtet. ***Gelegentlich:*** Über Atembeschwerden wurde berichtet.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	***Häufig:*** Übelkeit und Erbrechen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Apomorphin, in der Regel infolge des Absetzens von Domperidon (siehe Abschnitt 4.2).
Erkrankungen der Haut und des	***Gelegentlich:***

Unterhautzellgewebes	Über lokale und generalisierte Hautausschläge wurde berichtet.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	***Sehr häufig:*** Bei den meisten Patienten kommt es insbesondere bei kontinuierlicher Anwendung zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Dazu können subkutane Knoten, Verhärtungen, Rötungen, Druckschmerz und Pannikulitiden gehören. Zu verschiedenen anderen lokalen Reaktionen (wie Reizung, Juckreiz, Hämatombildung und Schmerzen) kann es ebenfalls kommen. ***Gelegentlich:*** Über Nekrosen und Ulzerationen an der Injektionsstelle wurde berichtet. ***Nicht bekannt:*** Über periphere Ödeme wurde berichtet.
Untersuchungen	***Gelegentlich:*** Unter Apomorphin wurde über positive Coombs-Tests berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
Österreich,
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Es gibt nur wenig klinische Erfahrungen mit der Überdosierung von Apomorphin bei dieser Art der Anwendung. Symptome einer Überdosierung können empirisch wie nachfolgend vorgeschlagen behandelt werden:
- Übermäßiges Erbrechen kann mit Domperidon behandelt werden.
- Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden.
- Blutdruckabfall: Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Höherstellung des Fußendes des Bettes.
- Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel, Dopamin-Agonisten,
ATC-Code: N04BC07
Wirkmechanismus
Apomorphin ist ein direktes Stimulans der Dopaminrezeptoren. Obwohl es Eigenschaften sowohl von D1- als auch von D2-Agonisten besitzt, hat es keine Transportmechanismen oder Stoffwechselwege mit Levodopa gemein.
Obwohl die Verabreichung von Apomorphin bei gesunden Versuchstieren die Aktivitätsrate von nigrostriataler Zellen unterdrückt und in niedrigen Dosen eine Abnahme der lokomotorischen Aktivität bewirkt (wobei dies auf eine präsynaptische Hemmung der endogenen Dopaminausschüttung zurückgeführt wird), werden seine Wirkungen auf die motorischen Einschränkungen bei Parkinson- Patienten wahrscheinlich über einen Angriff an postsynaptischen Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkung lässt sich auch beim Menschen beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Nach subkutaner Injektion lässt sich der Verbleib von Apomorphin anhand eines Zwei-Kompartiment- Modells mit einer Verteilungshalbwertszeit von 5 (± 1,1) Minuten und einer Eliminationshalbwertszeit von 33 (± 3,9) Minuten beschreiben. Die klinische Reaktion korreliert gut mit der Apomorphin- Konzentration im Liquor. Die Verteilung der aktiven Substanz kann am besten mit einem Zwei- Kompartiment-Modell beschrieben werden.
Apomorphin wird aus dem subkutanen Gewebe rasch und vollständig resorbiert, dies korreliert mit dem schnellen Einsetzen der klinischen Wirkungen (4 - 12 Minuten), und die kurze Dauer der klinischen Wirkung der aktiven Substanz (etwa 1 Stunde) ist auf die schnelle Clearance zurückzuführen.
Der Metabolismus von Apomorphin erfolgt zu mindestens 10% der Gesamtdosis durch Glukuronidierung und Sulfonierung, weitere Abbauwege wurden nicht beschrieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Studien der Toxizität bei wiederholter subkutaner Gabe lassen über die in anderen Abschnitten dieser

Fachinformation bereits gemachten Angaben hinaus keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
In-vitro-Gentoxizitätsuntersuchungen zeigten mutagene und klastogene Wirkungen, die höchstwahrscheinlich auf Oxidationsprodukte von Apomorphin zurückzuführen sind. In den durchgeführten *in vivo*-Untersuchungen war Apomorphin hingegen nicht genotoxisch.
Die Wirkungen von Apomorphin auf die Fortpflanzung wurden in Ratten untersucht. Apomorphin erwies sich in dieser Tierart zwar nicht als teratogen, doch wurde beobachtet, dass maternaltoxische Dosen zu einer Vernachlässigung der Jungen durch Muttertiere sowie zu Atemversagen bei den Neugeborenen führen können.
Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (E 223)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre
Nach Anbruch: Die chemische und physikalische Stabilität wurde über 15 Tage bei 25°C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung und die weitere Handhabung schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.
Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

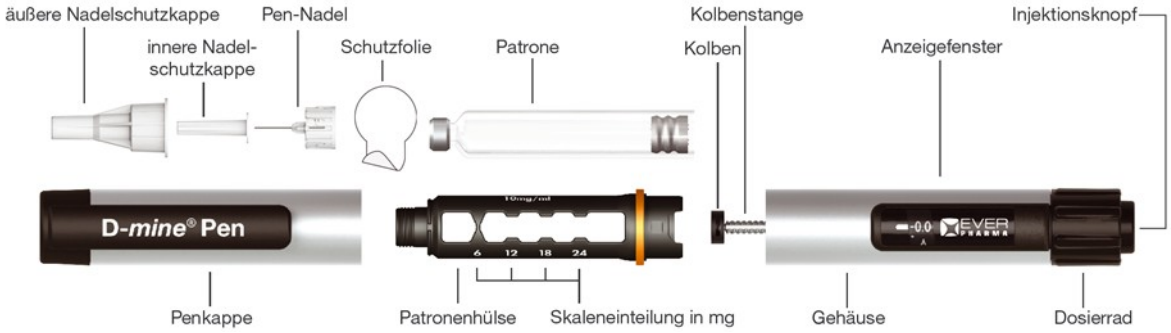
Nicht über 25°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach dem Öffnen und zwischen den Anwendungen unter den gleichen Bedingungen lagern. Zu den Lagerbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone aus Klarglas (Typ I), die an einem Ende mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und am anderen Ende mit einer Schutzkappe aus Aluminium mit Bromobutyl- Gummidichtung verschlossen ist, und eine klare Injektionslösung beinhaltet.
Jede Patrone enthält 3 ml Injektionslösung.
Packungsgrößen: 5, 10, 2 x 5 (Bündelpackung), 6 x 5 (Bündelpackung) und 3 x 10 (Bündelpackung) 3 ml-Patronen in einer geformten Plastikschale in einem Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwenden, wenn sich die Lösung grün verfärbt hat.
Die Lösung ist vor der Verwendung auf sichtbare Veränderungen zu prüfen. Es dürfen nur klare, farblose bis blassgelbe Lösungen ohne Partikel in unbeschädigten Verpackungen verwendet werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Entsorgen Sie jede Patrone mit nicht verwendetem Inhalt spätestens 15 Tage nach deren Anbruch. Dem Patienten soll gezeigt werden, wie die Nadel nach jeder Injektion sicher zu entsorgen ist.
Bitte beachten Sie: Diese Packung enthält NICHT den Pen oder die Pen-Nadeln.
Die Dacepton Patronen sind nur für die Anwendung mit dem zugehörigen D-mine Pen und den in der Gebrauchsanweisung des Pens genannten Einmal-Nadeln bestimmt.
Beschreibung des Pens



– Benutzen Sie für jede Injektion eine neue Nadel, um eine Verunreinigung zu verhindern.
– Die Nadeln und der Pen dürfen nicht von anderen Personen mitbenutzt werden.
– Bevor Sie Dacepton anwenden, sehen Sie sich den Pen und dessen Gebrauchsanweisung an, um sich mit der korrekten Handhabung vertraut zu machen.
– Falls Ihr Pen beschädigt ist oder nicht richtig arbeitet (wegen eines mechanischen Defekts), folgen Sie bitte den Anleitungen in der Gebrauchsanweisung des Pens.

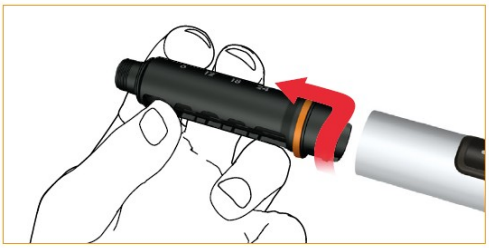
Wo und wie wird Dacepton injiziert?

– Waschen Sie sich zuerst die Hände.
– Bevor Sie den Pen benutzen, brauchen Sie einige Alkoholtupfer und eine Nadel, die sich noch in ihrer Nadelschutzhülle befindet.
– Folgen Sie den Anweisungen in der Gebrauchsanweisung des Pens.

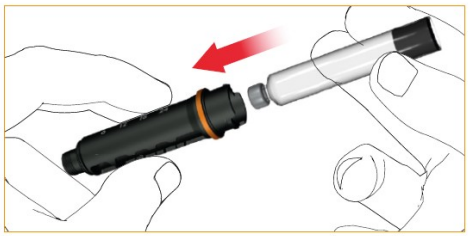
Vorbereitung des Pens/Wechsel der Patrone

Nehmen Sie den Pen aus seiner Hülle und entfernen Sie die Kappe des Pens.

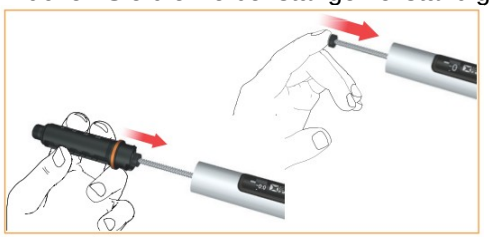
Entfernen Sie die Patronenhülse indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen.



Legen Sie die neue Patrone in die Patronenhülse ein.



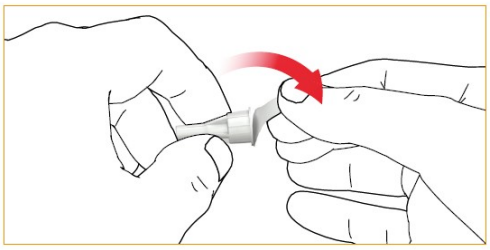
Drücken Sie die Kolbenstange vollständig zurück. Dies erfolgt am besten mittels Ihrer Fingerspitze.



Drücken Sie die Patronenhülse in das Gehäuse und drehen Sie sie zum Verschließen gegen den Uhrzeigersinn.

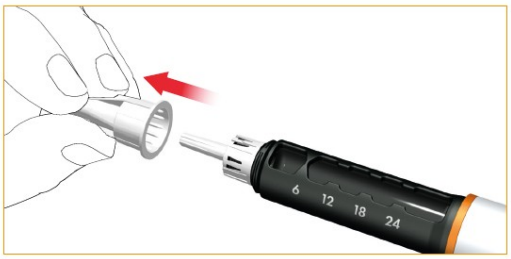
Befestigung der Pen-Nadeln

Befolgen Sie die Gebrauchsanweisungen Ihrer Pen-Nadeln. Ziehen Sie die Schutzfolie ab.



Stecken / drehen Sie die Pen-Nadeln an die Patronenhülse.

Entfernen Sie die äußere Nadelschutzkappe. Bewahren Sie die äußere Nadelschutzkappe auf, um die Pen-Nadel nach Gebrauch sicher zu entfernen und zu entsorgen.



Entfernen und entsorgen Sie die innere Nadelschutzkappe.

Entlüften und Funktionskontrolle

Entfernen Sie vor Gebrauch verbleibende Luft aus der Patrone. Wählen Sie die Testdosis indem Sie das Dosierrad drehen. Überprüfen Sie die ausgewählte Dosis indem Sie senkrecht von oben und nicht schräg auf die Anzeige schauen, sodass das Symbol“♦“ gut sichtbar ist. Dies wird als „Entlüften“ bezeichnet und ist wichtig, um sicherzustellen, dass Sie bei Gebrauch die vollständige Dosis erhalten.

Für die Funktionskontrolle halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben und klopfen Sie leicht an die Patro-

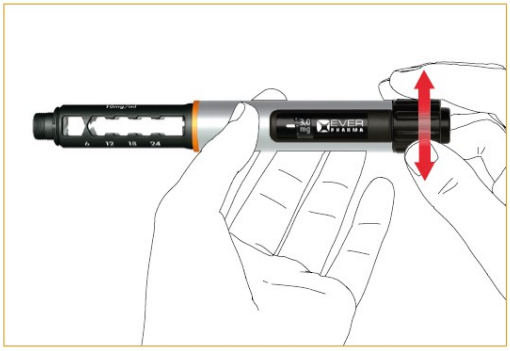
ne, sodass die Luft nach oben steigen kann.

Drücken Sie den Injektionsknopf.

Einige Tropfen der Injektionslösung werden aus der Spitze der Pen-Nadel austreten. Sollten keine Tropfen austreten, wiederholen Sie diesen Schritt.

Einstellung der Dosis

Wählen Sie Ihre erforderliche Dosis aus, indem Sie das Dosierrad im Uhrzeigersinn drehen. Korrigieren Sie die Auswahl der Dosis indem Sie gegen den Uhrzeigersinn drehen.

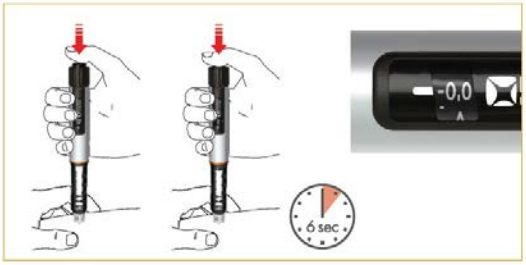


Injektion

- Reinigen Sie mit einem Alkoholtupfer die Hautstelle, in die die Injektion gesetzt werden soll.
- Injizieren Sie Dacepton an einer Injektionsstelle Ihrer Bauchdecke (Abdomen) oder Ihres äußeren Oberschenkels unter die Haut (subkutan)

– Wenden Sie die Injektionstechnik an, die Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen gezeigt hat.

Zur Injektion drücken Sie den Injektionsknopf vollständig ein. Halten Sie den Injektionsknopf während der Verabreichung gedrückt. Warten Sie nach der Verabreichung des Arzneimittels 6 Sekunden lang, bevor Sie die Pen-Nadel langsam herausziehen. Während der 6 Sekunden können Sie den Injektionsknopf entweder gedrückt halten oder loslassen. Überprüfen Sie, dass die Anzeige „0,0“ anzeigt, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis abgegeben wurde.

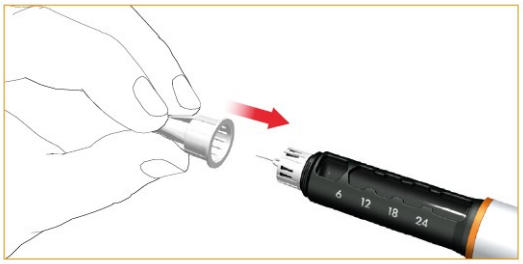


– Wechseln Sie bei jeder Anwendung von Dacepton die Injektionsstelle. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit einer Hautreaktion an der Stelle, an der Sie Dacepton injizieren. Injizieren Sie Dacepton nicht in eine Hautstelle, die wund, gerötet, infiziert oder verletzt ist.
– ***Sie dürfen Dacepton niemals direkt in eine Vene (intravenös) oder einen Muskel (intramuskulär) injizieren.***

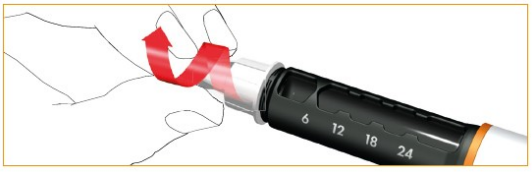
Entfernung der Pen-Nadel nach Injektion

Entfernen und entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

Setzen Sie die äußere Nadelschutzkappe vorsichtig auf die Pen-Nadel.



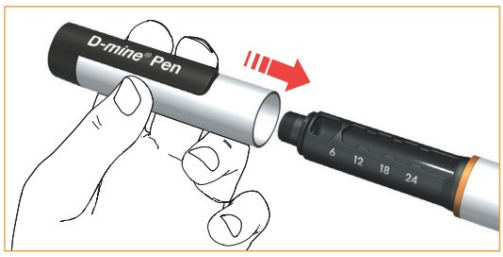
Schrauben Sie die Pen-Nadel durch Drehen der äußeren Umhüllung ab und entsorgen Sie diese vorschriftsgemäß.



Optional:

Setzen Sie die äußere Schutzkappe der Pen-Nadel in die entsprechende linke Vertiefung Ihres Aufbewahrungsetuis. Die Öffnung der Nadelschutzkappe sollte nach oben zeigen. Setzen Sie die Nadel (an Ihrem Pen befestigt) in die Öffnung der Nadelschutzkappe. Um die Pen-Nadel abzudrehen, drücken Sie sie fest auf und drehen Sie entgegen dem Uhrzeigersinn ohne die Schutzkappe festzuhalten.

Setzen Sie nach jedem Gebrauch die Schutzkappe des Pens wieder sorgfältig auf.



– Belassen Sie die Patrone in Ihrem Pen.
– Eine neue Patrone kann für bis zu 15 Tage benutzt werden (mehr Informationen siehe Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“).
– Wenn nicht mehr genug Lösung für eine weitere Injektion übrig ist, entfernen und entsorgen Sie die Patrone.
– Entsorgen Sie die Nadel sicher, so wie in der Gebrauchsanweisung Ihres Pens beschrieben.

7. Inhaber der Zulassung

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Österreich

8. Zulassungsnummer

136927

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig