

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dacepton 10 mg/ml oplossing voor injectie / infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 10 mg apomorfinehydrochloridehemihydraat.

5 ml oplossing bevat 50 mg apomorfinehydrochloridehemihydraat.

Hulpstof met bekend effect:

Natriummetabisulfiet (E223) 1 mg per ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie

De oplossing is transparant en kleurloos of bijna kleurloos tot lichtgeel en nagenoeg vrij van zichtbare deeltjes.

pH van 3,0 – 4,0.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van motorische fluctuaties ('on-off'-verschijnselen) bij patiënten met de ziekte van Parkinson, die niet voldoende gecontroleerd zijn met orale antiparkinsonmiddelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### *Selectie van patiënten die geschikt zijn voor injecties met Dacepton 10 mg/ml oplossing voor injectie / infusie*

Patiënten die zijn geselecteerd voor behandeling met Dacepton 10 mg /ml moeten het begin van hun 'off'-symptomen kunnen herkennen en in staat zijn zichzelf te injecteren of anders een verantwoordelijke verzorger hebben die hen kan injecteren wanneer dat nodig is.

Patiënten die met apomorfine worden behandeld, moeten doorgaans ten minste twee dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling op domperidon worden ingesteld. De dosis domperidon moet naar de laagste effectieve dosis worden getitreerd en zo snel mogelijk worden stopgezet. Alvorens wordt besloten om behandeling met domperidon en apomorfine in te stellen, moeten de risicofactoren voor verlenging van de QT-interval bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden beoordeeld om te verzekeren dat het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.4).

Apomorfine dient te worden geïnitieerd in de gecontroleerde omgeving van een gespecialiseerd ziekenhuis. De patiënt dient onder toezicht te worden gehouden van een arts die ervaren is in het behandelen van de ziekte van Parkinson (bijvoorbeeld een neuroloog). De behandeling van de patiënt met levodopa, met of zonder dopamine-agonisten, dient te worden geoptimaliseerd voordat met behandeling met Dacepton 10 mg /ml wordt begonnen.

#### *Volwassenen*

#### Wijze van toediening

Dacepton 10 mg/ml is voor subcutaan gebruik door middel van intermitterende (periodieke) bolusinjectie. Dacepton 10 mg/ml kan ook worden toegediend als een continue subcutane infusie

door middel van een minipomp en/of injectiespuitaandrijver (zie rubriek 6.6).

**Apomorfine mag niet via de intraveneuze route worden gebruikt.**

Niet gebruiken als de oplossing groen is geworden. De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd. Uitsluitend transparante, kleurloze oplossingen zonder deeltjes erin dienen te worden gebruikt.

***Bepaling van de drempeldosis***

De juiste dosis voor elke patiënt wordt bepaald door middel van oplopende doseringsschema's. Het volgende schema wordt voorgesteld:

1 mg apomorfinehydrochloride (0,1 ml), dat circa 15-20 microgram/kg is, kan subcutaan worden geïnjecteerd tijdens een hypokinetische of 'off'-periode en de patiënt wordt gedurende 30 minuten geobserveerd voor een motorische respons.

Indien er geen respons of een inadequate respons is, wordt een tweede dosis van 2 mg apomorfinehydrochloride (0,2 ml) subcutaan geïnjecteerd en wordt de patiënt gedurende nog eens 30 minuten geobserveerd voor een adequate respons.

De dosering kan worden verhoogd met oplopende injecties met een interval van minimaal 40 minuten tussen opeenvolgende injecties, totdat een bevredigende motorische respons wordt verkregen.

***Vaststellen van de behandeling***

Zodra de juiste dosis is bepaald, kan bij de eerste tekenen van een 'off'-episode een enkele subcutane injectie in de onderbuik of de buitenkant van de dij worden gegeven. Het kan niet worden uitgesloten dat absorptie bij één en dezelfde persoon per injectieplaats kan verschillen. Dienovereenkomstig moet de patiënt gedurende het volgende uur worden geobserveerd om de kwaliteit van zijn/haar respons op de behandeling te beoordelen. Op grond van de respons van de patiënt kunnen veranderingen in de dosering worden aangebracht.

De optimale dosering van apomorfinehydrochloride varieert van persoon tot persoon, maar zodra deze dosering is bepaald, blijft deze voor elke patiënt relatief constant.

***Voorzorgsmaatregelen bij voortdurende behandeling***

De dagelijkse dosis Dacepton 10 mg/ml varieert enorm van patiënt tot patiënt, gewoonlijk binnen het bereik van 3 tot 30 mg, gegeven als 1 tot 10 injecties en soms tot wel 12 afzonderlijke injecties per dag.

Aanbevolen wordt dat de totale dagelijkse dosis apomorfinehydrochloride de 100 mg niet overschrijdt en dat individuele bolusinjecties de 10 mg niet overschrijden.

In klinische onderzoeken was het gewoonlijk mogelijk de dosis levodopa enigszins te verlagen; dit effect varieert aanzienlijk van patiënt tot patiënt en dient zorgvuldig te worden beoordeeld door een ervaren arts.

Zodra de behandeling is vastgesteld, kan de behandeling met domperidon bij sommige patiënten geleidelijk worden verminderd, maar slechts bij enkelen met succes worden gestopt, zonder braken of hypotensie.

***Continue infusie***

Patiënten die tijdens de beginfase van de behandeling met apomorfine een goede 'on'-perioderespons hebben vertoond, maar bij wie de totale controle bij gebruik van intermitterende injecties onbevredigend blijft, of die veel en frequente injecties nodig hebben (meer dan 10 per dag), kunnen als volgt worden ingesteld of overgeschakeld op, continue subcutane infusie door middel van een minipomp en/of een injectiespuitaandrijver:

Continue infusie wordt gestart met een snelheid van 1 mg apomorfinehydrochloride (0,1 ml) per uur en vervolgens verhoogd conform de individuele respons. Verhogingen van de infusiesnelheid dienen de 0,5 mg per uur met tussenpozen van minimaal 4 uur niet te overschrijden. Infusiesnelheden per uur kunnen variëren tussen 1 mg en 4 mg (0,1 ml en 0,4 ml), equivalent aan 0,015 – 0,06 mg/kg/uur. Infusies dienen alleen te lopen wanneer de patiënt wakker is. Tenzij de patiënt 's nachts ernstige problemen ondervindt, worden 24-uurs-infusies afgeraden. Er schijnt zich geen tolerantie voor de therapie voor te doen zolang er 's nachts een periode van ten minste 4 uur zonder behandeling is. In ieder geval dient de infuusplek elke 12 uur gewisseld te worden.

Patiënten moeten hun continue infusie mogelijk aanvullen met intermitterende bolusboosts, indien nodig en volgens de instructies van hun arts.

Tijdens continue infusie kan een dosisverlaging van andere dopamine-agonisten worden overwogen.

#### *Pediatrische patiënten*

Dacepton 10 mg/ml is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (zie rubriek 4.3).

#### *Ouderen*

Ouderen zijn goed vertegenwoordigd in de populatie van patiënten met de ziekte van Parkinson en vormen een groot deel van de patiënten die worden bestudeerd in klinische trials van Dacepton 10 mg/ml. De behandeling van oudere patiënten die worden behandeld met Dacepton 10 mg/ml, verschilde niet van die van jongere patiënten. Extra voorzichtigheid is echter geboden tijdens het opstarten van de behandeling bij oudere patiënten vanwege het risico op posturale hypotensie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Een dosisschema dat overeenkomt met het schema dat wordt aanbevolen voor volwassenen en ouderen, kan worden gevolgd voor patiënten met een nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

Bij patiënten met respiratoire depressie, dementie, psychotische ziekten of leverinsufficiëntie.

Apomorfinehydrochloride mag niet toegediend worden aan patiënten die een 'on'-respons hebben op levodopa die wordt verstoord door ernstige dyskinesie of dystonie.

Dacepton 10 mg/ml dient niet te worden toegediend aan patiënten die een bekende overgevoeligheid hebben voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met ondansetron (zie rubriek 4.5).

Dacepton 10 mg/ml is gecontra-indiceerd voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Apomorfinehydrochloride dient met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een nier-, long- of cardiovasculaire ziekte en aan personen met aanleg voor misselijkheid en braken.

Extra voorzichtigheid wordt aangeraden tijdens het initiëren van de behandeling bij oudere en/of verzwakte patiënten.

Aangezien apomorfine hypotensie kan veroorzaken, zelfs wanneer het wordt gegeven met een voorbehandeling met domperidon, moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij patiënten met reeds bestaande hartziekte of bij patiënten die vasoactieve geneesmiddelen zoals

antihypertensiva gebruiken, en vooral bij patiënten met reeds bestaande posturale hypotensie.

Aangezien apomorfine, vooral in hoge doses, de mogelijkheid kan hebben het QT- interval te verlengen, moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij het behandelen van patiënten die het risico lopen van ‘torsades de pointes’-aritmie.

Bij gebruik in combinatie met domperidon moeten de risicofactoren bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden beoordeeld. Dit moet voorafgaand aan en tijdens de behandeling gebeuren. Belangrijke risicofactoren zijn ernstige onderliggende hartziekten zoals congestief hartfalen, ernstige leverinsufficiëntie of ernstige verstoring van de elektrolytenhuishouding. Ook medicatie die een invloed kan hebben op de elektrolytenbalans, het CYP3A4-metabolisme of het QT-interval moet worden beoordeeld. Het is aanbevolen om monitoring uit te voeren voor een effect op de QTc-interval. Er moet een ECG worden uitgevoerd:

- vóór de behandeling met domperidon,
- tijdens de instelfase van de behandeling,
- nadien, wanneer dit klinisch is aangewezen.

De patiënt moet de instructie krijgen om mogelijke hartsymptomen zoals hartkloppingen, syncope of bijna-syncope te melden. Patiënten moeten ook melding maken van klinische veranderingen die tot hypokaliëmie kunnen leiden, zoals gastro-enteritis of het instellen van behandeling met diuretica.

De risicofactoren moeten bij elk medisch consult worden herbeoordeeld.

Apomorfine wordt in verband gebracht met plaatselijke subcutane effecten. Deze kunnen soms worden verminderd door de rotatie van injectieplaatsen of mogelijk door het gebruik van echografie (indien beschikbaar) om gebieden van nodulatie en induratie te vermijden.

Hemolytische anemie en trombocytopenie zijn gemeld bij patiënten die met apomorfine werden behandeld. Hematologische tests dienen met regelmatige tussenpozen te worden uitgevoerd evenals met levodopa indien gelijktijdig gegeven met apomorfine.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd met het combineren van apomorfine met andere geneesmiddelen, vooral die met een smal therapeutisch bereik (zie rubriek 4.5).

Neuropsychiatrische problemen bestaan gelijktijdig bij veel patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson. Er is bewijs dat voor sommige patiënten neuropsychiatrische stoornissen kunnen worden verergerd door apomorfine. Wanneer apomorfine bij deze patiënten wordt gebruikt, dient extra voorzichtigheid in acht te worden genomen.

Apomorfine is in verband gebracht met slaperigheid, en andere dopamineagonisten kunnen in verband worden gebracht met episoden van plotseling in slaap vallen, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en geadviseerd om voorzichtigheid in acht te nemen bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines tijdens de behandeling met apomorfine. Patiënten die slaperigheid hebben ondervonden, moeten afzien van het besturen van een voertuig of het bedienen van machines. Bovendien kan een verlaging van de dosering of beëindiging van de therapie worden overwogen.

#### *Stoornissen in de impulsbeheersing*

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, waaronder levodopa-denserazide, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Verlaging van de dosis / geleidelijk afbouwen dient overwogen te worden indien dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis die resulteert in excessief gebruik van het product en wordt waargenomen bij sommige patiënten die met apomorfine

behandeld worden. Voordat met de behandeling wordt gestart, dienen patiënten en verzorgers te worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS.

Dacepton 10 mg/ml bevat natriummetabisulfit, wat in zeldzame gevallen ernstige allergische reacties en bronchospasmen kan veroorzaken.

Dacepton 10 mg/ml bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml oplossing, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Patiënten die zijn geselecteerd voor behandeling met apomorfinehydrochloride, nemen bijna zeker gelijktijdig medicijnen voor hun ziekte van Parkinson. In de beginfasen van de behandeling met apomorfinehydrochloride dient de patiënt te worden gemonitord voor ongebruikelijke bijwerkingen of tekenen van potentiëring van effect.

Neuroleptica kunnen een antagonistisch effect hebben bij gebruik met apomorfine. Er is een mogelijke interactie tussen clozapine en apomorfine; clozapine kan echter ook worden gebruikt voor het verminderen van de symptomen van neuropsychiatrische complicaties.

Wanneer neuroleptica moeten worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson die worden behandeld met dopamine-agonisten, kan een geleidelijke vermindering van de dosis apomorfine worden overwogen wanneer toediening plaatsvindt door middel van een minipomp en/of injectiespuitaandrijving (symptomen die wijzen op maligne neurolepticasyndroom zijn in zeldzame gevallen gemeld bij abrupte terugtrekking van dopaminergische therapie).

Er is geen onderzoek gedaan naar de mogelijke effecten van apomorfine op de plasmaconcentraties van andere geneesmiddelen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer apomorfine met andere geneesmiddelen worden gecombineerd, in het bijzonder die met een smal therapeutisch bereik.

##### *Antihypertensiva en geneesmiddelen die op het hart werken*

Zelfs wanneer apomorfine met domperidon wordt toegediend, kan het de antihypertensieve effecten van deze geneesmiddelen versterken (zie rubriek 4.4).

Aangeraden wordt om het toedienen van apomorfine met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen, te vermijden.

Gelijktijdig gebruik van apomorfine met ondansetron kan leiden tot ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Dergelijke effecten kunnen ook optreden bij gebruik van andere 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Er is geen ervaring met het gebruik van apomorfine bij zwangere vrouwen.

##### *Vruchtbaarheid*

Reproductie-onderzoeken bij dieren geven geen teratogene effecten aan, maar aan ratten toegediende doses die toxisch zijn voor de moeder, kunnen ertoe leiden dat pasgeborenen niet kunnen ademen. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zie rubriek 5.3.

Dacepton 10 mg/ml mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

##### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of apomorfine in moedermelk wordt uitgescheiden. Er dient een beslissing over doorgaan/stoppen met borstvoeding of doorgaan/stoppen met de therapie met Dacepton

10 mg/ml te worden genomen, waarbij rekening wordt gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van Dacepton 10 mg/ml voor de vrouw.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dacepton heeft een gering tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die worden behandeld met apomorfine en die slaperigheid ondervinden en/of episodes hebben waarin zij plotseling in slaap vallen, moeten worden geïnformeerd dat zij geen voertuigen mogen besturen en geen activiteiten mogen ondernemen (bijv. het bedienen van machines) waarbij zijzelf of anderen door hun verminderde alertheid risico van ernstig letsel of overlijden kunnen lopen totdat dergelijke recidiverende episodes en slaperigheid zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

#### 4.8 Bijwerkingen

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen genoemd naar afnemende ernst. Voor de beoordeling van bijwerkingen worden de volgende frequenties gebruikt:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Zeer zelden	(< 1/10.000)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	<p><i>Soms</i> Hemolytische anemie en trombocytopenie zijn gemeld bij patiënten die met apomorfine werden behandeld.</p> <p><i>Zelden</i> Eosinofilie is in zeldzame gevallen opgetreden tijdens behandeling met apomorfinehydrochloridehemihydraat.</p>
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	<p><i>Zelden</i> Vanwege de aanwezigheid van natriummetabisulfiet kunnen allergische reacties (waaronder anafylaxie en bronchospasmus) optreden.</p>
<b>Psychische stoornissen</b>	<p><i>Zeer vaak</i> Hallucinaties</p> <p><i>Vaak</i> Neuropsychiatrische stoornissen (waaronder tijdelijke milde verwardheid en visuele hallucinaties) hebben zich voorgedaan tijdens behandeling met apomorfinehydrochloridehemihydraat</p> <p><i>Niet bekend</i> Stoornissen in de impulsbeheersing: pathologisch gokken, verhoogde libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of compulsief koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag, kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten waaronder apomorfine. (zie rubriek 4.4). Agressie, agitatie</p>
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	<p><i>Vaak</i> Voorbijgaande sedatie kan met elke dosis apomorfinehydrochloridehemihydraat aan het begin van de behandeling optreden; dit verdwijnt gewoonlijk gedurende de eerste paar weken. Apomorfine wordt in verband gebracht met slaperigheid.</p>

	<p>Duizeligheid / licht gevoel in het hoofd zijn ook gemeld.</p> <p><b>Soms</b> Apomorfine kan dyskinesie induceren tijdens ‘on’-perioden die in sommige gevallen ernstig kan zijn, en bij enkele patiënten tot het staken van de behandeling kan leiden. Apomorfine is in verband gebracht met plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.4).</p> <p><b>Niet bekend</b> Flauwvallen Hoofdpijn</p>
<b>Bloedvataandoeningen</b>	<p><b>Soms</b> Posturale hypotensie wordt zo nu en dan waargenomen en is gewoonlijk van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.4).</p>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	<p><b>Vaak</b> Geeuwen is gemeld tijdens behandeling met apomorfine</p> <p><b>Soms</b> Ademhalingsproblemen zijn gerapporteerd.</p>
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	<p><b>Vaak</b> Misselijkheid en braken, vooral bij aanvang van de behandeling met apomorfine, gewoonlijk als gevolg van het weglaten van domperidon (zie rubriek 4.2).</p>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	<p><b>Soms</b> Lokale en gegeneraliseerde uitslag is gerapporteerd.</p>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	<p><b>Zeer vaak</b> De meeste patiënten ondervinden reacties op de injectieplaats, vooral bij continu gebruik. Hierbij kan het gaan om subcutane noduli, induratie, erytheem, gevoeligheid en panniculitis. Verschillende andere lokale reacties (zoals irritatie, jeuk, bloeditstorting en pijn) kunnen zich ook voordoen.</p> <p><b>Soms</b> Injectieplaatsnecrose en ulceratie zijn gerapporteerd</p> <p><b>Niet bekend</b> Perifeer oedeem is gerapporteerd.</p>
<b>Onderzoeken</b>	<p><b>Soms</b> Positieve Coombs-tests zijn gemeld voor patiënten die apomorfine kregen.</p>

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

Er is weinig klinische ervaring met overdosering van apomorfine via deze toedieningsweg. Symptomen van overdosering kunnen op de hieronder beschreven wijze empirisch worden behandeld:

Excessieve emesis kan worden behandeld met domperidon.

Respiratoire depressie kan worden behandeld met naloxon.

Hypotensie: er dienen passende maatregelen te worden genomen, bijv. het voeteneind van het bed verhogen.

Bradycardie kan worden behandeld met atropine.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiparkinsonmiddelen, dopaminerge middelen, dopamine-agonisten ATC-code: N04BC07

#### Werkingsmechanisme

Apomorfine is een directe stimulans van dopaminereceptoren en hoewel het eigenschappen van zowel D1- als D2-receptoragonisten bezit, deelt het geen transport- of metabole routes met levodopa.

Hoewel bij intacte proefdieren toediening van apomorfine de snelheid van het vuren van nigro-striatale cellen onderdrukt en het, naar is gebleken, bij lage doses een reductie in locomotorische activiteit produceert (vermoedelijk door presynaptische remming van endogene dopamine-afgifte), wordt de werking ervan op motorische invaliditeit bij de ziekte van Parkinson waarschijnlijk gemedieerd op postsynaptische receptoren. Dit bifasische effect wordt ook bij mensen gezien.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane injectie van apomorfine kan het lot ervan worden beschreven aan de hand van een model dat uit twee compartimenten bestaat, met een distributiehelfwaardetijd van 5 ( $\pm 1,1$ ) minuten en een eliminatiehelfwaardetijd van 33 ( $\pm 3,9$ ) minuten. Klinische respons correleert goed met apomorfinespiegels in het cerebrospinaal vocht; de distributie van de werkzame stof kan het best worden beschreven aan de hand van een model bestaande uit twee compartimenten. Apomorfine wordt snel en volledig geabsorbeerd uit subcutaan weefsel, hetgeen correleert met de snelle aanvang van klinische effecten (4-12 minuten), en dat de korte duur van een klinische werking van de werkzame stof (ongeveer 1 uur) te verklaren is door de snelle klaring ervan. Het metabolisme van apomorfine vindt plaats door middel van glucurodinering en sulfonering op ten minste tien procent van het totaal; andere routes zijn niet beschreven.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken naar subcutane toxiciteit bij herhaalde doses duiden niet op een speciaal risico voor mensen, buiten de informatie die in andere rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken is opgenomen.

In-vitrogenotoxiciteitsonderzoeken hebben mutagene en clastogene effecten aangetoond, naar alle waarschijnlijkheid als gevolg van producten die door oxidatie van apomorfine worden gevormd. Apomorfine was echter niet genotoxisch in de *in-vivo*-onderzoeken die werden uitgevoerd.

Het effect van apomorfine op de reproductie is onderzocht bij ratten. Apomorfine was niet teratogeen bij deze species, maar er is opgemerkt dat doses die toxisch zijn voor de moeder, tot verlies van moederlijke zorg en tot niet-ademhalen bij pasgeborenen kunnen leiden.

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriummetabisulfiet (E223)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)



Samenvatting van de productkenmerken

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

## **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopend: 30 maanden

Na eerste opening onmiddellijk gebruiken. Gooi de ongebruikte inhoud weg. Houdbaarheid na verdunning (indien van toepassing):

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 15-25°C wanneer het product wordt verdund met natriumchloride 0,9%.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en –condities in gebruik voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 15°C tot 25°C, tenzij de opening en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Transparante, kleurloze type I glazen ampullen met 5 ml oplossing voor injectie in verpakkingen van 1, 5 of 10 ampullen.

Bundelverpakkingen: 5 x 1, 10 x 1, 2 x 5, 5 x 5, 10 x 5, 3 x 10 en 10 x 10

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet gebruiken als de oplossing groen is geworden.

De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd. Uitsluitend transparante en kleurloze tot lichtgele oplossingen zonder deeltjes erin, in onbeschadigde containers, dienen te worden gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **Voor continue infusie en gebruik van een minipomp en/of injectiespuitaandrijver**

De keuze van welke minipomp en/of injectiespuitaandrijver wordt gebruikt, evenals de vereiste dosisinstellingen zullen door de arts worden bepaald, conform de specifieke behoeften van de patiënt.

Dacepton 10 mg/ml is compatibel met natriumchlorideoplossing 0,9 % (9 mg/ml).

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EVER Neuro Pharma GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach  
Oostenrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dacepton 10 mg/ml oplossing voor injectie / infusie: RVG 111059

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 augustus 2012  
Datum van laatste verlenging: 23 november 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 1 oktober 2023