

Resumen de las características del producto

1. Nombre del medicamento

Dacepton 10 mg/ml solución para inyección/infusión

2. Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución contiene 10 mg de hidrocloreuro de apomorfina hemihidrato.
5 ml de solución contiene 50 mg de hidrocloreuro de apomorfina hemihidrato.

Excipiente:

Metabisulfito de sodio (E223) 1 mg por ml

Para una lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Solución de inyección/infusión

La solución es transparente y incolora o casi incolora a ligeramente amarilla, prácticamente libre de partículas visibles.

Ph de 3.0-4.0.

4. Detallaciones clínicas

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de fluctuaciones motoras (fenómeno "encendido y apagado") en pacientes con enfermedad de Parkinson que no están suficientemente controlados por medicamentos anti-parkinson orales.

4.2 Posología y método de administración

Selección de pacientes adecuados para inyecciones de Dacepton 10 mg/ml:

Los pacientes seleccionados para tratamiento con Dacepton 10 mg/ml deben poder reconocer el inicio de sus síntomas "desaparecidos" y poder inyectarlos por sí mismos o tener un cuidador responsable que pueda inyectarlos cuando sea necesario.

Los pacientes tratados con apomorfina normalmente necesitan iniciar la domperidona al menos dos días antes del inicio del tratamiento. La dosis de domperidona debe titularse a la dosis efectiva más baja y dejar de usar lo antes posible. Antes de la decisión de iniciar el tratamiento con domperidona y apomorfina, los factores de riesgo para la prolongación del intervalo qt en el paciente individual deben evaluarse cuidadosamente para asegurarse de que los beneficios superen el riesgo (véase el párrafo 4.4).

La apomorfina debe iniciarse en un entorno controlado en una clínica especializada. El paciente debe ser supervisado por un médico experimentado en el tratamiento

Parkinson (por ejemplo, neurólogo). El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas de dopamina, debe optimizarse antes de comenzar el tratamiento con Dacepton 10 mg/ml.

Adultos

Administración de

Dacepton 10 mg/ml se usa para uso subcutáneo mediante inyección intermitente de bolus. Dacepton 10 mg/ml también se puede administrar como infusión subcutánea continua por una minibomba y/o un ejerlingua-conductor (véase el párrafo 6.6).

La apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.

Si la solución se ha vuelto verde, no lo use. La solución debe ser inspeccionada visualmente antes de usarse. Solo se debe usar una solución transparente, incolor y libre de partículas.

Determinación de la dosis umbral

La dosis apropiada para cada paciente se establece mediante un cronograma de dosis incremental. Se sugiere el siguiente calendario:

1 mg de clorhidrato de apomorfina (0,1 ml), es decir, aproximadamente 15-20 microgramas/kg, puede inyectarse por vía subcutánea durante un período de hipocinética o "desactivación" y el paciente se observa durante 30 minutos para encontrar una respuesta motora.

Si no se obtiene una respuesta o una respuesta inadecuada, se inyecta una segunda dosis de 2 mg de clorhidrato de apomorfina (0,2 ml) por vía subcutánea y se observó que el paciente recibiera una respuesta adecuada durante otros 30 minutos.

La dosis puede aumentarse mediante inyecciones incrementales con un intervalo de al menos cuarenta minutos entre las inyecciones seguidas hasta que se obtenga una respuesta motora satisfactoria.

Establecimiento de tratamiento

Una vez que se determine la dosis apropiada, se puede administrar una sola inyección subcutánea en el abdomen inferior o en el muslo exterior cuando se presentan los primeros signos de un episodio "desaparecido". No se puede excluir que la absorción puede diferir con los diferentes sitios de inyección dentro de un individuo. En consecuencia, el paciente debe ser observado durante la próxima hora para evaluar la calidad de su respuesta al tratamiento. Los cambios en la dosis pueden hacerse según la respuesta del paciente.

La dosis óptima de clorhidrato de apomorfina varía entre los individuos, pero una vez establecida, permanece relativamente constante para cada paciente.

Precauciones sobre el tratamiento continuo

La dosis diaria de dacepton/ dopaceptina 10 mg/ml varía mucho entre los pacientes, normalmente entre 3 y 30 mg, se administran como 1 a 10 inyecciones y a veces hasta 12 inyecciones por separado por día.

Se recomienda que la dosis diaria total de clorhidrato de apomorfina no exceda los 100 mg y que las inyecciones individuales de bolus no excedan los 10 mg.

En estudios clínicos, generalmente ha sido posible hacer una reducción de la dosis de levodopa; Este efecto varía considerablemente entre los pacientes y necesita ser cuidadosamente manejado por un médico experimentado.

Una vez que se ha establecido el tratamiento, la terapia con domperidona puede reducirse gradualmente en algunos pacientes, pero solo en unos pocos pacientes, sin vómitos o hipotensión.

Infusión continua

Los pacientes que han mostrado una buena respuesta al período "en" durante la etapa inicial de la terapia con apomorfina, pero cuyo control general sigue siendo insatisfactorio con inyecciones intermitentes, o que requieren inyecciones numerosas y frecuentes (más de 10 por día), pueden iniciarse o transferirse a una infusión subcutánea continua mediante una minibomba y/o un jeringa-conductor de la siguiente manera:

La infusión continua se inicia a una velocidad de 1 mg de clorhidrato de apomorfina (0,1 ml) por hora y luego se aumenta de acuerdo con la respuesta individual. El aumento de la tasa de infusión no debe exceder 0,5 mg por hora a intervalos de no menos de 4 horas. Las tasas de infusión por hora pueden oscilar entre 1 mg y 4 mg (0,1 ml y 0,4 ml), equivalentes a 0,015 a 0,06 mg/kg/hora. La infusión solo debe ser despierta. A menos que el paciente experimente problemas nocturnos graves, no se recomienda una infusión de 24 horas. La tolerancia al tratamiento no parece ocurrir mientras haya un período de noche sin tratamiento de al menos 4 horas. En cualquier caso, el sitio de infusión debe cambiarse cada 12 horas.

El paciente puede necesitar complementar su infusión continua con un aumento intermitente de bolus según sea necesario y según las directrices del médico.

Se puede considerar una reducción de la dosis de otros agonistas de la dopamina durante la infusión continua.

Población pediátrica

Dacepton 10 mg/ml está contraindicada para niños y adolescentes menores de 18 años (véase el párrafo 4.3).

Viejos

Los ancianos están bien representados en la población de pacientes con enfermedad de Parkinson y constituyen una alta proporción de los estudiados en ensayos clínicos de

Dacepton 10 mg/ml. El tratamiento de pacientes ancianos con Dacepton 10 mg/ml no es diferente del de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, se recomienda tener más cuidado en el inicio del tratamiento en pacientes ancianos debido al riesgo de hipotensión postural.

Discapacidad renal

Los pacientes con deficiencia renal pueden seguir un cronograma de dosis similar al recomendado para adultos y ancianos (véase la sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

En pacientes con depresión respiratoria, demencia, enfermedad psicótica o insuficiencia hepática.

No se debe administrar clorhidrato de apomorfina a pacientes que tengan una respuesta "en contra" a la levodopa que está deteriorada por discinesia grave o distonia.

Dacepton 10 mg/ml no debe administrarse a pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida a la apomorfina o a cualquier excipiente del medicamento.

Uso concomitante de ondansetron (ver sección 4.5)

Dacepton 10 mg/ml está contraindicada para niños y adolescentes menores de 18 años.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

Los pacientes con enfermedades renales, pulmonares o cardiovasculares y las personas propensas a náuseas y vómitos deben tomarse con cautela con clorhidrato de apomorfina.

Se recomienda tener más cuidado durante el inicio del tratamiento en pacientes ancianos y/o debilitados.

Como la apomorfina puede producir hipotensión, incluso cuando se le administra con domperidona antes del tratamiento, debe prestarse cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o en pacientes que toman medicamentos vasoactivos como antihipertensivos, y especialmente en pacientes con hipotensión postural preexistente.

Como la apomorfina, especialmente en dosis altas, puede tener el potencial de prolongar la qt, debe ser cuidadosa al tratar pacientes con riesgo de arritmia torsades de puntas.

Cuando se utiliza en combinación con domperidona, los factores de riesgo en el paciente individual deben evaluarse cuidadosamente. Esto debe hacerse antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento. Los factores de riesgo importantes incluyen enfermedades cardíacas subyacentes graves, como insuficiencia cardíaca congestiva, deterioro hepático grave o trastornos electrolíticos significativos. También puede afectar el equilibrio electrolítico, CYP3A4

El metabolismo o el intervalo qt debe evaluarse. Monitoreo de un efecto en qtc

El intervalo es aconsejable. Debe realizarse un ecg:

- Antes del tratamiento con domperidona
- Durante la fase de inicio del tratamiento
- Como indicado clínicamente después

Se debe instruir al paciente que informe posibles síntomas cardíacos, incluidos palpitaciones, síncope o casi síncope. También deben informar cambios clínicos que pueden conducir a hipocalcemia, como gastroenteritis o inicio de terapia diurética. En cada visita médica, los factores de riesgo deben volver a examinarse.

La apomorfina está asociada con efectos subcutáneos locales. Estos a veces pueden reducirse mediante la rotación del sitio de inyección o posiblemente mediante el uso de ultrasonido (si disponible) para evitar áreas de nodularidad e induración.

Se han informado de anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Las pruebas hematológicas deben realizarse a intervalos regulares, como con la levodopa, cuando se les da concomitantemente con apomorfina.

Se recomienda que se cuente al combinar apomorfina con otros medicamentos, especialmente aquellos con un rango terapéutico estrecho (véase el párrafo 4.5).

Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Hay evidencia de que para algunos pacientes, la apomorfina puede exacerbar los trastornos neuropsiquiátricos. Cuando se utiliza apomorfina en estos pacientes, se debe prestar cuidado especial.

La apomorfina ha estado asociada con la somnolencia, y otros agonistas de la dopamina pueden estar asociados con episodios repentinos de sueño, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. El paciente debe ser informado de esto y se le aconsejará que tenga cuidado mientras maneja o maneja la máquina durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que han experimentado somnolencia deben abstenerse de conducir o operar máquinas. Además, se puede considerar una reducción de la dosis o la terminación del tratamiento.

Trastorno de control de impulsos

El paciente debe ser monitoreado regularmente para verificar el desarrollo de trastornos de control de impulsos. Los pacientes y los cuidadores deben ser informados de que los síntomas de comportamiento de trastornos de control de impulsos, incluidos los juegos patológicos, el aumento de la libido, la hipersexualidad, el gasto o la compra compulsivos, la comida excesiva y la comida compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluida la apomorfina. Si se presentan tales síntomas, se debe considerar la reducción de la dosis/la interrupción de la dosis en el cónico.

El síndrome de disregulación de la dopamina (DDS) es un trastorno adictivo que resulta en un uso excesivo de este producto que se ve en algunos pacientes tratados con apomorfina. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes y los cuidadores deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de desarrollar DD.

Dacepton 10 mg/ml contiene metabisulfito de sodio que rara vez puede causar reacciones alérgicas graves y broncospasmo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 10 ml, es decir, esencialmente "libre de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con clorhidrato de apomorfina casi seguramente toman medicamentos concomitantes para su enfermedad de Parkinson. En las etapas iniciales del tratamiento con clorhidrato de apomorfina, el paciente debe ser monitoreado para verificar efectos secundarios inusuales o signos de potenciación del efecto.

Los medicamentos neurolépticos pueden tener un efecto antagonista si se usan con apomorfina. Existe una potencial interacción entre la clozapina y la apomorfina, pero la clozapina también se puede usar para reducir los síntomas de las complicaciones neuropsiquiátricas.

Si se debe usar un medicamento neuroléptico en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina, se puede considerar una reducción gradual de la dosis de apomorfina cuando se administran por una minibomba o un jeringa (se han informado raramente síntomas que sugieren un síndrome maligno neuroléptico con una suspensión repentina de la terapia dopaminérgica).

Los posibles efectos de la apomorfina sobre las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos no se han estudiado. Por lo tanto, se recomienda que se cuente al combinar apomorfina con otros medicamentos, especialmente aquellos con un rango terapéutico estrecho.

Medicamentos antihipertensivos y cardíacos activos

Incluso cuando se administran conjuntamente con domperidona, la apomorfina puede potenciar los efectos antihipertensivos de estos medicamentos (véase la sección 4.4)

Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo qt.

El uso concomitante de apomorfina con ondansetrón puede provocar hipotensión grave y pérdida de conciencia y, por lo tanto, está contraindicado (véase el párrafo 4.3). Tales efectos también pueden ocurrir con otros antagonistas 5-HT₃.

4.6 Fecundidad, embarazo y lactancia

El embarazo

No hay experiencia de uso de apomorfina en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción animal no indican ningún efecto teratogénico, pero la dosis que se administran a ratas que son tóxicas para la madre puede llevar a la incapacidad de respirar en el recién nacido. El riesgo potencial para los humanos no se desconoce. Véase la sección 5.3.

Dacepton 10 mg/ml no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario

Lactancia materna

No se sabe si la apomorfina se excreta en la leche materna. Debería tomarse una decisión sobre si seguir o suspender la lactancia materna o continuar o suspender la terapia con Dacepton 10 mg/ml teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño o y los beneficios de Dacepton 10 mg/ml para la mujer.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

El clorhidrato de apomorfina tiene un impacto menor o moderado en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Los pacientes que están tratando con apomorfina y que presentan somnolencia y/o sueño repentino deben ser informados de que no conduzcan o participen en actividades (como operar máquinas) cuando la alerta deteriorada pueda ponerse en práctica o

Otros pueden sufrir lesiones graves o muerte hasta que se resuelvan estos episodios recurrentes y somnolencia (véase también la sección 4.4).

4.8 Efectos indeseables

Muy común: ($\geq 1/10$)
Común: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Incomún: ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raro: ($< 1/10.000$)
No se sabe: (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos sanguíneos y linfáticos	<p><i>Incomún:</i> Se han informado de anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina.</p> <p><i>Raramente:</i> La eosinofilia rara vez ocurre durante el tratamiento con clorhidrato de apomorfina.</p>
Trastornos del sistema inmunitario	<p><i>Raramente:</i> Debido a la presencia de metabisulfito de sodio, pueden ocurrir reacciones alérgicas (incluida la alergia y el broncospasmo).</p>
Trastornos psiquiátricos	<p><i>Muy común:</i> Alucinaciones</p> <p><i>Común:</i> Durante el tratamiento con clorhidrato de apomorfina, se han producido trastornos neuropsiquiátricos (incluida confusión leve transitoria y alucinaciones visuales).</p> <p><i>No se sabe:</i> Trastorno de control de impulsos Los pacientes que reciben un agonista de la dopamina incluida la apomorfina pueden producir juegos de azar patológicos, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsivos, comida excesiva y comida compulsiva (véase la sección 4.4). Agresión, agitación.</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><i>Común:</i> Puede ocurrir una sedación transitoria con cada dosis de clorhidrato de apomorfina al comienzo del tratamiento; Esto generalmente se resuelve en las primeras semanas. La apomorfina está asociada con la somnolencia. También se han informado mareos/crudo. <i>Incomún:</i> La apomorfina puede inducir discinesias durante el período de "encendido", que puede ser grave en algunos casos y en algunos pacientes puede causar el cese del tratamiento. La apomorfina se ha asociado con episodios repentinos de sueño. Véase también la sección 4.4.</p> <p><i>Desconocido:</i> Síncope</p>

	Dolor de cabeza
Trastorno vascular	Incomún: La hipotensión postural no se ve frecuentemente y generalmente es transitoria (ver sección 4.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Común: Se ha informado que el bostezamiento no es común durante la terapia con apomorfina: Se han informado dificultades respiratorias.
Trastornos gastrointestinales	Común: Náuseas y vómitos, especialmente cuando se inicia el tratamiento con apomorfina, generalmente como resultado de la omisión de domperidona (véase el párrafo 4.2).
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Incomún: Se han informado erupciones locales y generalizadas.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común: La mayoría de los pacientes experimentan reacciones en el sitio de la inyección, especialmente en el uso continuo. Estos pueden incluir nódulos subcutáneos, induración, eritema, sensibilidad y paniculitis. También pueden ocurrir varias otras reacciones locales (como irritación, picazón, moretones y dolor). Incomún: Se ha informado de necrosis y ulceración en el sitio de la inyección que no se sabe: Se ha informado de edema periférico.
Investigación	Incomún: Se han informado de pruebas positivas de Coombs para pacientes que reciben apomorfina.

Información de reacciones adversas sospechosas

Es importante informar sobre reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del equilibrio beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de presentación de informes enumerado en el apéndice v.

4.9 sobredosis

Hay poca experiencia clínica en la sobredosis de apomorfina por esta ruta de administración. Los síntomas de la sobredosis pueden tratarse empíricamente como se sugiere a continuación: el emesis excesivo puede tratarse con domperidona.

La depresión respiratoria puede ser tratada con naloxona.

Hipotensión: se deben tomar medidas apropiadas, por ejemplo, levantar el pie de la cama. La bradicardia puede ser tratada con atropina.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos anti-parkinson, dopaminérgicos, agonistas de la dopamina
Código ATC: N04B C07

Mecanismo de acción

La apomorfina es un estimulante directo de los receptores de dopamina y, aunque posee las propiedades agonistas de los receptores d1 y d2, no comparte vías de transporte o metabólico con la levodopa.

Aunque en animales experimentales intactos, la administración de apomorfina suprime la tasa de descarga de células nigro-estriatales y se ha encontrado que en dosis bajas produce una reducción en la actividad locomotora (se cree que representa la inhibición pre-sináptica de la liberación endógena de dopamina). Es probable que sus efectos sobre la discapacidad motora parkinsonica se medien en los sitios receptores postsinápticos. Este efecto bifásico también se ve en los humanos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la inyección subcutánea de apomorfina, su destino se puede describir mediante un modelo de dos compartimentos con una semivida de distribución de $5 (\pm 1,1)$ minutos y una semivida de eliminación de $33 (\pm 3,9)$ minutos. La respuesta clínica se correlaciona bien con los niveles de apomorfina en el líquido cefalorraquídeo; La distribución de la sustancia activa se describe mejor mediante un modelo de dos compartimentos. La apomorfina se absorbe rápida y completamente del tejido subcutáneo, correlacionándose con el rápido inicio de los efectos clínicos (4-12 minutos), y la breve duración de la acción clínica de la sustancia activa (aproximadamente 1 hora) se explica por su rápida eliminación. El metabolismo de la apomorfina es por glucuronidación y sulfonación hasta al menos el 10% del total; No se han descrito otras vías.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de toxicidad subcutánea de dosis repetidas no revelan peligros especiales para los humanos, más allá de la información incluida en otras secciones del SMPC.

Los estudios de genotoxicidad in vitro demostraron efectos mutagénicos y clastogénicos, lo más probable es que se deban a productos formados por la oxidación de apomorfina. Sin embargo, la apomorfina no es genotóxica en los estudios in vivo realizados.

Se investigó el efecto de la apomorfina en la reproducción en ratas. La apomorfina no era teratogénica en esta especie, pero se observó que las dosis que son tóxicas para la madre pueden causar la pérdida de la atención materna y la incapacidad de respirar en el recién nacido.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

6. Detallaciones farmacéuticas

6.1 Lista de excipientes

Metabisulfito de sodio (E223)
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida de validez

No abierto: 30 meses

Una vez abierto, use inmediatamente. Descarte cualquier contenido no utilizado

Vida de validez después de la dilución (si procede):

Cuando el producto se diluye con cloruro de sodio 0.9%, la estabilidad química y física en uso se demuestra durante hasta 24 horas a 15°C-25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no más de 24 horas a 15 ° C a 25 ° C, a menos que se apertan y diluyan en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Mantenga la ampolla en la caja exterior para proteger de la luz.

No refrigere ni congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Una ampolla de vidrio de tipo I transparente y incolor que contiene 5 ml de solución inyectable, en paquetes de 1, 5 o 10 ampolas.

Paquetes de paquetes: 5 x 1, 10 x 1, 2 x 5, 5 x 5, 10 x 5, 3 x 10 y 10 x 10

No todos los tamaños de la paqueta pueden comercializarse

6.6 Precauciones especiales para la eliminación

Si la solución se ha vuelto verde, no lo use.

La solución debe ser inspeccionada visualmente antes de usarse. Solo se debe usar una solución transparente y incolor a ligeramente amarilla sin partículas en un contenedor no dañado.

Solo para uso único. Cualquier producto no utilizado debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

Infusión continua y uso de una minibomba o un jeringa-conductor

La elección de la bomba miniera o el conductor de la jeringa y la configuración de la dosis requerida serán determinadas por el médico de acuerdo con las necesidades específicas del paciente.

Dacepton 10 mg/ml es compatible con la solución de cloruro de sodio 0,9% (9 mg/ml).

7. titular de la autorización de comercialización

Everest Neural Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Alexandre
Austria

8. Número(S) de la autorización de comercialización

En /H/0364/001/DC

9. fecha de la primera autorización/renovación de la autorización

30.03.2011

10. fecha de revisión del texto

01.10.2023