

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 5 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato.

20 ml contienen 100 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato.

Excipientes con efectos conocidos:

Metabisulfito de sodio (E223), 1 mg por ml.

Cloruro de sodio, 8 mg por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente e incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles, con un pH de 3,3 a 4,0.

Osmolalidad: 290 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de fluctuaciones motoras (fenómenos “on-off”) en pacientes con enfermedad de Parkinson que no están suficientemente controlados con la medicación antiparkinsoniana oral.

4.2. Posología y forma de administración

Selección de los pacientes adecuados para recibir Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión:

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión deberán ser capaces de reconocer la aparición de sus síntomas “off” y de inyectarse por sí mismos el medicamento o, de lo contrario, disponer de un cuidador responsable que pueda hacerlo cuando sea necesario.

Los pacientes tratados con apomorfina por lo general deben empezar a recibir domperidona durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento. La dosis de domperidona se debe graduar hasta alcanzar la dosis mínima eficaz, y se suspenderá la administración lo más pronto posible. Antes de iniciar el tratamiento con domperidona y apomorfina, se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT en el paciente individual, para asegurar que los beneficios superan el riesgo (ver sección 4.4).

El tratamiento con apomorfina deberá iniciarse en un centro clínico, controlado por un especialista. El paciente deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p. ej. un neurólogo). El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas de dopamina, deberá optimizarse antes de iniciar el tratamiento con Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión.

Adultos

Forma de administración

Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión es un vial prediluido destinado al uso sin diluir por vía subcutánea y para ser administrado como perfusión subcutánea continua con una minibomba y/o una bomba de jeringa (ver la sección 6.6). No está destinado para usarse en inyecciones intermitentes.

La apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.

No usar si la solución se ha vuelto de color verde. La solución se debe inspeccionar visualmente antes de usarla. Solo debe usarse si es una solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta y sin partículas.

Posología

Perfusión continua

Los pacientes que hayan mostrado una buena respuesta en el periodo “on” durante la fase de inicio del tratamiento con apomorfina, pero cuyo control global siga siendo insatisfactorio utilizando inyecciones intermitentes, o que requieran muchas y frecuentes inyecciones (más de 10 al día), podrán comenzar o cambiar a perfusiones subcutáneas continuas mediante minibomba y/o una bomba de jeringa de la siguiente forma:

La elección de la minibomba o la bomba de jeringa que se deba utilizar, así como el ajuste de la dosis requerida, será determinado por el médico de acuerdo con las necesidades particulares del paciente.

Determinación de la dosis umbral

La dosis umbral para la perfusión continua debe determinarse de la manera siguiente: La perfusión continua se inicia a una velocidad de 1 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato (0,2 ml) por hora y, después, se aumenta de acuerdo con la respuesta individual cada día. Los aumentos en la velocidad de la perfusión no deben exceder 0,5 mg a intervalos no inferiores a 4 horas. La velocidad de perfusión por hora puede variar entre 1 mg y 4 mg (0,2 ml y 0,8 ml), lo cual equivale un rango entre 0,014 y 0,06 mg/kg/hora. Las perfusiones solo deben realizarse durante las horas de vigilia. Excepto que el paciente sufra problemas nocturnos graves, no se aconsejan perfusiones durante las 24 horas. No se observó que se produjera tolerancia a la terapia siempre y cuando haya un período sin tratamiento de al menos 4 horas durante la noche. En cualquiera de los casos, el lugar de la perfusión debe cambiarse cada 12 horas.

Es posible que los pacientes deban complementar la perfusión continua con bolos de refuerzo intermitentes, según sean necesarios, y según lo indique el médico.

Puede considerarse una reducción de la dosificación de otros agonistas de la dopamina durante la perfusión continua.

Establecimiento del tratamiento

Se puede cambiar la dosis en función de la respuesta del paciente.

La posología óptima de apomorfina hidrocloreto hemihidrato varía de una persona a otra, pero, una vez establecida, se mantiene relativamente constante en cada paciente.

Precauciones con respecto al tratamiento continuado

La dosis diaria de Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión varía enormemente entre pacientes, oscilando habitualmente entre 3 y 30 mg.

Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina, hidrocloreto hemihidrato no supere los 100 mg.

En los estudios clínicos, normalmente se ha podido reducir la dosis de levodopa; este efecto varía considerablemente entre pacientes y deberá ser controlado cuidadosamente por un médico con experiencia.

Una vez establecido el tratamiento, la terapia con domperidona podrá reducirse gradualmente en algunos pacientes, pero solo podrá eliminarse con éxito en algunos casos, sin que se observen vómitos ni hipotensión.

Población pediátrica

Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (ver sección 4.3).

Personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada son una parte importante de la población de pacientes con enfermedad de Parkinson y representan una elevada proporción de los sujetos estudiados en los ensayos clínicos con apomorfina. El manejo de los pacientes de edad avanzada tratados con apomorfina no difiere del de pacientes más jóvenes. Sin embargo, se recomienda tomar precauciones adicionales durante el inicio de la terapia en los pacientes de edad avanzada debido al riesgo de hipotensión postural.

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal se puede seguir un programa de posología similar al recomendado para las personas adultas y las de edad avanzada (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con depresión respiratoria, demencia, enfermedades psicóticas o insuficiencia hepática.
- No debe administrarse apomorfina, hidrocloreto hemihidrato a pacientes con una respuesta de “on” a la levodopa que se vea desfigurada por una discinesia o distonía graves.
- Uso concomitante con ondansetrón (ver sección 4.5).
- Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- .

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La apomorfina, hidrocloreto hemihidrato debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, pulmonar o cardiovascular y en personas propensas a sufrir náuseas y vómitos.

Se recomienda precaución adicional durante el inicio del tratamiento en personas de edad avanzada y/o pacientes debilitados.

Puesto que la apomorfina puede producir hipotensión, incluso aunque se administre con tratamiento previo con domperidona, se deberán tomar precauciones en los pacientes con cardiopatías previas o en los pacientes que tomen medicamentos vasoactivos, como antihipertensivos y especialmente en los pacientes con hipotensión postural.

Puesto que la apomorfina, especialmente a dosis elevadas, puede provocar la prolongación del intervalo QT, se tendrá precaución al tratar a pacientes con riesgo de sufrir arritmia por “torsades de pointes”.

Cuando se utiliza en combinación con domperidona, se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo en cada paciente.. Esto se debe llevar a cabo antes de iniciar el tratamiento, y durante su transcurso. Los factores de riesgo importantes incluyen cardiopatías subyacentes graves, como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática grave o alteraciones electrolíticas significativas. También se deben evaluar los medicamentos que afectan el equilibrio electrolítico, el metabolismo de la CYP3A4 o el intervalo QT. Es aconsejable la vigilancia para detectar cualquier efecto sobre el intervalo QTc. Se debe hacer un ECG:

- antes del tratamiento con domperidona
- durante la fase de inicio del tratamiento
- según indicaciones clínicas durante el tratamiento

Se debe indicar al paciente que comunique los posibles síntomas cardíacos, entre ellos palpitaciones, síncope o estado presincope. También deben notificar los cambios clínicos que podrían provocar hipocaliemia, como gastroenteritis o el inicio de un tratamiento con diuréticos.

En cada visita médica se deben reevaluar los factores de riesgo.

La apomorfina se asocia con efectos subcutáneos locales que a veces pueden reducirse si se rotan los lugares de inyección o posiblemente si se utilizan ultrasonidos (de estar disponibles) para evitar las zonas de nodularidad e induración.

Se ha notificado anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Se deberán hacer controles hematológicos periódicos igual que con la levodopa, cuando se administra concomitantemente apomorfina.

Se recomienda precaución al combinar apomorfina con otros medicamentos, especialmente aquellos con un estrecho rango terapéutico (ver la sección 4.5).

Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Hay pruebas de que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos se pueden exacerbar con la apomorfina. Se debe tener especial precaución al utilizar apomorfina en estos pacientes.

La apomorfina se ha asociado con somnolencia y con episodios de comienzo repentino del sueño, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Debe informarse de esto a los pacientes y recomendarles que tengan precaución si conducen o utilizan máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de comienzo repentino del sueño, deben evitar conducir o manejar máquinas. Además, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Trastornos de control de los impulsos

Los pacientes deben ser controlados con regularidad para detectar el desarrollo de trastornos de control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados de que pueden presentarse síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluida la apomorfina, como son el juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos compulsivos, los atracones de comida y el comer de manera compulsiva. Deberá considerarse reducir o interrumpir gradualmente la dosis si se desarrollan estos síntomas.

El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que consiste en el consumo excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con apomorfina. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.

Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión contiene metabisulfito de sodio, que en raras ocasiones, puede producir broncoespasmo y reacciones alérgicas graves.

Dacepton 5 mg/ml contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada ml, lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es probable que los pacientes seleccionados para el tratamiento con apomorfina estén tomando medicación concomitante para la enfermedad de Parkinson. En las etapas iniciales del tratamiento con apomorfina, se vigilará al paciente en busca de efectos secundarios no habituales o signos de potenciación del efecto.

Los medicamentos neurolépticos pueden tener un efecto antagonista si se usan con apomorfina. Existe la posibilidad de interacción entre la clozapina y la apomorfina; sin embargo, la clozapina también puede usarse para reducir los síntomas de complicaciones neuropsiquiátricas.

Si se deben usar medicamentos neurolépticos en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina, podrá considerarse una reducción gradual de la dosis de apomorfina cuando se administre utilizando una minibomba y/o una bomba de jeringa (raras veces se ha informado de síntomas que sugieran síndrome neuroléptico maligno con la retirada brusca de la terapia dopaminérgica).

No se han estudiado los posibles efectos de la apomorfina sobre las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos. Por lo tanto, se recomienda precaución al combinar la apomorfina con otros medicamentos, especialmente los que tienen un rango terapéutico estrecho.

Medicamentos antihipertensivos y cardíacos activos:

Incluso aunque se administre con domperidona, la apomorfina puede potenciar los efectos antihipertensivos de estos medicamentos (ver la sección 4.4).

Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT.

El uso concomitante de apomorfina con ondansetrón puede llevar a una hipotensión grave y la pérdida de la consciencia y, por lo tanto, está contraindicado (ver sección 4.3). Dichos efectos también ocurren con otros antagonistas 5-HT₃.

Población pediátrica

-

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia del uso de apomorfina en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción con animales no muestran efectos teratogénicos, pero dosis administradas a ratas que son tóxicas para la madre, pueden provocar insuficiencia respiratoria en el recién nacido. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Ver la sección 5.3.

Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión no debe usarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si la apomorfina se excreta en la leche materna. Se debe tomar la decisión de continuar/interrumpir la lactancia materna o continuar o interrumpir el tratamiento con Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Dacepton 5 mg/ml solución para perfusión para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La apomorfina hidrocloreto hemihidrato tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debe informarse a los pacientes en tratamiento con apomorfina y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino que eviten conducir o realizar actividades (p. ej. utilizar máquinas) donde la alteración del estado de alerta pueda ponerles a ellos o a otras personas en riesgo de sufrir lesiones graves o la muerte, hasta que esos episodios repetidos y la somnolencia se hayan resuelto (ver también sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)
Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes: ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Raras: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
Muy raras: ($< 1/10\ 000$)
De frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Poco frecuentes: Se han notificado casos de anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina.</p> <p>Raros: Rara vez se ha producido eosinofilia durante el tratamiento con apomorfina hidrocloreuro hemihidrato.</p>
Trastorno del sistema inmunológico	<p>Raros: Debido a la presencia del metabisulfito sódico, pueden aparecer reacciones alérgicas (que incluyen anafilaxis y broncoespasmo).</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Muy Frecuentes: Alucinaciones.</p> <p>Frecuentes: Se han producido trastornos neuropsiquiátricos (que incluyen confusión transitoria leve y alucinaciones visuales) durante el tratamiento con apomorfina hidrocloreuro hemihidrato.</p> <p>Frecuencia no conocida: Trastornos de control de los impulsos En los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluida la apomorfina, pueden presentarse trastornos de control de los impulsos, que incluyen, el juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos compulsivos, los atracones de comida y el comer de manera compulsiva (ver la sección 4.4). Agresividad, agitación.</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes: Puede aparecer sedación transitoria tras cada dosis de apomorfina hidrocloreuro hemihidrato al comienzo del tratamiento; esto normalmente se resuelve en las primeras semanas. La apomorfina se asocia con somnolencia. También se han notificado vértigo/mareos.</p> <p>Poco frecuentes: La apomorfina puede provocar discinesias durante los períodos “on”, que pueden ser graves en algunos casos y que en algunos pacientes pueden llevar a la interrupción del tratamiento. La apomorfina se ha asociado con episodios de comienzo repentino del sueño. Ver la sección 4.4.</p> <p>Frecuencia no conocida: Síncope. Cefalea.</p>
Trastornos vasculares	<p>Poco frecuentes: Se ha observado hipotensión postural ocasionalmente y normalmente es transitoria (ver la sección 4.4).</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Frecuentes: Se han notificado bostezos durante el tratamiento con apomorfina.</p> <p>Poco frecuentes:</p>

	Se han notificado dificultades respiratorias.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos, especialmente cuando se inicia el tratamiento con apomorfina, normalmente como consecuencia de la omisión de la domperidona (ver la sección 4.2).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Se ha notificado erupción local y generalizada .
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: La mayoría de los pacientes experimentan reacciones en el lugar de la inyección, especialmente con el uso continuado. Pueden incluir nódulos subcutáneos, sensibilidad a la palpación, induración, paniculitis y eritema. También pueden aparecer otras reacciones locales (tales como irritación, prurito, hematomas y dolor). Poco frecuentes: Se han notificado casos de necrosis y ulceración en el lugar de inyección. Frecuencia no conocida: Se ha notificado edema periférico.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: Se han notificado casos de pruebas de Coombs positivas en pacientes que recibían apomorfina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica de sobredosis con apomorfina por esta vía de administración es escasa. Los síntomas de sobredosis podrán tratarse de forma sintomática como se sugiere a continuación:

La emesis excesiva podrá tratarse con domperidona.

La depresión respiratoria podrá tratarse con naxolona.

Hipotensión: se adoptarán las medidas oportunas, por ej., elevación de los pies de la cama.

La bradicardia puede tratarse con atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiparkinsonianos, agonistas de la dopamina, código ATC: N04B C07.

Mecanismo de acción

La apomorfina es un estimulante directo de los receptores de la dopamina y, aunque posee propiedades agonistas de los receptores de D1 y D2, no comparte rutas de transporte o metabólicas con la levodopa. Aunque en animales de experimentación intactos la administración de apomorfina suprime la tasa de liberación de las células nigroestriatales, y a dosis bajas se ha observado que produce una reducción de la actividad locomotora (que se piensa que representa una inhibición presináptica de la liberación endógena de la dopamina), es probable que su acción sobre la incapacidad motora del Parkinson esté mediada por los sitios de los receptores postsinápticos. Este efecto bifásico también se observa en los seres humanos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección subcutánea de apomorfina, su farmacocinética sigue un modelo bicompartimental, 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 del principio activo se describe mejor con un modelo bicompartimental. La apomorfina se absorbe rápida y totalmente desde el tejido subcutáneo, que se relaciona con la aparición rápida de los efectos clínicos (4 a 12 minutos) y tiene una breve duración de la acción clínica del principio activo (alrededor de 1 hora) que se explica por su rápida eliminación. El metabolismo de la apomorfina se realiza por glucuronidación y sulfonación de al menos un 10%; no se han descrito otras vías.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad subcutánea con dosis repetidas no muestran ningún riesgo especial para los seres humanos además de la información incluida en otras secciones de la ficha técnica.

Los estudios de genotoxicidad *in vitro* mostraron efectos mutagénicos y clastogénicos, muy probablemente debido a los productos formados por oxidación de la apomorfina. Sin embargo, la apomorfina no fue genotóxica en los estudios *in vivo* realizados.

Se ha investigado el efecto de la apomorfina sobre la reproducción en ratas. La apomorfina no fue teratogénica en esta especie, pero se observó que dosis que son tóxicas para la madre pueden provocar pérdida de la atención materna e insuficiencia respiratoria en el recién nacido. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este producto farmacéutico no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 30 meses.

Después de abrir y llenar el medicamento en jeringas equipadas con dispositivos de perfusión: se ha demostrado una estabilidad química y física en uso durante 7 días a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, salvo que la apertura y la manipulación posterior se hayan hecho en condiciones que excluyan el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Para un solo uso.

Desechar todo el contenido que no se use.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de almacenamiento después de abrir el medicamento por primera vez, consultar la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente, tipo I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa Flip-off, que contienen 20 ml de solución para perfusión, en cajas de 1, 5 o 30 viales.

Tamaños de envase: 5 x 1, 10 x 1, 30 x 1, 2 x 5 y 6 x 5.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No debe utilizarse si la solución se ha vuelto de color verde.

La solución se inspeccionará visualmente antes del uso. Solo se usarán soluciones transparentes, incoloras o ligeramente amarillentas sin partículas, en envases no dañados.

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Perfusión continua y el uso de una minibomba y/o un accionador de jeringa

La elección de la minibomba o el accionador de jeringa que se usará y los valores de posología necesarios, serán determinados por el médico conforme a las necesidades específicas del paciente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EVER Neuro Pharma GmbH
A-4866 Unterach
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79174

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023.