

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dacepton 5 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém 5 mg de hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada

20 ml contém 100 mg de hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada

Excipientes:

Metabissulfita de sódio (E223) 1 mg por ml

Cloreto de sódio 8 mg por ml

Osmolalidade: 290 mOsm/kg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

Solução límpida, entre incolor a ligeiramente amarela, sem partículas visíveis

pH de 3.3 – 4.0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de flutuações motoras (fenómeno "on-off") em doentes com a doença de Parkinson, que não são suficientemente controlados por um medicamento oral anti-Parkinson.

4.2 Posologia e modo de administração

Seleção de Pacientes adequados para Dacepton:

Os pacientes selecionados para o tratamento com Dacepton devem ser capazes de reconhecer o surgimento dos seus sintomas "off" e serem capazes de se injetarem ou possuírem um auxiliar responsável que os consiga injetar, quando for necessário.

Os doentes tratado com apomorfina necessitarão normalmente de iniciar a toma de domperidona, no mínimo, dois dias antes do início da terapêutica. A dose de domperidona deve ser titulada até à dose eficaz mais baixa e descontinuada o mais cedo possível. Antes da decisão de iniciar a domperidona e o tratamento com apomorfina, os fatores de risco para prolongamento do intervalo QT em cada doente devem ser avaliados cuidadosamente para assegurar que o benefício supera o risco (ver secção 4.4).

A apomorfina deve ser iniciada num ambiente controlado de uma clínica especializada. O paciente deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento da doença de Parkinson (por ex., neurologista). O tratamento dos pacientes com levodopa, com ou sem agonistas de dopamina, deve ser otimizado antes de iniciar o tratamento com Dacepton.

Adultos

Modo de administração

O Dacepton é um frasco pré-diluído destinado a ser usado sem diluição para uso subcutâneo e administração como uma perfusão subcutânea contínua através de mini-bomba e/ou controlador de seringa (consulte a Secção 6.6). Não se destina a ser utilizado para injeção intermitente.

A apomorfina não pode ser usada através da via intravenosa.

Não utilize se a solução apresentar uma cor verde. A solução deve ser visualmente inspecionada antes da respetiva utilização. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas, incolores a ligeiramente amarelas e sem partículas visíveis.

Posologia

Perfusão Contínua

Os pacientes que demonstraram uma boa resposta ao período "on" durante a fase de iniciação da terapêutica com apomorfina, mas cujo controlo geral permanece insatisfatório com o uso de injeções intermitentes, ou que requerem muitas e frequentes injeções (mais de 10 por dia), podem começar ou ser transferidos para a perfusão subcutânea contínua através de mini-bomba e/ou controlador de seringa, da seguinte forma:

A escolha da mini-bomba e/ou controlador de seringa a usar, bem como os ajustes de dosagem necessários, serão determinados pelo médico, de acordo com as necessidades especiais de cada paciente.

Determinação da Dose Limiar

A dose limiar para perfusão contínua deve ser determinada da seguinte forma: A perfusão contínua é iniciada a uma taxa de 1 mg de hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada (0,2 ml) por hora e depois aumentada de acordo com a resposta individual todos os dias. Os aumentos da taxa da perfusão não devem exceder os 0,5 mg a intervalos não inferiores a 4 horas. As taxas da perfusão horárias variam entre 1 mg e 4 mg (0,2 ml e 0,8 ml), equivalente a 0,014 – 0,06 mg/kg/hora. As infusões devem ser efetuadas apenas quando o paciente está acordado. A menos que o paciente esteja com problemas graves noturnos, não são recomendadas as infusões ao longo de 24 horas. A tolerância à terapêutica não parece ocorrer, dado existir um período durante a noite sem tratamento, com uma duração mínima de, pelo menos, 4 horas. Em qualquer dos casos o local de perfusão deve ser mudado a cada 12 horas.

Os doentes podem necessitar de suplementar a perfusão contínua com reforços em bolus intermitentes, conforme necessário e indicado pelo seu médico.

Pode ser considerada uma redução na dosagem de outros agonistas de dopamina durante a perfusão contínua.

Estabelecimento do tratamento

Podem ser efetuadas alterações na dosagem de acordo com a resposta do paciente.

A dosagem ótima do hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada varia de pessoa para pessoa embora, quando é estabelecida, permaneça relativamente constante para cada paciente.

Precauções de tratamento contínuo

A dose diária de Dacepton varia bastante entre os pacientes, normalmente dentro do intervalo de 3-30 mg.

Recomenda-se que a dose diária total do hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada não exceda os 100 mg.

Nos estudos clínicos, normalmente sempre foi possível reduzir um pouco na dose de levodopa; este efeito varia consideravelmente entre os pacientes e necessita de ser cuidadosamente gerido por um médico com especialista.

Quando o tratamento for estabelecido, a terapêutica com domperidona pode ser gradualmente reduzida em alguns pacientes e eliminada com êxito apenas em alguns, sem a ocorrência de vômitos ou hipotensão.

População pediátrica

Dacepton está contraindicado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.3).

Idosos

Os idosos encontram-se bem representados na população de pacientes com a doença de Parkinson e constituem uma percentagem elevada dos indivíduos estudados em ensaios clínicos de apomorfina. A supervisão de pacientes idosos tratados com apomorfina não diferiu da dos pacientes mais jovens. No entanto, recomenda-se precaução extra durante o início da terapêutica nos pacientes idosos, devido ao risco de hipotensão postural.

Compromisso renal

Pode seguir-se uma posologia idêntica à recomendada para adultos, e idosos, para os pacientes com deficiência renal (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na Secção 6.1.

Nos pacientes com depressão respiratória, demência, doenças psicóticas ou insuficiência hepática.

O tratamento com hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada não deve ser administrado em pacientes com uma resposta "on" à levodopa, que é prejudicada por discinesia ou distonia grave.

Uso concomitante com ondansetrom (ver secção 4.5).

O Dacepton é contraindicado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada deve ser administrado com cuidado a doentes com doenças renais, pulmonares ou cardiovasculares e a pessoas propensas a náuseas e vômitos.

Recomenda-se cuidado extra durante a inicialização da terapêutica nas pessoas idosas e/ou pacientes debilitados.

Dado que a apomorfina pode provocar hipotensão, mesmo quando administrada com pré-tratamento com domperidona, devem ser tomadas as devidas precauções nos doentes com doença cardíaca pré-existente ou nos doentes que se encontrem a tomar medicamentos vasoativos como os anti-hipertensivos, sobretudo em doentes com hipotensão postural pré-existente.

Uma vez que a apomorfina, especialmente em doses elevadas, pode causar o prolongamento do intervalo QT, devem ser tomadas as devidas precauções no tratamento de pacientes em risco de sofrer de arritmia "torsades de pointes".

Quando utilizada em associação com a domperidona, os fatores de risco de cada doente devem ser avaliados cuidadosamente. Esta avaliação deve ser feita antes do início e durante o tratamento. Fatores de risco importantes incluem problemas cardíacos graves subjacentes, tais como insuficiência cardíaca congestiva, compromisso hepático grave ou perturbação eletrolítica significativa. Além disso, deve ser avaliada a medicação passível de afetar o equilíbrio eletrolítico, o metabolismo do CYP3A4 ou o intervalo QT. Recomenda-se a monitorização de um efeito sobre o prolongamento do intervalo QTc. Deve ser realizado um ECG:

- antes do tratamento com domperidona
- durante a fase inicial do tratamento
- posteriormente, como clinicamente indicado.

O doente deve ser instruído a notificar possíveis sintomas cardíacos, incluindo palpitações, síncope ou ameaça de síncope. Também deve notificar alterações clínicas que possa levar a hipocalcemia, como gastroenterite, ou o início de uma terapêutica diurética.

Em cada consulta médica, os fatores de risco devem ser reavaliados.

A apomorfina está associada a efeitos subcutâneos locais. Por vezes, estes efeitos podem ser reduzidos pela rotação dos locais de injeção ou possivelmente pela utilização de ultrassons (se estiver disponível) de forma a evitar as áreas de nodularidade e endurecimento.

Foram notificados casos de anemia hemolítica e trombocitopenia em doentes tratados com apomorfina. Devem ser realizados testes hematológicos em intervalos regulares, relativamente à levodopa, quando administrada concomitantemente com apomorfina.

Recomenda-se que tenha cuidado quando combinar a administração de apomorfina com outros medicamentos, especialmente medicamentos com estreita margem terapêutica (consulte a Secção 4.5).

Os problemas neuropsiquiátricos coexistem em muitos doentes que sofrem de doença de Parkinson avançada. Existem indícios de que, em alguns doentes, as perturbações neuropsiquiátricas podem ser exacerbadas pela apomorfina. Deve ser tomada uma precaução especial quando a apomorfina for administrada nestes pacientes.

A apomorfina tem sido associada a sonolência e a episódios de adormecimento súbito, particularmente em doentes com a doença de Parkinson. Os doentes devem ser informados deste facto e aconselhados a terem precaução quando conduzem ou utilizam máquinas durante o tratamento com apomorfina. Doentes que já manifestaram sonolência e/ou algum episódio de súbito adormecimento devem abster-se de conduzir ou operar máquinas. Além disso, deve ser considerada uma redução da dose ou interrupção da terapêutica.

Problemas de controlo impulsivo

Os pacientes devem ser regularmente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de problemas de controlo impulsivo. Os pacientes e auxiliares devem tomar conhecimento de que poderão ocorrer sintomas comportamentais de problemas de controlo impulsivo, incluindo jogo patológico, líbido aumentada, hipersexualidade, gasto ou compra compulsivo, consumo excessivo de alimentos nos pacientes tratados com agonistas de dopamina, incluindo a apomorfina. A redução/interrupção da dose deve ser considerada se estes sintomas se desenvolverem.

A Síndrome de Desregulação Dopaminérgica (DDS) é um distúrbio aditivo, resultando em uso excessivo do produto, visto em alguns pacientes tratados com apomorfina. Antes do início do tratamento, os pacientes e prestadores de cuidados devem ser advertidos do risco potencial de desenvolvimento da DDS.

Dacepton contém metabissulfito de sódio que poderá raramente causar reações de hipersensibilidade broncoespasmo graves.

Dacepton contém 3,4 mg de sódio por ml. A ser levado em consideração pelos pacientes numa dieta de sódio controlada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os pacientes selecionados para tratamento com hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada estão, geralmente, sob medicação concomitante para o tratamento da doença de Parkinson. Nas fases iniciais da terapêutica com hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada, o paciente deve ser monitorizado relativamente a efeitos secundários involuntários ou de sinais de potenciação do efeito.

Os medicamentos neurolépticos poderão ter um efeito antagonista se usados com a apomorfina. Existe uma potencial interação entre a clozapina e a apomorfina, embora a clozapina também possa ser usada para reduzir os sintomas de complicações neuropsiquiátricas.

Se for necessário usar medicamentos neurolépticos em pacientes com a doença de Parkinson tratados com agonistas de dopamina, poderá ser considerada uma redução gradual da dose de apomorfina quando a administração for através de mini-bomba e/ou controlador de seringa (em casos raros, registou-se o surgimento de sintomas sugestivos de síndrome maligno neurolética com a retirada abrupta da terapêutica dopaminérgica).

Os efeitos possíveis da apomorfina nas concentrações plasmáticas de outros medicamentos não foram estudados. Recomenda-se precaução quando combinar apomorfina com outros medicamentos, especialmente aqueles com uma margem terapêutica estreita.

Medicamentos Anti-hipertensivos e Cardíacos

Mesmo quando coadministrada com domperidona, a apomorfina pode potenciar os efeitos anti-hipertensivos destes medicamentos (ver secção 4.4)

Recomenda-se que evite a administração da apomorfina com outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo de QT.

O uso concomitante de apomorfina com ondansetrona pode resultar em hipotensão grave e perda de consciência, sendo por isso contraindicado (ver secção 4.3). Tais efeitos também podem ocorrer com outros antagonistas da 5-HT₃.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe nenhuma experiência de utilização de apomorfina em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução animal não indicam quaisquer efeitos teratogénicos, embora as doses administradas em ratos, tóxicas para a mãe, possam causar dificuldades respiratórias no bebé. O risco potencial para os humanos é desconhecido. Ver Secção 5.3.

Dacepton não deve usado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário

Amamentação

Não é conhecido se a apomorfina é excretada no leite da mãe. A decisão se a amamentação terá de continuar/parar ou se a terapia com Dacepton terá de continuar/parar, tem de ser tomada levando em conta as vantagens da amamentação para o bebé e as vantagens do Dacepton para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada possui uma influência menor ou moderada na capacidade de conduzir e usar máquinas.

Os pacientes que estiverem a ser tratados com apomorfina e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados para se absterem de conduzir ou de executarem atividades (por ex., manusear máquinas), onde a vigilância debilitada poderá colocá-los, ou a outras pessoas, em risco de

ferimentos graves ou morte, até estes episódios e sonolência recorrentes serem resolvidos (Ver também secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Muito frequentes:	($\geq 1/10$)
Frequentes:	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Pouco frequentes:	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raros:	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muito raros:	($< 1/10.000$)
Desconhecidos:	(não é possível estimar a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático	<p>Pouco frequentes: Foram notificados casos de anemia hemolítica e trombocitopenia em doentes tratados com apomorfina.</p> <p>Raros: Registaram-se casos raros de eosinofilia durante o tratamento com hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada.</p>
Doenças do sistema imunitário	<p>Raros: Devido à presença de metabissulfito de sódio, poderão ocorrer reações alérgicas (incluindo anafilaxia e broncoespasmo).</p>
Perturbações do foro psiquiátrico	<p>Muito frequentes: Alucinações.</p> <p>Frequentes: Perturbações neuropsiquiátricas (incluindo confusão transitória moderada e alucinações visuais) ocorreram durante a terapêutica com hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada.</p> <p>Desconhecidos: Distúrbios de controlo impulsivo: Jogo patológico, libido aumentada, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos e consumo excessivo de comida poderão ocorrer nos pacientes tratados com agonistas de dopamina, incluindo a apomorfina (Ver secção 4.4). Agressividade, agitação.</p>
Doenças do sistema nervoso	<p>Frequentes: No início do tratamento, pode ocorrer sedação transitória com cada dose de hidrocloreto de apomorfina hemi-hidratada; geralmente resolve-se ao fim das primeiras semanas. . A apomorfina está associada a sonolência. Também foram comunicadas tonturas/cefaleias ligeira.</p> <p>Pouco frequentes: A apomorfina poderá induzir a discinesia durante períodos de "on", que pode ser grave em alguns casos e, em alguns pacientes, poderá resultar na interrupção do tratamento. A apomorfina foi associada a episódios de súbito</p>

	adormecimento. Ver secção 4.4. Desconhecidos: Síncope. Dor de cabeça
Vasculopatias	Pouco frequentes: A hipotensão postural é observada poucas vezes e normalmente é passageira (Ver secção 4.4)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes: Foram comunicados bocejos durante a terapia com apomorfina Pouco frequentes: Foram comunicadas dificuldades respiratórias.
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Náuseas e vômitos, particularmente quando o tratamento com apomorfina é iniciado, normalmente como resultado da omissão da domperidona (Ver secção 4.2).
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes: Foram comunicadas erupções locais e generalizadas.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes: A maioria dos pacientes tem reações no local da injeção, particularmente com o uso contínuo. Estas reações poderão incluir nódulos subcutâneos, endurecimento, eritema, sensibilidade e paniculite. Também poderão ocorrer várias outras reações locais (tais como, irritação, comichão, lesão e dor). Pouco frequentes: Foram comunicadas necroses e ulceração no local da injeção Desconhecidos: Foi comunicado edema periférico.
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente: Foram comunicados testes de Coombs positivos nos pacientes que recebem apomorfina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existe pouca experiência clínica de sobredosagem com a apomorfina através desta via de administração. Os sintomas de sobredosagem podem ser tratados de forma empírica, conforme sugerido abaixo:

O excesso de vômitos pode ser tratado com domperidona.

A depressão respiratória pode ser tratada com naloxona.

Hipotensão: devem ser tomadas as medidas apropriadas, por ex., levantar os pés da cama.

A bradicardia pode ser tratada com atropina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 – Sistema Nervoso Central. Antiparkinsonianos. Dopaminomiméticos, código ATC: N04B C07

Mecanismo de ação

A apomorfina é um estimulante direto dos recetores de dopamina e, apesar de possuir as propriedades agonistas tanto dos recetores D1 como D2, não partilha as vias de transporte ou metabólicas com a levodopa.

Embora em animais de laboratório intactos a administração da apomorfina suprima a taxa de disparo das células nigroestriatais e, em doses baixas, a apomorfina tenha demonstrado reduzir a atividade locomotora (crê-se que representa a inibição pré-sináptica da libertação da dopamina endógena), é provável que as suas ações sobre a incapacidade motora parkinsoniana sejam mediadas pelos recetores pós-sinápticos. Este efeito bifásico é igualmente observado nos humanos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a injeção subcutânea de apomorfina, o seu destino pode ser descrito por um modelo bicompartimental, com uma semivida de distribuição de 5 ($\pm 1,1$) minutos e uma semivida de eliminação de 33 ($\pm 3,9$) minutos. A resposta clínica correlaciona-se bem com os níveis de apomorfina no líquido cefalo-raquidiano; sendo a distribuição de substância ativa melhor descrita por um modelo de bicompartimental. A apomorfina é rápida e completamente absorvida do tecido subcutâneo, correlacionando-se com os primeiros sintomas rápidos dos efeitos clínicos (4-12 minutos), e a duração breve da ação clínica da substância ativa (cerca de 1 hora) é explicada pela sua rápida depuração. O metabolismo da apomorfina ocorre por glucuronidação e sulfonação em, pelo menos, dez por cento do total; não foram descritas outras vias.

5.3 Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos de toxicidade subcutânea de dose repetida não revelam um perigo especial para os humanos, para além das informações incluídas nas outras secções do RCM.

Os estudos de genotoxicidade in vitro demonstraram efeitos mutagénicos e clastogénicos, a maioria devidos a produtos originados pela oxidação da apomorfina. Porém, nos estudos in vivo realizados, a apomorfina não se revelou genotóxica

O efeito da apomorfina na reprodução foi estudado em ratos. A apomorfina não se revelou teratogénica nesta espécie, mas notou-se que as doses que eram tóxicas para a mãe podem causar perda de cuidados maternos e dificuldades respiratórias no bebé.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Metabissulfito de sódio (E223)
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 30 meses

Após abertura e enchimento do medicamento nas seringas junto dos conjuntos de perfusão: foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização, durante 7 dias, a 25 °C. A partir de uma perspetiva microbiológica, a menos que o método de abertura e manuseamento posterior evite o risco de contaminação microbiana, o produto deverá ser utilizados imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os tempos e condições de armazenamento em utilização serão da responsabilidade do utilizador.

Para utilização única.
Eliminar conteúdos não utilizados

6.4 Precauções especiais de conservação

Mantenha os frascos na embalagem exterior para proteger da luz.

Não refrigere nem congele.

Para obter as condições de armazenamento após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro transparentes, tipo I com rolha de borracha bromobutilo e cápsula de fecho flip-off, com 20 ml de solução para perfusão, em embalagens de 1, 5 ou 30 frascos.

Embalagens: 5 x 1, 10 x 1, 30 x 1, 2 x 5 e 6 x 5

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não utilize se a solução apresentar uma cor verde.

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da respetiva utilização. Só devem ser usadas soluções límpidas, incolores a ligeiramente amarelas sem partículas e em recipientes intactos.

Apenas para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

Perfusão contínua e utilização de uma mini-bomba ou controlador de seringa
A escolha da mini-bomba e/ou controlador de seringa a usar, bem como os ajustes de dosagem necessários, serão determinados pelo médico, de acordo com as necessidades especiais de cada paciente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 5672167 no INFARMED I.P. - Frasco - 1 unidade(s) - 20 ml
Registo n.º 5672175 no INFARMED I.P. - Frasco - 5 unidade(s) - 20 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO