

CZĘŚĆ VI. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem stosowania produktu leczniczego

VI.1 Elementy do umieszczenia w podsumowaniu przeznaczonym dla opinii publicznej

VI.1.1 Tabelaryczne podsumowanie zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa

Podsumowanie zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa	
Ważne zidentyfikowane zagrożenia	Wydłużenie odcinka QT Niedokrwistość hemolityczna Trombocytopenia Eozynofilia Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych (w tym objawy patologicznego hazardu, nasilonego libido, hiperseksualności, kompulsywnego kupowania lub wydawania pieniędzy, obżarstwa i kompulsywnego jedzenia) reakcje w miejscu podania martwica i owrzodzenia Hipotonia ortostatyczna Senność Zaburzenia neuropsychiatryczne (w tym przemijające łagodne splątanie i omamy wzrokowe) Dyskinezy Podanie niewłaściwej dawki z powodu złego działania mini-pompy lub pompy strzykawkowej Stosowanie poza wskazaniami w zespole niespokojnych nóg
Ważne możliwe zagrożenia	Stosowanie poza wskazaniami w zaburzeniach erekcji
Brakujące informacje	Wpływ na stężenie w osoczu różnych produktów leczniczych (szczególnie tych z wąskim indeksem terapeutycznym) Stosowanie u dzieci i młodzieży

VI.1.2 Tabelaryczne zestawienie prowadzonych i planowanych badań klinicznych w ramach Planu Badań po dopuszczeniu produktu do obrotu

Brak prowadzonych lub planowanych badań przez podmiot odpowiedzialny.

VI.1.3 Podsumowanie Planu rozwoju badań skuteczności po dopuszczeniu produktu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny nie proponuje żadnych badań skuteczności po dopuszczeniu produktu do obrotu.

VI.1.4 Tabelaryczne podsumowanie Działań Zmniejszających Ryzyko Użycia Produktu Leczniczego

Zagrożenie bezpieczeństwa	Rutynowe działania zmniejszające ryzyko	Dodatkowe działania zmniejszające ryzyko
Wydłużenie odcinka QT	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Ostrzeżenie w punkcie 4.4:</u> Ponieważ apomorfina, szczególnie w dużych dawkach, może wydłużać odstęp QT, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z ryzykiem niemiaryowości typu <i>torsade de pointes</i>.</p> <p><u>W punkcie 4.5 interakcje:</u> <i>Leki przeciwnadciśnieniowe i wpływające na czynność serca</i> Nawet podczas jednoczesnego stosowania z domperydinem, apomorfina może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe leków z tej grupy. Zaleca się unikanie podawania apomorfiny z innymi lekami, o znanych właściwościach.</p>	Brak
	Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza	
	<ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe działania w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnałów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR • Wzmoczone monitorowanie i 	

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków wydłużenia odcinka QT ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych	
Niedokrwistość hemolityczna	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Ostrzeżenie w punkcie 4.4:</u> U pacjentów leczonych apomorfiną donoszono o przypadkach niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii. Jeśli jednocześnie z apomorfiną podaje się lewodopę, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania hematologiczne.</p> <p><u>W punkcie 4.8:</u> Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbyt często: U pacjentów leczonych apomorfiną opisywano niedokrwistość hemolityczną.</p> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe działania w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnałów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR • Wzmoczone monitorowanie i uzyskiwanie 	Brak

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków niedokrwistości hemolitycznej ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych</p>	
<p>Trombocytopenia</p>	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Ostrzeżenie w punkcie 4.4:</u> U pacjentów leczonych apomorfiną donoszono o przypadkach niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii. Jeśli jednocześnie z apomorfiną podaje się lewodopę, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania hematologiczne.</p> <p><u>W punkcie 4.8:</u> Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbyt często: Trombocytopenia.</p> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe działania w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnałów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR • Wzmoczone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich 	<p>Brak</p>

Zagrozenie bezpieczeństwa	Rutynowe działania zmniejszające ryzyko	Dodatkowe działania zmniejszające ryzyko
	<p>przypadków trombocytopenii ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych</p>	
Eozynofilia	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>W punkcie 4.8:</u> Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Rzadko: Eozynofilia</i></p> <hr/> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe działania w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnałów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR • Wzmoczone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków eozynofilii ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych 	Brak
Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych (w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba zakupów lub wydawania pieniędzy, niepohamowany apetyt, kompulsywne jedzenie)	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Ostrzeżenie w punkcie 4.4:</u> Pacjentów należy regularnie obserwować pod kątem występowania zaburzeń kontroli zachowań impulsywnych. Pacjentów i ich opiekunów należy uświadomić, że osoby przyjmujące agonistów receptorów dopaminowych w</p>	Brak

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>leczeniu choroby Parkinsona, w tym apomorfine, sa narazone na zaburzenia kontroli zachowan impulsywnych, takie jak patologiczne uzaleznienie od hazardu, wzroszone libido, hiperseksualnosc, kompulsywna potrzeba zakupow lub wydawania pieniedzy, niepohamowany apetyt, kompulsywne jedzenie.</p> <p>Nalezy rozwazyc zmniejszenie dawkowania lub stopniowe zakonczenie leczenia, jezeli pojawia sie wymienione objawy.</p> <p><u>W punkcie 4.8:</u> <i>Zaburzenia psychiczne</i> <i>Czestość nieznana:</i> <i>Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych</i> objawy patologicznego hazardu, nasilonego libido, hiperseksualności, kompulsywnego kupowania lub wydawania pieniedzy, obzarstwa i kompulsywnego jedzenia</p> <p>Lek wydawany wyłacznie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe dzialania w ramach Nadzoru nad Bezpieczenstwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnalów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR 	

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<ul style="list-style-type: none"> Wzmozone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków zaburzeń kontroli zachowań impulsywnych ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych 	
Martwica i owrzodzenie w miejscu podania	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Ostrzeżenie w punkcie 4.4:</u> Stosowanie apomorfiny związane jest z miejscowymi działaniami podskórnymi. Można je niekiedy zmniejszyć zmieniając miejsca wstrzyknięcia lub ewentualnie stosując w miejscach występowania ultrasonoterapię (jeśli jest to możliwe), aby uniknąć guzków i stwardnienia. <u>W punkcie 4.8:</u> <i>Niezbyt często:</i> Stwierdzano martwicę i owrzodzenie w miejscu podania.</p> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> Rutynowe działania w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Wykrywanie sygnałów Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR Wzmożone monitorowanie i 	Brak

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków martwicy i owrzodzeń w miejscu podania ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych	
Hipotonia ortostatyczna	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Punkt 4.2</u> <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Pacjenci w podeszłym wieku są dobrze reprezentowani w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona; stanowią znaczny odsetek pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych apomorfiny. Postępowanie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku leczonych apomorfiną nie różni się od pacjentów młodszych. Jednakże zaleca się dodatkowe środki ostrożności podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej.</p> <p><u>Ostrzeżenie w punkcie 4.4:</u> Ponieważ apomorfina może powodować niedociśnienie, nawet w przypadku wcześniejszego podawania domperidonu, należy zachować ostrożność u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przyjmujących produkty lecznicze wazoaktywne, takie jak leki przeciwnadciśnieniowe, szczególnie u pacjentów ze</p>	Brak

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>wspolistniejaca hipotonia ortostatyczna. <u>W punkcie 4.8:</u> <i>Zaburzenia naczyniowe</i> <i>Niezbyt czesto hipotonia ortostatyczna</i> <u>W punkcie 4.9 (dotyczy ogolnie hipotensji):</u> Hipotonia: nalezy zastosowac odpowiednie postepowanie, np. uniesc czesc lozka, na ktorej leza konczyny dolne.</p> <p>Lek wydawany wyklaczenie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe dzialania w ramach Nadzoru nad Bezpieczenstwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnalow • Omawianie nowych przypadkow w Raportach okresowych PSUR • Wzmozone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadkow hipotonii ortostatycznej ze zgloszen spontanicznych i z badan klinicznych 	
Senność	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Ostrzezenie w punkcie 4.4:</u> Stosowanie apomorfiny wiazalo sie z sennościa, a innych agonistow receptorow dopaminowych moze byc zwiazane z epizodami naglego zasniecia, szczegolnie u pacjentow z chorobą Parkinsona. Pacjenci musza</p>	Brak

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>byc o tym poinformowani i nalezy zalecic ostroznośc w trakcie przyjmowania apomorfiny podczas prowadzenia pojazdów lub obslugiwania maszyn. Pacjentom, u których występuje senność, nie wolno prowadzić pojazdów ani obslugiwac maszyn. Ponadto można rozważyc zmniejszenie dawkowania lub zakonczenie leczenia.</p> <p><u>W punkcie 4.7:</u> Pacjenci leczenia apomorfiną, u których występuje senność i (lub) nagłe epizody snu, muszą zostac poinformowani, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności (np. obslugiwanie maszyn), w przypadku których zmniejszona czujność może narazic pacjenta lub inne osoby na ryzyko ciężkiego urazu lub śmierci do chwili ustapienia takich nawracajacych epizodów i senności (patrz także punkt 4.4).</p> <p><u>W punkcie 4.8:</u> <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> Często: Apomorfiną powoduje senność.</p> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe dzialania w ramach Nadzoru nad Bezpieczenstwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnalów • Omawianie nowych 	

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>przypadków w Raportach okresowych PSUR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzmożone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków senności ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych 	
<p>Zaburzenia neuropsychiczne (w tym w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe)</p>	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>Ostrzeżenie w punkcie 4.4:</u> U wielu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona współwystępują dolegliwości neuropsychiczne. Istnieją dowody na to, że u niektórych pacjentów apomorfina może zaostrzyć zaburzenia neuropsychiczne. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli tym pacjentom podaje się apomorfine. <u>W punkcie 4.5</u> Produkty lecznicze z grupy neuroleptyków mogą mieć działanie antagonistyczne, jeśli stosuje się je z apomorfina. Istnieje możliwość interakcji między klozapiną a apomorfina, jednak klozapinę można także stosować w celu złagodzenia objawów powikłań neuropsychicznych. <u>W punkcie 4.8:</u> <i>Zaburzenia psychiczne</i> <i>Często:</i> U pacjentów z parkinsonizmem często występują zaburzenia</p>	<p>Brak</p>

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>neuropsychiczne. U tych pacjentów produkt Dacepton należy stosować ostrożnie. Podczas leczenia apomorfiny chlorowodorkiem półwodnym występowały zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe).</p> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe dzialania w ramach Nadzoru nad Bezpieczenstwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnalów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR • Wzmozone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków zaburzeń neuropsychicznych ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych 	
Dyskinezy	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>W punkcie 4.3:</u> Apomorfiny chlorowodorku półwodnego nie wolno stosować u pacjentów, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią. <u>W punkcie 4.8:</u> <i>Zaburzenia układu nerwowego</i></p>	Brak

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p><i>Niezbyt czesto:</i></p> <p>Apomorfina moze wywolyc dyskinezy w okresach „on”, ktore w niektorych przypadkach moga byc ciezkie, a u niektorych pacjentow moga prowadzic do przerwania leczenia.</p> <p>Lek wydawany wykluczenie z przepisu lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe dzialania w ramach Nadzoru nad Bezpieczenstwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnalow • Omawianie nowych przypadkow w Raportach okresowych PSUR • Wzmozone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadkow dyskinez ze zgloszen spontanicznych i z badan klinicznych 	
<p>Podanie niewlasciwej dawki z powodu zlego dzialania mini-pompy lub pompy strzykawkowej</p>	<p><i>Proponowany tekst w ChPL:</i> <u>W punkcie 4.2 Dawkowanie i sposob podawania:</u> Produkt Dacepton jest w postaci roztworu przygotowanego do podania bez rozciezczania do ciaglej infuzji podskornej za pomoca minipompy i (lub) pompy strzykawkowej (patrz punkt 6.6). Produkt nie jest przeznaczony do podawania w postaci pojedynczych</p>	<p>Brak</p>

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>powtarzanych wstrzykniec.</p> <p>W przypadku pacjentow, u ktorzych odpowiedz w okresie „on” podczas etapu rozpoczynania dawkowania apomorfiny jest dobra, lecz u ktorzych podczas leczenia za pomoca przerywanych iniekcji ogolny stopien opanowania objawow pozostawal niewystarczajacy lub wymagajacych wielu i czestych iniekcji (ponad 10 na dobe) mozna rozpoczac lub przejsc na ciagla infuzje podskorna za pomoca minipompy i (lub) pompy strzykawkowej w nastepujacy sposob:</p> <p>Wybor minipompy i (lub) pompy strzykawkowej oraz warunkow dawkowania określi lekarz zaleznie od indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p><u>W punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:</u></p> <p>Jeśli u pacjentow z chorobą Parkinsona leczonych agonistami receptorow dopaminowych wystapi koniecznosc stosowania lekow neuroleptycznych, mozna rozwazyc stopniowe zmniejszenie dawki apomorfiny, jeśli dawkowanie nastepuje za pomoca minipompy lub pompy strzykawkowej (w przypadku naglego odstawienia lekow dopaminergicznym rzadko</p>	

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	<p>opisywano objawy przypominajace zlosliwy zespol neuroleptyczny). <u>W punkcie 6.6 Specjalne srodki ostroznosci dotyczace usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania:</u> Wybór minipompy i (lub) pompy strzykawkowej oraz warunków dawkowania określi lekarz zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta.</p>	
<p>Stosowanie poza wskazaniami w zespole niespokojnych nog</p>	<p>Ponieważ produkt Dacepton nie jest wskazany do stosowania w zespole niespokojnych nog i stosowanie w tym wskazaniu jest niedopuszczone nie przedstawiono proponowanego tekstu.</p> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <p>Niemniej jednak wszystkie wymienione poniżej aktywności będą prowadzone jeśli tylko podmiot odpowiedzialny poweźmie informację o stosowaniu produktu w zespole niespokojnych nog:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe dzialania w ramach Nadzoru nad Bezpieczenstwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnałów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR • Wzmozone monitorowanie i 	<p>Brak</p>

Zagrozenie bezpieczenstwa	Rutynowe dzialania zmniejszajace ryzyko	Dodatkowe dzialania zmniejszajace ryzyko
	uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków zespołu niespokojnych nóg ze zgłoszeń spontanicznych i z badań klinicznych	
Stosowanie poza wskazaniami w zaburzeniach erekcji	<p>Ponieważ produkt Dacepton nie jest wskazany do stosowania w zaburzeniach erekcji i stosowanie w tym wskazaniu jest niedopuszczone nie przedstawiono proponowanego tekstu.</p> <p>Lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza</p> <p>Niemniej jednak wszystkie wymienione poniżej aktywności będą prowadzone jeśli tylko podmiot odpowiedzialny poweźmie informację o stosowaniu produktu w zespole niespokojnych nóg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe działania w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii • Wykrywanie sygnałów • Omawianie nowych przypadków w Raportach okresowych PSUR • Wzmoczone monitorowanie i uzyskiwanie dodatkowych informacji dla wszystkich przypadków zaburzeń erekcji ze zgłoszeń 	Brak

Zagrożenie bezpieczeństwa	Rutynowe działania zmniejszające ryzyko	Dodatkowe działania zmniejszające ryzyko
	spontanicznych i z badań klinicznych	

VI.2 Elementy do umieszczenia w podsumowaniu przeznaczonym dla opinii publicznej

VI.2.1 Zarys epidemiologii choroby

Choroba Parkinsona jest drugim, najczęstszym zaburzeniem neurodegeneracyjnym i najczęstszym zaburzeniem poruszania się. Charakteryzuje się postępującą utratą kontroli nad mięśniami, co prowadzi do spoczynkowych drżeń kończyn i głowy, sztywności mięśni, oraz zaburzeń równowagi. Gdy objawy nasilają się mogą pojawić się trudności w chodzeniu, mówieniu i wykonaniu prostych czynności.

Progresja choroby Parkinsona i stopień zaburzeń może różnić się u poszczególnych pacjentów. Wiele osób z chorobą Parkinsona długo zachowuje aktywność zawodową, natomiast inni stają się niepełnosprawni dużo szybciej. Przedwczesna śmierć jest zazwyczaj wynikiem powikłań takich, jak urazy powstałe podczas upadku lub zapalenie płuc.

Na świecie około 5 miliona osób jest dotkniętych chorobą Parkinsona. Większość pacjentów u których występuje choroba Parkinsona ma 60 lub więcej lat. Choroba Parkinsona dotyczy około 1% osób w wieku 60 lat i około 4% osób powyżej 80 lat. Ponieważ średnia długość życia zwiększa się, liczba osób z chorobą Parkinsona zwiększy się w przyszłości. Najczęściej choroba Parkinsona rozpoczyna się w wieku dorosłym (pomiędzy 21.-40. rokiem życia), niemniej choroba Parkinsona może wystąpić także w młodszym wieku (początek choroby przed 21 rokiem życia).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści leczniczych

Produkt Dacepton jest przeznaczony do stosowania w okresach "off" choroby Parkinsona.

Zjawisko fluktuacji ruchowych "on-off" występuje u pacjentów z chorobą Parkinsona. Odzwierciedla ono wahania korzystnego wpływu leków stosowanych w chorobie Parkinsona.

Stan nazywany "on" występuje wtedy gdy pacjent odczuwa działanie leków i objawy są dobrze kontrolowane. Stan nazywany "off" występuje wtedy, gdy pacjent odczuwa, że leki nie działają dobrze i objawy powracają. Zjawisko "on-off" może występować bardzo szybko. Zmiana ze stanu "on" na "off" lub "off" na "on" może wystąpić równie szybko. Prędkość tej zmiany może być tak duża, że pacjenci porównują to do włączenia i wyłączenia światła za pomocą włącznika.

Dacepton jest produktem leczniczym wskazanym do leczenia epizodów "off", które mogą pojawiać się pomimo optymalnej terapii. Lek pomaga pacjentowi w stanie "off" kontrolować ruchy i tym samym ułatwia chodzenie, mówienie i poruszanie się.

VI.2.3 Niewiadome odnoszące się do korzyści leczniczych — nie dotyczy

Dane dotyczące wpływu na stężenie w osoczu innych leków (szczególnie tych z wąskim indeksem terapeutycznym) są ograniczone. Dlatego pacjent powinien poinformować lekarza o wszystkich stosowanych lekach.

Ponieważ dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży są ograniczone, produkt Dacepton jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.

VI.2.4 Podsumowanie kwestii budzących obawy o bezpieczeństwo'

Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Wydłużenie odstępu QT	<p>Wydłużenie odstępu QT to znane i ciężkie działanie, które może wystąpić podczas leczenia apomorfina.</p> <p>Odstęp QT, to tradycyjny parametr do oceny czasu depolaryzacji i repolaryzacji komórek, mierzony w milisekundach (ms), widoczny w zapisie badania EKG z powierzchni ciała, liczony od szczytu załamka Q, rozpoczynającego zespół QRS, aż do końca fali T. Zarówno wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę może powodować wydłużenie odstępu QT. Interakcje farmakodynamiczne ze stosowanymi jednocześnie lekami mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT, jeśli pojedyncze leki wydłużające odstęg QT mają działanie addytywne lub nasilające. Wpływ farmakokinetyczny może wystąpić wtedy gdy lek zmniejsza klirens jednocześnie stosowanego leku wydłużającego odstęg QT, co prowadzi do zwiększenia jego stężenia w osoczu i w tkankach.</p> <p>Interakcje farmakokinetyczne często</p>	<p>Zaleca się unikanie podawania apomorfiny z innymi lekami, o znanych właściwościach wydłużających odstęg QT. [a].</p> <p>Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występuje ryzyko zaburzeń rytmu typu torsades de pointes [a].</p>

	<p>dotyczą leków, które są metabolizowane przez określone izoenzymy układu CYP. U pacjentów stosujący jednocześnie dwa lub więcej leków metabolizowanych równocześnie przez izoenzym CYP3A4 lub CYP2D6 może wystąpić wydłużenie odstępu QTc w związku ze zwiększeniem stężenia leków w osoczu. [28].</p>	
--	--	--

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<p>Zaburzenie krwi występujące wówczas gdy krwinki czerwone ulegają zniszczeniu szybciej niż mogą być wyprodukowane przez szpik kostny</p> <p>(Niedokrwistość hemolityczna)</p>	<p>Niedokrwistość hemolityczna to znane i niezbyt częste działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfina.</p> <p>Niedokrwistość hemolityczna to stan w którym czerwone krwinki są niszczone i usuwane z krwioobiegu szybciej niż ich normalny okres życia. Krwinki przenoszą tlen w organizmie. Usuwają także z organizmu dwutlenek węgla (produkt przemian). Krwinki czerwone są wytwarzane w szpiku kostnym - przypominającej gąbkę tkance znajdującej się w kościach. Żyją one w krwioobiegu około 120 dni i następnie obumierają [3].</p> <p>U pacjentów leczonych apomorfina donoszono o przypadkach niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii.</p>	<p>Tak, Jeśli jednocześnie z apomorfina podaje się lewodopę, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania krwi. [a].</p>

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<p>Zmniejszenie liczby płytek krwi (Trombocytopenia)</p>	<p>Trombocytopenia to znane i niezbyt częste działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfina.</p> <p>Trombocytopenia to stan w którym we krwi występuje mniejsza niż zwykle ilość cząstek krwi nazywanych płytkami krwi.</p> <p>Płytki krwi są wytwarzane w szpiku kostnym razem z innymi rodzajami krwinek. Przemieszczają się w naczyniach krwionośnych i łączą się (tworzą skrzep), aby zapobiec krwawieniu jeśli naczynie uległo uszkodzeniu. Płytki krwi nazywane są trombocytami,</p>	<p>Tak, Jeśli jednocześnie z apomorfina podaje się lewodopę, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania krwi [a].</p>

	ponieważ łacińska nazwa skrzepu to trombus [4].	
--	---	--

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Nieprawidłowo duża liczba eozynofili (Eozynofilia)	<p>Eozynofilia to znane i rzadkie działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfina.</p> <p>Eozynofilia to większa niż zwykle liczba eozynofili, jednego z pięciu głównych rodzajów białych krwinek odpowiedzialnych za zwalczanie infekcji.</p> <p>Duża liczba eozynofili może występować we krwi krążącej, ale duże stężenie eozynofili może występować także w tkankach w miejscu infekcji lub zakażenia [5].</p>	Tak, Jeśli jednocześnie z apomorfina podaje się lewodopę, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania krwi [a].

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<p>Pacjent nie może się oprzeć impulsowi, potrzebie lub pokusie pewnego postępowania, które może być szkodliwe dla niego lub jego otoczenia.</p> <p>(Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba zakupów lub wydawania pieniędzy, niepohamowany apetyt, kompulsywne jedzenie)</p>	<p>Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych (w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba zakupów lub wydawania pieniędzy, niepohamowany apetyt, kompulsywne jedzenie) to znane działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfiną. Częstość jego występowania jest nieznana.</p> <p>Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych to częste zaburzenia psychiczne w przypadku których pacjenci zgłaszają istotne ograniczenie funkcjonowania społecznego i zawodowego i mogą powodować także kłopoty prawne i finansowe [6].</p>	<p>Tak, Pacjentów należy regularnie obserwować pod kątem występowania zaburzeń kontroli zachowań impulsywnych. Pacjentów i ich opiekunów należy uświadomić, że osoby przyjmujące agonistów receptorów dopaminowych w leczeniu choroby Parkinsona, w tym apomorfinę, są narażone na zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych, takie jak patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba zakupów lub wydawania pieniędzy, niepohamowany apetyt, kompulsywne jedzenie.</p> <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawkowania lub stopniowe zakończenie leczenia, jeśli pojawią się wymienione objawy.</p> <p>[a].</p>

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<p>Martwica i owrzodzenie w miejscu podania</p>	<p>Martwica i owrzodzenie w miejscu podania to znane i niezbyt częste działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfiną.</p> <p>Martwica to rodzaj uszkodzenia komórki powodujący przedwczesną śmierć komórek w żywej tkance. Może być powodowana przez infekcję, toksyny lub</p>	<p>Tak, dostęp podskórny i podawanie apomorfiny powinno być wykonane wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny posiadający odpowiednie doświadczenie.</p>

	<p>uraz który skutkuje niekontrolowanym trawieniem elementów komórki.</p> <p>Wrzód skórny to przypominająca krater zmiana na skórze spowodowana różnymi czynnikami, począwszy od infekcji do nowotworu lub stanu zapalnego. Wrzody to zmiany, które zazwyczaj nie goją się właściwie lub nawracają. Wiele osób z owrzodzeniami skóry odczuwają ból lub swędzenie w obszarze rany, a także dyskomfort z powodu obrzęku, który zazwyczaj towarzyszy wrzodowi. Owrzodzeniu może towarzyszyć czerwona wysypka, brązowe odbarwienie wokół rany i sucha, łuszcząca się skóra [7].</p>	
--	---	--

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Spadek ciśnienia krwi (Hipotensja zależna od postawy ciała)	<p>Hipotensja zależna od postawy ciała to znane i niezbyt częste działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfina.</p> <p>Hipotonia ortostatyczna — nazywana także hipotensją zależną od postawy ciała — to sytuacja spadku ciśnienia krwi, która występuje gdy pacjent wstaje z pozycji siedzącej lub leżącej. Hipotonia ortostatyczna może powodować u pacjenta zawroty głowy lub chwilowej utraty świadomości lub nawet omdlenie.</p> <p>Hipotonia ortostatyczna jest zazwyczaj łagodna, trwa kilka sekund do kilku minut po wstaniu [8]</p>	<p>Tak, zaleca się dodatkowe środki ostrożności podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów u których wcześniej występowała hipotonia ortostatyczna [a].</p>

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Uczucie zasypiania (Senność)	<p>Senność to znane i częste działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfina.</p> <p>Senność to stan bliski zaśnięcia, któremu towarzyszy silna potrzeba snu lub zaśnięcia występująca w niezwykłych porach dnia.</p>	<p>Pacjenci muszą zostać poinformowani, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas leczenia apomorfina. Nie należy prowadzić pojazdów, ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta występuje senność. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.</p>

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Zaburzenia	Zaburzenia neuropsychiczne to znane i częste działania niepożądane które mogą	Istnieją dowody, że u niektórych pacjentów z

neuropsychiczne	wystąpić podczas leczenia apomorfiną Zaburzenia neuropsychiczne to każda choroba o podłożu psychicznym, która objawia się objawami zmianami emocji lub niezwykle zachowaniem [9].	zaburzeniami neuropsychicznymi apomorfiną może powodować zaostrenie choroby. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia apomorfiną tych pacjentów [a].
-----------------	--	--

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Nieprawidłowe ruchy mimowolne (Dyskineza)	Dyskineza to znane i niezbyt częste działanie niepożądane które może wystąpić podczas leczenia apomorfiną. Dyskinezy to nieprawidłowe, mimowolne ruchy które występują w odpowiedzi na powtarzane leczenie dopamino-zastępcze. Czasami mogą one upośledzać normalną sprawność. Te zaburzenia ruchowe zazwyczaj mają formę płasawicy (grec. <i>chorea</i>). Termin "chorea" pochodzi o greckiego słowa oznaczającego tańczenie, zatem objawy dyskinetyczne przypominają taniec, są stałym ruchem wykręcania i wyginania ramion, nóg, tułowia i czasami nawet mięśni twarzy. Jednakże dyskinezje mogą być także dystoniczne (dłuższe skurcze różnych części ciała) lub miokloniczne (szybkie i przemieszczające się po ciele skurcze izolowanych grup mięśni) lub przybierać postać innych zaburzeń mięśni i mogą stawać się coraz bardziej nasilone wraz z wydłużonym okresem leczenia [10].	Apomorfiny chlorowodoru półwodnego nie wolno stosować u pacjentów, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<p>Podanie niewłaściwej dawki z powodu złego działania mini-pompy lub pompy strzykawkowej</p>	<p>Do błędów zalicza się podanie złej dawki spowodowanej niewłaściwym odmierzeniem objętości lub błędnym obliczeniem lub niewłaściwym ustawieniem urządzenia podającego infuzję (nieprawidłowa szybkość infuzji).</p> <p>Błędne dawkowanie może wystąpić także z powodu stosowania różnych modeli obliczania szybkości infuzji- mm na godzinę lub mm na 24 godziny. Do innych przyczyn należy odłączenie się strzykawki, nieodpowiedni system alarmu urządzenia i brak wewnętrznej pamięci w urządzeniu (problem techniczny, który powoduje, że ustalenie powodu podania niedostatecznej lub nadmiernej dawki jest trudne) [11].</p>	<p>Firma EVER Neuro Pharma jest świadoma możliwości wystąpienia tego problemu dlatego zapewnia ciągłą współpracę pomiędzy Działem Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i Działem Zapewnienia Jakości.</p> <p>Sharmonizowany Standard Europejski, BS EN 60601-2-24 19981 określa wymagania techniczne strzykawek do stosowania ambulatoryjnego, które mają na celu zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń w praktyce klinicznej. Wymusza on, obecność mechanizmu, który pozwala na rozpoczęcie infuzji tylko gdy strzykawka jest odpowiednio dołączona i alarm uruchomił się jeśli strzykawka została usunięta przed zakończeniem infuzji. Wiele starszych ambulatoryjnych pomp infuzyjnych nie jest wyposażone w takie zabezpieczenia. Są już dostępne nowsze ambulatoryjne pompy infuzyjne z zabezpieczeniami i z ustawianiem dawki w mililitrach (ml) na godzinę</p>

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
--------	------------	-------------------------

<p>Stosowanie poza wskazaniami w zespole niespokojnych nóg</p>	<p>Zespół niespokojnych nóg (ang. RLS) to zaburzenie w których występuje silna potrzeba poruszania nogami. Tej silnej potrzebie ruchu często towarzyszy dziwne i nieprzyjemne odczucie w nogach. Poruszanie nogami powoduje ustąpienie potrzeby i nieprzyjemnych odczuć.</p> <p>Osoby u których występuje RLS opisują te nieprzyjemne uczucia jako drżenie, wicie, pociąganie, swędzenie, mrowienie, pieczenie, ból lub porażenie prądem. Czasami te odczucie mogą wystąpić także w ramionach.</p> <p>Potrzeba ruch i nieprzyjemne odczucia występują gdy pacjent odpoczywa i jest nieaktywny. Ponadto, nasilają się wieczorem i w nocy [12].</p>	<p>Firma EVER Neuro Pharma nie może uniknąć stosowania poza wskazaniami w zespole niespokojnych nóg.</p> <p>Dokumenty ChPL i ulotka dla pacjenta produktu Dacepton nie wymieniają zespołu niespokojnych nóg jako wskazania do stosowania.</p>
--	---	---

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
<p>Stosowanie poza wskazaniami w zaburzeniach erekcji</p>	<p>Zaburzenia erekcji nazywane także impotencją opisują brak możliwości osiągnięcia lub utrzymania wzwodu prącia w stopniu wystarczającym do zadowolającego życia seksualnego.</p>

Brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
<p>Wpływ na stężenie w osoczu innych leków (szczególnie tych z wąskim indeksem terapeutycznym)</p>	<p>Apomorfina jest odmianą agonisty dopaminergicznego, pochodną morfiny, która głównie oddziałuje w mózgu na region podwzgórza. Dokładny mechanizm działania apomorfiny jako leku w chorobie Parkinsona jest nieznany, jednakże uważa się, że działa one poprzez stymulację post-synaptyczną receptorów dopaminergicznych D2 w mózgu. W modelach zwierzęcych choroby Parkinsona wykazano, że apomorfina poprawia czynność motoryczną. W szczególności u naczelnych apomorfina zmniejsza</p>

	<p>deficyt motoryczny spowodowany uszkodzeniami w zstępującym dopaminergicznym szlaku nigrostriatalnym neurotoksyną 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrydyną (MPTP) [13].</p> <p>Nie badano możliwego wpływu apomorfiny na stężenie w osoczu innych produktów leczniczych. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania apomorfiny i innych produktów leczniczych, szczególnie tych z wąskim indeksem terapeutycznym.</p>
--	--

Ryzyko	Co wiadomo
Dzieci i młodzież	<p>Apomorfina była badana tylko u dorosłych pacjentów. Dlatego brak szczegółowych informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży. W Charakterystyce Produktu Leczniczego jasno wskazuje, że produkt Dacepton jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p>

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka z uwzględnieniem poszczególnych problemów dotyczących bezpieczeństwa

Wszystkie leki mają zatwierdzoną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która zapewnia lekarzom, farmaceutom i innym fachowym pracownikom służby zdrowia informacje dotyczące sposobu stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących ich zmniejszenia. Skrócona wersja tego dokumentu napisana językiem potocznym jest udostępniona w postaci ulotki dla pacjenta. Środki ostrożności opisane w tych dokumentach są określane jako rutynowe środki zmniejszające ryzyko.

Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta produktu Dacepton można znaleźć na w Raporcie Oceniającym produktu Dacepton.

Dla tego produktu nie istnieją dodatkowe środki zmniejszające ryzyko stosowania.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny nie planuje dodatkowych badań po dopuszczeniu produktu do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem (w porządku chronologicznym).

Wersja	Data	Zagrożenie dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
2.0	31 Sierpnia 2013	Niedokrwistość hemolityczna	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Trombocytopenia	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Eozynofilia	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych (w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba zakupów lub wydawania pieniędzy, niepołamany apetyt, kompulsywne jedzenie)	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Martwica i owrzodzenie w miejscu podania	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Hipotonia związana z postawą ciała	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Senność	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.

2.0	31 Sierpnia 2013	Zaburzenia neuropsychiczne	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Dyskinezja	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Podanie niewłaściwej dawki z powodu złego działania mini-pompy lub pompy strzykawkowej	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Stosowanie poza wskazaniami w zespole niespokojnych nóg	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Stosowanie poza wskazaniami w zaburzeniach erekcji	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Wpływ na stężenie w osoczu innych leków (szczególnie tych z wąskim indeksem terapeutycznym)	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.
2.0	31 Sierpnia 2013	Dzieci i młodzież	Dodanie tego zagrożenia dotyczącego bezpieczeństwa do istotnego zidentyfikowanego ryzyka.