

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

APO-go PFS 5 mg/ml Solución para Perfusión en Jeringa Precargada
Apomorfina hidrocloreuro

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 5 mg de apomorfina hidrocloreuro.

Cada jeringa precargada de 10 ml contiene 50 mg de apomorfina hidrocloreuro.

Excipiente: Cada ml de la solución contiene 0,5 mg de metabisulfito de sodio (E223).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Perfusión subcutánea en jeringa precargada.

La solución es clara, prácticamente incolora, inodora y prácticamente libre de partículas visibles

pH 3,0-4,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Selección de los pacientes apropiados para APO-go:

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con APO-go deberían ser capaces de reconocer el comienzo de sus síntomas “off” y ser capaces de inyectarse ellos mismos el medicamento, o en caso contrario tener un cuidador capaz de hacerlo si el paciente lo requiere.

Es esencial que el paciente esté en tratamiento con domperidona, habitualmente con una dosis de 20 mg tres veces al día, al menos dos días antes de iniciar el tratamiento.

El tratamiento con apomorfina deberá iniciarse en el entorno controlado de un centro clínico especializado. El paciente deberá ser supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p.ej. un neurólogo). El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas dopaminérgicos, deberá ser optimizado antes de comenzar el tratamiento con APO-go.

Adultos

Forma de Administración

APO-go PFS 5 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada es una jeringa precargada que ha sido previamente diluida, diseñada para usar sin necesidad de dilución como una perfusión subcutánea continua mediante una minibomba de perfusión y/o jeringa de impulsión mecánica. No es para uso como inyección intermitente.

La apomorfina no debe utilizarse por vía intravenosa.

No usar si la solución se ha vuelto verde. La solución deberá ser inspeccionada visualmente previamente a su utilización. Sólo se usará una solución clara, incolora y exenta de partículas.

Perfusión Continua

Los pacientes que han demostrado una buena respuesta en período “on” durante el inicio de la terapia con apomorfina pero cuyo control general sigue siendo insatisfactorio al usar inyecciones intermitentes, o que requieren muchas inyecciones frecuentes (más de 10 al día), pueden comenzar o ser cambiados a una perfusión subcutánea continua mediante una minibomba de perfusión y/o jeringa de impulsión mecánica de la siguiente manera:

El médico elegirá el tipo de minibomba y/o jeringa de impulsión mecánica que debe utilizarse y determinará las dosis requeridas de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.

Determinación de la dosis umbral

La dosis umbral para la perfusión continua se determinará de la siguiente manera: la perfusión continua se empieza a una velocidad de 1 mg de apomorfina hidrocloreuro (0,2 ml) por hora y después se aumenta de acuerdo a la respuesta individual cada día. Los incrementos en la velocidad de perfusión no deben exceder 0,5 mg en intervalos no inferiores a 4 horas. La velocidad de infusión por hora puede variar entre 1 mg y 4 mg (0,2 ml y 0,8 ml) equivalente a 0,014 - 0,06 mg/kg/hora. Las perfusiones sólo se realizarán en las horas de vigilia. A menos que el paciente experimente problemas nocturnos graves, no se aconsejan las perfusiones durante 24 horas. No parece que se produzca tolerancia a la terapia mientras que haya un período durante la noche sin tratamiento de al menos 4 horas. En cualquier caso, el sitio de perfusión deberá cambiarse cada 12 horas.

Puede que los pacientes necesiten suplementar la perfusión continua con inyecciones en bolo intermitentes, según sea necesario y como sea indicado por su médico.

Se puede considerar la disminución de la dosis de otros agonistas dopaminérgicos durante la perfusión continua.

Establecimiento del tratamiento.

Se puede alterar la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente.

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

Precauciones a la hora de continuar el tratamiento

La dosis diaria de APO-go varía mucho entre pacientes, normalmente dentro del rango de 3-30 mg.

Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina hidrocloreuro no exceda 100 mg.

En los estudios clínicos, habitualmente se ha podido hacer alguna disminución de la dosis de levodopa; este efecto varía considerablemente entre pacientes y tiene que ser controlado de forma cuidadosa por un médico con experiencia.

Una vez se ha establecido el tratamiento, la administración de domperidona puede reducirse gradualmente en algunos pacientes pero solo en algunos podrá eliminarse del todo de forma satisfactoria, sin vómitos ni hipotensión.

Población pediátrica

APO-go PFS 5 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años (ver Sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

Las personas de edad avanzada representan un porcentaje elevado de entre los pacientes con la enfermedad de Parkinson, así como un alto porcentaje de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos de APO-go. El control de los pacientes de edad avanzada tratados con APO-go no difiere del de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, se recomienda extremar la precaución durante la instauración del tratamiento en los pacientes de edad avanzada debido al riesgo de hipotensión ortostática.

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal se puede seguir una posología similar a la recomendada para adultos y para personas de edad avanzada (ver Sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Pacientes con depresión respiratoria, demencia, enfermedad psicótica o insuficiencia hepática.

El tratamiento con apomorfina hidrocloreuro no se debe administrar en pacientes que tienen una respuesta 'on' a la levodopa que se vea desfigurada por una discinesia o distonía grave.

No se debería administrar APO-go a pacientes que tienen hipersensibilidad a la apomorfina o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

APO-go está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La apomorfina hidrocloreuro deberá ser administrada con precaución a pacientes con enfermedad renal, pulmonar o cardiovascular y en personas con tendencia a las náuseas y vómitos.

Se recomienda extremar las precauciones durante la instauración del tratamiento en pacientes de edad avanzada y/o debilitados.

Como la apomorfina puede producir hipotensión, incluso cuando se administra tras un tratamiento previo con domperidona, se debe tener cuidado en los pacientes con enfermedad cardíaca previa o en pacientes que toman medicamentos vasoactivos tales como antihipertensivos, y especialmente en pacientes con hipotensión ortostática previa.

Dado que la apomorfina, especialmente en dosis altas, puede tener la capacidad de producir un alargamiento del intervalo QT, se deberá tener cuidado a la hora de tratar a pacientes con riesgo de arritmia del tipo *torsades de pointes*.

La apomorfina se asocia a efectos subcutáneos locales. Estos efectos a veces se pueden reducir rotando el sitio de inyección o posiblemente mediante la utilización de ultrasonidos (si se dispone de ellos) en áreas de nodularidad e induración.

Se han descrito casos de anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Se deben realizar análisis de sangre en intervalos regulares como en el caso de la levodopa, cuando se administre de forma concomitante con apomorfina.

Se aconseja prudencia a la hora de combinar la apomorfina con otros medicamentos, especialmente con aquellos de estrecho rango terapéutico (ver Sección 4.5).

Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en muchos pacientes con la enfermedad de Parkinson avanzada. Hay evidencia de que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos pueden exacerbarse con la apomorfina. Se debe tener un cuidado especial cuando se utilice apomorfina en estos pacientes.

La apomorfina se asocia con somnolencia y episodios de sueño de inicio repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Los pacientes deben ser informados de ello y aconsejados para tomar precauciones mientras conducen o utilizan máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben abstenerse de conducir o manejar máquinas. Asimismo se puede considerar una disminución de la dosis o finalizar el tratamiento.

Trastornos del control de los impulsos

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente sobre el trastorno del control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser conscientes de los síntomas conductuales del trastorno del control de los impulsos en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo apomorfina, como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra o gasto compulsivo, o comer en exceso y de forma compulsiva. Si se desarrollan estos síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio (E-223).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 10 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es muy probable que los pacientes seleccionados para el tratamiento con apomorfina hidrocloreto estén tomando una medicación concomitante para la enfermedad de Parkinson. Se vigilará al paciente en los estadios iniciales del tratamiento con apomorfina hidrocloreto por si aparecen efectos secundarios no habituales o signos de potenciación del efecto.

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

Si se tienen que usar medicamentos neurolépticos en pacientes con la enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos, se puede considerar una disminución gradual de la dosis de apomorfina cuando la administración se realice mediante una minibomba de perfusión/jeringa de impulsión mecánica (se han descritos pocos casos de sintomatología que apunte a la presencia del síndrome neuroléptico maligno, al retirar de forma repentina el tratamiento dopaminérgico).

No se han estudiado los efectos posibles de la apomorfina sobre la concentración plasmática de otros medicamentos. Por ello, se aconseja precaución a la hora de combinar apomorfina con otros medicamentos, especialmente con aquellos de estrecho rango terapéutico.

Medicamentos antihipertensivos y vasoactivos

Incluso cuando se administra conjuntamente con domperidona, la apomorfina puede potenciar los efectos antihipertensivos de estos medicamentos (ver Sección 4.4).

Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros fármacos que aumenten el intervalo QT.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha probado el uso de apomorfina en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales no muestran efectos teratogénicos; sin embargo, en estudios realizados en ratas, la administración de dosis tóxicas para la madre puede provocar un fallo respiratorio en los recién nacidos. No se conoce el riesgo potencial en humanos (ver Sección 5.3).

No se debe usar APO-go durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario.

Se desconoce si la apomorfina se excreta en la leche materna. Se deberá decidir si se continúa o interrumpe la lactancia o el tratamiento con APO-go, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de APO-go para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La apomorfina HCL tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad de conducir y de manejar máquinas.

Los pacientes en tratamiento con APO-go que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p. ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.8. Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras ($< 1/10.000$)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes:

Se han descrito casos de anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina.

Raros:

La eosinofilia ha ocurrido en raras ocasiones durante el tratamiento con apomorfina hidrocloreuro.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros:

Debido a la presencia del metabisulfito de sodio (E-223), pueden ocurrir reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis y broncoespasmo).

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:

Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes parkinsonianos. APO-go deberá usarse con especial precaución en estos pacientes. Se han notificado trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo la confusión leve transitoria y las alucinaciones visuales) durante la terapia con apomorfina hidrocloreuro.

Frecuencia no conocida:

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo apomorfina, puede producirse ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra o gasto compulsivo o comer en exceso y de forma compulsiva (ver también sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

Puede ocurrir una sedación transitoria con cada dosis de apomorfina hidrocloreuro al comienzo del tratamiento, que desaparece habitualmente durante las primeras semanas de tratamiento.

La apomorfina se asocia con la somnolencia.

También se han descrito mareos/debilidad.

Poco frecuentes:

La apomorfina puede inducir discinesia durante los períodos 'on', que puede ser grave en algunos casos, y en algunos pacientes puede tener como resultado la suspensión del tratamiento.

La apomorfina se ha asociado con episodios de sueño repentino. Ver sección 4.4.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:

La hipotensión ortostática se ve de forma poco frecuente y es habitualmente transitoria (ver Sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes:

Se han descrito bostezos durante el tratamiento con apomorfina.

Poco frecuentes:

Se han notificado dificultades respiratorias.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes:

Náuseas y vómitos, sobre todo cuando se inicia por primera vez el tratamiento con apomorfina, generalmente como resultado de omitir la domperidona (ver Sección 4.2).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

Se han descrito sarpullidos locales y generalizados.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:

La mayoría de los pacientes experimenta reacciones en el lugar de inyección, especialmente con el uso prolongado. Entre ellas se incluyen nódulos subcutáneos, induración, eritema, sensibilidad y paniculitis. También pueden ocurrir otras reacciones locales tales como irritación, picor, hematomas y dolor.

Poco frecuentes:

Se han descrito casos de necrosis y ulceraciones en el lugar de inyección.

Frecuencia no conocida:

Se han descrito casos de edemas periféricos.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes:

Se han descrito pruebas de Coombs positivas en pacientes que reciben apomorfina.

4.9. Sobredosis

Hay poca experiencia clínica con la sobredosis de apomorfina mediante esta vía de administración. Los síntomas de sobredosis se pueden tratar de forma empírica como se sugiere a continuación:

La emesis excesiva se puede tratar con domperidona.

La depresión respiratoria puede tratarse con naloxona.

La hipotensión: se deben tomar medidas apropiadas; p.ej elevar la parte de los pies de la cama.

La bradicardia se puede tratar con atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas dopaminérgicos

Código ATC: N04B C07

La apomorfina es un estimulante directo de los receptores de la dopamina y, aunque posee propiedades agonistas tanto de receptores D1 como D2, no comparte las rutas de transporte ni metabólicas de la levodopa.

Aunque en animales de experimentación intactos, la administración de la apomorfina suprime la tasa de liberación de las células nigroestriatales y se ha demostrado que en dosis bajas produce una disminución de la actividad locomotora (de la cual se piensa que representa la inhibición presináptica de la liberación de dopamina endógena), sus acciones sobre la discapacidad motora parkinsoniana están probablemente mediadas por los receptores postsinápticos. Este efecto bifásico se observa también en los seres humanos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la inyección subcutánea de apomorfina, su farmacocinética se puede describir mediante 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 de la sustancia activa se describe mejor mediante un modelo bicompartimental. La apomorfina se absorbe rápida y completamente del tejido subcutáneo, lo que se correlaciona 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 rápido aclaramiento. Al menos el diez por ciento del metabolismo total de la apomorfina se realiza mediante glucuronización y sulfonación; no se han descrito otras vías.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en dosis repetidas por vía subcutánea no muestran riesgos especiales para los seres humanos, más allá de la información incluida en otras secciones de la Ficha Técnica.

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

El efecto de apomorfina sobre la reproducción se ha investigado en ratas. La apomorfina no fue teratogénica en estas especies, pero se observó que las dosis que son tóxicas en la madre pueden causar pérdida de los cuidados maternos e insuficiencia respiratoria en el recién nacido.

No se han realizado estudios de carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metabisulfito de sodio (E223)
Ácido clorhídrico, concentrado (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Período de validez

2 años.
Una vez abierta la jeringa precargada debe usarse inmediatamente.
Para un solo uso. La solución no utilizada debe ser desechada.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.
Mantener la jeringa precargada en el estuche para protegerla de la luz
Para la conservación de producto después de abierto, consultar la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de cristal claro (Tipo I), 10 ml con punta de goma y capuchón protector.

Los envases contienen 5 jeringas precargadas en una bandeja de cartón en una caja exterior de cartón.

Existen envases de 25 y 50 jeringas precargadas disponibles en algunos países:

- Los envases de 25 jeringas precargadas contienen 5 paquetes de 5 jeringas precargadas cada uno.

- Los envases de 50 jeringas precargadas contienen 10 paquetes de 5 jeringas precargadas cada uno.

No todos los tamaños de envases están comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

APO-go PFS 5 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada sirve para un único uso. Todo resto de solución no usada deberá desecharse.

No utilizar si la solución se ha vuelto verde. La solución deberá ser inspeccionada visualmente antes de utilizarla. Sólo se debe usar una solución clara, incolora y libre de partículas.

Tras usarlos una única vez, los adaptadores y jeringas deberán desecharse en un “contenedor de objetos afilados”.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Britannia Pharmaceuticals Limited, Park View House, 65 London Road, Newbury, Berkshire RG14 1JN, Reino Unido.

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro AEMPS 74401

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

Noviembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

Febrero 2013