

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

APO-go POD 5 mg/ml solución para perfusión en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 5 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato.
Cada cartucho de 20 ml contienen 100 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Metabisulfito de sodio (E-223): 0,5 mg por mililitro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión en cartucho.

La solución es transparente, incolora y prácticamente libre de partículas visibles en suspensión.
pH 3,0 - 4,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

APO-go POD esta indicado en adultos.

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

4.2. Posología y forma de administración

Selección de los pacientes candidatos para el tratamiento con APO-go POD:

Los pacientes que han mostrado 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, pueden ser cambiados a una perfusión subcutánea continua mediante una minibomba.

Los pacientes con periodos “off” frecuentes, no controlados de forma adecuada por la medicación convencional (oral o transdérmica) también pueden comenzar a recibir el tratamiento con perfusión subcutánea continua mediante minibomba sin uso previo de inyecciones intermitentes.

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con APO-go POD deben ser capaces de preparar el sistema de perfusión por sí mismos o contar con la ayuda de un cuidador responsable que pueda hacerlo por ellos 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 titular hasta alcanzar la dosis mínima eficaz, y su administración se suspenderá lo más pronto posible. Antes de tomar la decisión de iniciar el tratamiento con domperidona y apomorfina, se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo de prolongación del intervalo QT en cada paciente para asegurar que los beneficios superan los riesgos (ver sección 4.4).

El tratamiento con apomorfina deberá iniciarse en el entorno controlado de un centro clínico. Durante la etapa de ajuste de la dosis de apomorfina, el paciente debe 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 POD.

Posología

Determinación de la dosis umbral

La dosis umbral para la perfusión continua se determinará de la siguiente manera: la perfusión continua se inicia con una velocidad de 1 mg de apomorfina (0,2 ml) por hora y, después, se aumenta diariamente de acuerdo con la respuesta individual. Los aumentos de la velocidad de perfusión no deben sobrepasar los 0,5-1,0 mg/h al día. Una vez que se haya alcanzado un adecuado control de los síntomas motores, la velocidad de perfusión puede permanecer estable y, por lo general, oscilará entre 2 mg/h y 8 mg/h (0,4 ml y 1,6 ml). La perfusión solo se debe realizar durante las horas de vigilia. A menos que el paciente experimente problemas nocturnos graves, no se recomiendan perfusiones durante 24 horas (de acuerdo a las indicaciones de su médico). La dosis diaria total no debe exceder los 100 mg.

Los pacientes pueden utilizar un cartucho durante un máximo de 48 horas siempre que cada 24 horas se utilice una nueva línea de perfusión y en una zona del cuerpo diferente.

Puede que los pacientes necesiten complementar la perfusión continua con inyecciones intermitentes en bolo según sea necesario, de acuerdo a las indicaciones de su médico (pero en ningún caso se debe exceder la dosis máxima diaria de 100 mg).

No parece que se produzca tolerancia al tratamiento, siempre y cuando haya un período sin tratamiento de, al menos, 4 horas durante la noche. En cualquier caso, el lugar de perfusión se debe cambiar cada 24 horas.

Establecimiento del tratamiento

Se pueden hacer cambios en la pauta posológica en función de la respuesta del paciente.

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

Precauciones a la hora de continuar el tratamiento

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

Una vez se haya establecido el tratamiento, la administración de domperidona puede reducirse gradualmente en algunos pacientes e interrumpirse completamente siempre que sea posible.

Población pediátrica

APO-go POD está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

Las personas de edad avanzada representan un porcentaje elevado de pacientes con enfermedad de Parkinson, así como un alto porcentaje de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos con apomorfina. La atención médica de los pacientes de edad avanzada que reciben tratamiento con apomorfina no difiere de la 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).

Método de administración

Vía subcutánea.

APO-go POD es una solución previamente diluida, diseñada para usar sin necesidad de dilución como una perfusión subcutánea continua mediante una minibomba de perfusión. APO-go POD se ha diseñado para su uso junto con un perfusor (bomba de perfusión Crono APO-go III o bomba de perfusión Crono PAR4 20) y el adaptador de cartucho (CronoBell Sleeve), que son productos sanitarios con marcado CE.

En la sección 6.6 se presenta un resumen de las instrucciones para preparar la perfusión.

La apomorfina no debe utilizarse por vía intravenosa.

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

4.3. Contraindicaciones

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

El tratamiento con apomorfina no se debe administrar a pacientes que tienen una respuesta “on” a la levodopa que se vea deteriorada por una discinesia o distonía graves.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El uso simultáneo de apomorfina con fármacos pertenecientes a la clase de los antagonistas de los 5HT₃ está contraindicado (lo que incluye, por ejemplo, ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron y alosetron), ver sección 4.5.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La apomorfina 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 la precaución 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 precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca 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 producir potencialmente un alargamiento del intervalo QT, se deberá tener precaución a la hora de tratar a pacientes con riesgo de arritmia del tipo *torsades de pointes*.

Cuando se utiliza en combinación con domperidona, se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo de cada paciente, lo cual debe hacerse antes de iniciar el tratamiento y también durante su transcurso. Los factores de riesgo relevantes incluyen cardiopatías subyacentes graves, como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática grave o alteraciones electrolíticas significativas. También se deben evaluar los medicamentos que afecten al equilibrio electrolítico, el metabolismo de la CYP3A4 o el intervalo QT. Se recomienda la monitorización para detectar cualquier efecto sobre el intervalo QTc. Se debe realizar un ECG:

- antes del tratamiento con domperidona.
- durante la fase de inicio del tratamiento.
- siempre que esté clínicamente indicado durante el tratamiento.

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

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

La apomorfina se asocia a efectos subcutáneos locales. Estos efectos a veces se pueden reducir con la rotación y el masaje en los lugares de inyección y una buena higiene de la piel.

Se han notificado casos de anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Se deben realizar análisis de sangre a intervalos regulares, del mismo modo que se hace con levodopa.

Se recomienda tener precaución cuando se combine la apomorfina con otros medicamentos, especialmente con aquellos de rango terapéutico estrecho (ver sección 4.5).

Los problemas neuropsiquiátricos co-existen en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Hay evidencia de que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos pueden agravarse con la apomorfina. Se debe tener una especial precaución cuando se utilice apomorfina en estos pacientes.

La apomorfina se asocia con somnolencia y episodios de sueño de inicio repentino, en particular, en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los pacientes deben ser informados de ello y aconsejados para tener precaución 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.

Trastornos del control de impulsos

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente para detectar la posible aparición de trastornos del control de impulsos. Se debe explicar a los pacientes y a los cuidadores que las personas tratadas con agonistas dopaminérgicos, como la apomorfina, pueden experimentar síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos, como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, hacer compras o gastos compulsivos, o comer en exceso y de manera compulsiva. Si se desarrollan estos síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

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 debería advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.

Advertencia sobre excipientes

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

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cartucho de 20 ml; esto es, 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 estén tomando también otros medicamentos para la enfermedad de Parkinson. En los estadios iniciales del tratamiento con apomorfina, se debería hacer un seguimiento estrecho de los pacientes a fin de detectar efectos secundarios no habituales o signos de potenciación del efecto.

Los medicamentos neurolépticos pueden tener un efecto antagonista si se usan con apomorfina. Existe una potencial interacción entre clozapina y apomorfina. No obstante, clozapina también puede usarse para reducir los síntomas de complicaciones neuropsiquiátricas.

Si es necesario el uso de medicamentos neurolépticos en pacientes con 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 (la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se ha asociado raramente a síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno).

Según las notificaciones de casos de hipotensión profunda y pérdida de la consciencia cuando se administró apomorfina con ondansetron, el uso concomitante de apomorfina con fármacos de la clase de los antagonistas de los 5HT₃ está contraindicado (incluyendo, por ejemplo, ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron y alosetron; ver sección 4.3).

Los antieméticos que poseen acción antidopaminérgica (por ejemplo, haloperidol, clorpromacina, prometacina, proclorperacina, metoclopramida, levopromacina y droperidol) pueden empeorar los síntomas de los pacientes con enfermedad de Parkinson y, por tanto, se debe evitar su uso. Además, el uso de estos

antieméticos podría aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT, hipotensión y arritmias del tipo *torsades de pointes*.

Se recomienda tener precaución cuando se combine apomorfina con otros medicamentos, especialmente, con aquellos de rango terapéutico estrecho.

Medicamentos antihipertensivos y con efectos a nivel cardiaco

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

Embarazo

No existe experiencia de uso de apomorfina en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales no evidencian 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 (ver Sección 5.3).

No debe utilizarse APO-go POD durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y, si se usa, el riesgo de depresión respiratoria en los neonatos hace que sea necesario un control estricto inmediatamente tras el parto.

Lactancia

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 POD teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de APO-go POD para la madre.

Fertilidad

No existen datos de los efectos de APO-go POD sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Los pacientes en tratamiento con apomorfina que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño deben ser advertidos de que no conduzcan vehículos ni realicen actividades en las que una disminución del estado de alerta les pueda poner 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).

4.8. Reacciones adversas

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)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia hemolítica, Trombocitopenia	Eosinofilia		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia y broncoespasmo) ¹		
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones	Trastornos neuropsiquiátricos (lo que incluye confusión leve transitoria y alucinaciones visuales)				Trastornos del control de impulsos ² , agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso		Sedación transitoria ³ , somnolencia, mareo/aturdimiento	Discinesia ⁴ , episodios de sueño repentino ⁵			Síncope, cefalea
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática ⁶			
Trastornos respiratorios, torácicos y medias tónicas		Bostezos	Dificultades respiratorias			
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ⁷ , vómitos ⁷				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupciones locales y generalizadas			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Reacciones en el lugar de perfusión ⁸		Necrosis en la zona de inyección y ulceración			Edema periférico

administración						
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs positiva			

¹ debido a la presencia de metabisulfito sódico.

² que incluyen: juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, los atracones, y comer en exceso y de forma compulsiva (ver sección 4.4).

³ puede producirse al comienzo del tratamiento y suele resolverse tras las primeras semanas

⁴ durante los períodos “on”, pudiendo ser grave en algunos casos y, en algunos pacientes, requiriendo la interrupción del tratamiento.

⁵ ver sección 4.4.

⁶ la hipotensión ortostática es habitualmente transitoria (ver sección 4.4).

⁷ en especial, cuando se inicia por primera vez el tratamiento con apomorfina, y generalmente como resultado de omitir el tratamiento con domperidona (ver sección 4.2).

⁸ pueden incluir nódulos subcutáneos, induración, eritema, sensibilidad, paniculitis, y reacciones locales tales como irritación, prurito, hematomas y dolor.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica de sobredosis con apomorfina por esta vía de administración es escasa. Los síntomas de sobredosis se pueden tratar de forma empírica, tal y como se sugiere a continuación:

- la emesis excesiva se puede tratar con domperidona.
- la depresión respiratoria se puede tratar con naloxona.
- hipotensión: se deben adoptar las medidas oportunas, por ejemplo, elevando los pies de la cama.
- la bradicardia se puede tratar con atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Aunque en animales de experimentación sanos, la administración de apomorfina suprime la tasa de liberación de células nigroestriatales y se ha demostrado que, a dosis bajas, produce una disminución de la actividad locomotora (que se piensa que está relacionada con una inhibición pre-sináptica de la liberación de dopamina endógena), es probable que sus acciones sobre la incapacidad motora de la enfermedad de Parkinson estén mediadas a nivel de los receptores post-sinápticos. Este efecto bifásico también se observa en los seres humanos.

La eficacia y la seguridad de la perfusión subcutánea continua de apomorfina se evaluó en un estudio aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración, llevado a cabo en pacientes con enfermedad de Parkinson y síntomas motores que no estaban adecuadamente controlados con la medicación convencional (fármacos orales y/o transdérmicos). A los pacientes que participaron en la fase doble-ciego (FDC) del estudio se les ofreció la oportunidad de participar en una fase abierta (FA) durante otras 52 semanas más como máximo. Al inicio de la FDC se aleatorizaron 107 pacientes, y 84 pacientes continuaron en la FA.

En ambas fases, los pacientes comenzaron a recibir perfusiones de 1 mg/hora, con incrementos de la velocidad de 0,5-1,0 mg/h al día hasta alcanzar un máximo de 8 mg/h o una situación de control de los síntomas motores (lo que se produjera antes). En las cuatro primeras semanas de tratamiento se pudieron ir retirando gradualmente otros medicamentos anti-parkinsonianos. En la FDC, cada paciente recibió una dosis de inicio de apomorfina o placebo mediante perfusión subcutánea de 1 mg/hora durante el primer día del ajuste de la dosis (Visita 3, Día 1). Se ajustó la velocidad de perfusión por hora con incrementos diarios de 0,5-1,0 mg/hora durante la Visita 3 (5-10 días, pacientes hospitalizados o ambulatorios) y hasta la Visita 6 (Semana 4) del tratamiento de la fase doble ciego, alcanzándose el flujo estable de perfusión previsto de 3-8 mg/hora durante 14-18 horas al día, en función de la tolerabilidad y eficacia individuales.

El objetivo primario de eficacia fue la variación media de los mínimos cuadrados en número de horas en “off” al día registradas en los diarios de los pacientes, comparando el Día 0 con la Semana 12, en la población por intención de tratar modificada (ITm) (n = 105; 53 con apomorfina y 52 con placebo). Se utilizó un modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMMR). El análisis del tiempo “off” mostró una reducción estadísticamente significativa del tiempo “off” de los pacientes que fueron tratados con apomorfina, en comparación con los tratados con placebo ($p = 0,0047$; Tabla 1).

Estos datos fueron respaldados por los objetivos secundarios en la FDC y en la población ITm en cuanto al aumento del tiempo “on” diario sin discinesia incapacitante y también en cuanto a la impresión global del cambio percibida por el paciente (IGCP), que se analizó de forma jerárquica. La escala IGCP varía entre 1 (muy mejorado) a 7 (muy empeorado). El aumento medio de los mínimos cuadrados del tiempo “on” diario sin discinesia incapacitante fue estadísticamente significativo en los pacientes que estaban recibiendo apomorfina, en comparación con los tratados con placebo ($p = 0,0022$) (Tabla 1), y la puntuación IGCP fue superior de manera estadísticamente significativa en la Semana 12 en el caso de la apomorfina, en comparación con placebo ($p < 0,0001$; Tabla 2).

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia de la FDC del estudio en el que se comparó la perfusión subcutánea continua de apomorfina con placebo

Grupo de tratamiento	n	Media basal (DE) (horas)	Media final (DE) (horas)	Media de MC (EE) del cambio (horas)	Media de MC (EE) de la diferencia (horas)	valor de <i>p</i>
Objetivo primario: cambio en el tiempo “off” diario						
Apomorfina	53	6,69 (2,224)	4,06 (0,414)	-2,61 (0,414)	-1,87 (0,654)	0,0047
Placebo	52	6,79 (2,569)	5,92 (0,463)	-0,75 (0,463)		
Objetivo secundario: cambio en el tiempo “on” sin discinesias discapacitantes diario						
Apomorfina	53	8,56 (2,329)	11,49 (0,423)	2,90 (0,423)	2,05 (0,666)	0,0022
Placebo	52	8,62 (2,477)	9,44 (0,476)	0,85 (0,476)		

Tabla 2. Número de pacientes por puntuación IGCP (FDC)

Estado en la Semana 12, comparado la basal	Apomorfina (n = 43)	Placebo (n = 34)

Muy mejorado	3 (7,0 %)	0
Bastante mejorado	12 (27,9 %)	2 (5,9 %)
Muy poco mejorado	19 (44,2 %)	6 (17,6 %)
Ningún cambio	3 (7,0 %)	12 (35,3 %)
Muy poco empeorado	2 (4,7 %)	10 (29,4 %)
Bastante empeorado	4 (9,3 %)	3 (9,7 %)
Muy empeorado	0	0
valor de p (prueba de Wilcoxon para datos independientes)	<0,0001	

Ochenta y cuatro pacientes fueron incluidos en la FA, de los cuales 40 procedían del grupo de tratamiento con apomorfina y 44 del grupo con placebo. Todos ellos recibieron apomorfina desde el día siguiente a la visita de la Semana 12 de la FDC, momento en que se volvió a ajustar la dosis de perfusión desde 1 mg/hora hasta un máximo de 8 mg/hora o hasta que se hubieran controlado los síntomas motores (lo que se produjera antes). En la Tabla 3 se resumen los resultados y se muestra que los pacientes que habían sido tratados con apomorfina en la FDC siguieron experimentando una respuesta durante un máximo de 52 semanas en la FA, y que los pacientes que habían recibido placebo en la FDC (no habían recibido apomorfina previamente) respondieron a la apomorfina y mantuvieron la respuesta hasta las 52 semanas. En la FA no se aumentó la potencia estadística en el análisis de los resultados.

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia en la fase abierta

Grupo de tratamiento	n	Media basal de la FA (DE) (horas)	Media de la Semana 52 de la FA (DE) (horas)	Media (DE) del cambio (horas)
Cambio del tiempo “off” diario en la FA: semana 52, en comparación la basal				
Apomorfina	40	4,1 (3,6)	3,4 (3,1)	-0,6 (3,1)
No habían recibido apomorfina previamente	44	6,2 (2,9)	2,8 (2,1)	-3,6 (2,3)
Cambio del tiempo “on” diario sin discinesias incapacitantes en la FA: semana 52, en comparación con la basal				
Apomorfina	40	11,3 (3,8)	12,0 (3,3)	0,7 (3,2)
Sin exposición previa a la apomorfina	44	9,3 (3,7)	12,2 (3,1)	3,0 (3,1)

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de generar datos de ensayos clínicos realizados con APO-go POD 5 mg/ml solución para perfusión en cartucho en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para consultar la información sobre su uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La apomorfina se absorbe rápida y totalmente 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 del principio activo (aproximadamente 1 hora) se explica por su rápido aclaramiento.

Distribución

Después de la inyección subcutánea de apomorfina, su farmacocinética se puede describir mediante un modelo bi-compartimental, con una semivida de distribución de 5 ($\pm 1,1$) minutos

Biotransformación

El metabolismo de la apomorfina es amplio y complejo e implica a vías de degradación, tanto enzimáticas como no enzimáticas. El metabolismo hepático realizado por glucuronidación y sulfonación representa al menos un 10 % del total. El metabolismo extra-hepático implica la oxidación intravascular, la metilación y la sulfatación entérica.

Eliminación

Después de la inyección subcutánea de apomorfina, su farmacocinética se puede describir mediante un modelo bi-compartimental, con una semivida de distribución de 5 ($\pm 1,1$) minutos y una semivida de eliminación de 33 ($\pm 3,9$) minutos.

Linealidad/no-linealidad

Apomorfina exhibe una farmacocinética lineal.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La respuesta clínica se correlaciona bien con las concentraciones de apomorfina en el líquido cefalorraquídeo. La distribución del principio activo corresponde a un modelo bi-compartimental.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos pre-clínicos de los estudios de toxicidad a dosis subcutáneas repetidas no muestran riesgos relevantes para los seres humanos, más allá de la información incluida en otras secciones de la Ficha Técnica.

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

El efecto de la apomorfina sobre la reproducción se ha estudiado en ratas. La apomorfina no fue teratógena en esta especie, pero se observó que las dosis que son tóxicas en la madre pueden causar pérdida de cuidados maternos e insuficiencia respiratoria en el recién nacido.

Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratones (a corto plazo) y ratas (de por vida). Los dos estudios demostraron cambios inflamatorios cutáneos en los sitios de inyección repetida, con un aumento de la incidencia de adenomas cutáneos con la dosis más alta administrada. Hubo una mayor incidencia de tumores testiculares de células de Leydig en las ratas, aunque se cree que el mecanismo por el que esto ocurre no es relevante en humanos.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

La apomorfina es un principio activo bien establecido. Es poco probable que la apomorfina represente un riesgo para el medioambiente tras su prescripción en los pacientes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metabisulfito de sodio (E-223)

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. Periodo de validez

2 años

Una vez abierto, APO-go POD debe usarse inmediatamente.

La solución no utilizada debe ser desechada después de 48 horas y se debe utilizar un nuevo cartucho.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cartucho siliconado de vidrio transparente de tipo I de 20 ml de volumen, con tapón de goma de clorobutilo (con sello de aluminio y tapa abatible de color púrpura) y émbolo de goma de clorobutilo siliconado.

Cada envase contiene 5 cartuchos con 20 ml de solución dispuestos en una bandeja de cartón envasada en una caja exterior de cartón.

El adaptador de cartucho CronoBell Sleeve se suministra por separado en packs de blisters que contienen 5 unidades.

Donde están disponibles packs de envases de 25 y 50 cartuchos:

- Los envases de 25 cartuchos contienen 5 paquetes de 5 cartuchos.
- Los envases de 50 cartuchos contienen 10 paquetes de 5 cartuchos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe desechar toda solución sobrante no empleada después de 48 horas.

No usar el medicamento si la solución adquiere un color verde. Antes de su uso se debe inspeccionar la solución. Solo se debe usar si la solución es transparente, incolora y sin partículas.

Después de su uso, la vía de perfusión, el adaptador de cartucho CronoBell Sleeve y el cartucho deberán desecharse y depositarse en un “contenedor de objetos afilados”

Preparación de la perfusión con APO-go POD:

Lávese y séquese las manos antes de manipular cualquier equipo de perfusión.

Antes de empezar, asegúrese de disponer de un contenedor para objetos afilados, así como de los siguientes elementos:

- 1 vía de perfusión*
- 1 adaptador de cartucho CronoBell Sleeve*
- 1 cartucho
- 1 perfusor (bomba de perfusión Crono APO-go III o bomba de perfusión Crono PAR4 20), con pieza de encaje.*
- 1 bandeja*

También se puede proporcionar una caja de tapones Luer estériles de un solo uso*.



Tapón lúer

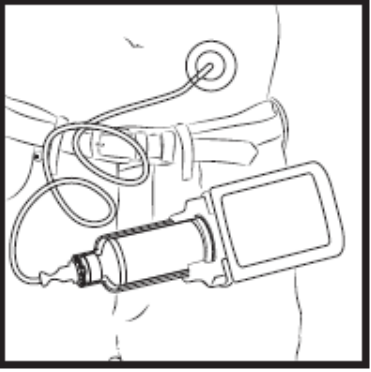
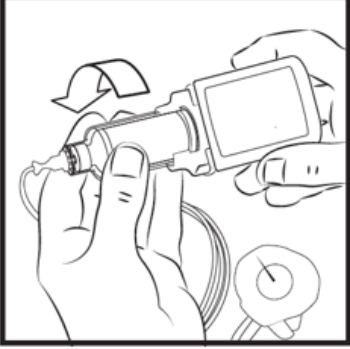

(*) El envase no contiene la vía de perfusión, el adaptador de cartucho CronoBell Sleeve, el perfusor con pieza de encaje para activar la perfusión, la bandeja y los tapones lúer. Estos elementos se suministran de forma independiente.

Por favor, tenga en cuenta que hay tres escenarios diferentes sobre cómo usar y cambiar el cartucho que se muestran a continuación.

Instrucciones para utilizar el cartucho durante un día

Por favor, siga los siguientes pasos si utiliza el cartucho durante un día, sin cambiar el cartucho durante el día:


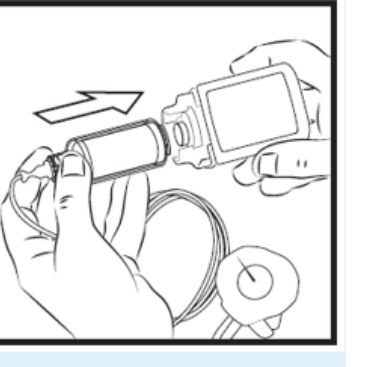
<p>1. Lávese y séquese las manos</p>	<p>2. Retire la tapa de plástico del cartucho y deséchela.</p>	<p>3. Retire el adaptador de cartucho CronoBell Sleeve de su acondicionamiento estéril.</p>
<p>4. Conecte la línea de perfusión a la parte superior del adaptador de cartucho CronoBell Sleeve y gire en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté apretado.</p>	<p>5. Coloque el cartucho en una superficie plana y empuje el adaptador CronoBell Sleeve firmemente hacia abajo sobre el cartucho hasta que el tapón de goma de la parte superior del cartucho quede perforado.</p>	<p>6. El adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho y la línea de perfusión) ya está listo para su conexión a la bomba.</p>
<p>7. Deslice el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) en la pieza de encaje de la bomba alineando el lado exterior de la cubierta CronoBell Sleeve con el hueco de la pieza de encaje de la</p>	<p>8. Una vez insertada, gire el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede encajado.</p>	<p>9. Si se lo indica su profesional de la salud, la línea de perfusión puede ser preparada. Inserte la línea de perfusión, según las instrucciones de su profesional de la salud. Por favor, consulte las guías de cuidados de la piel con APO-go.</p>


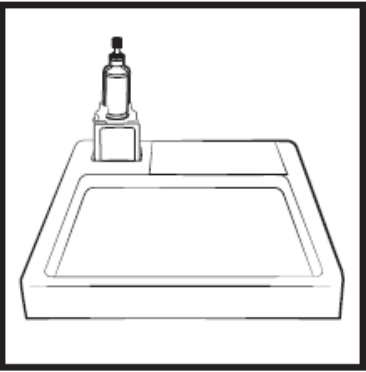

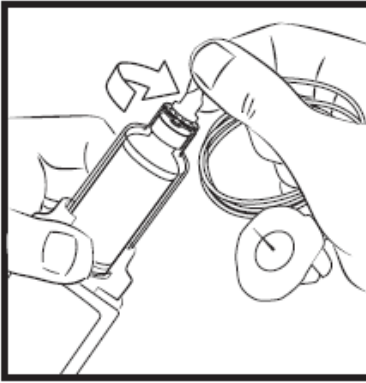
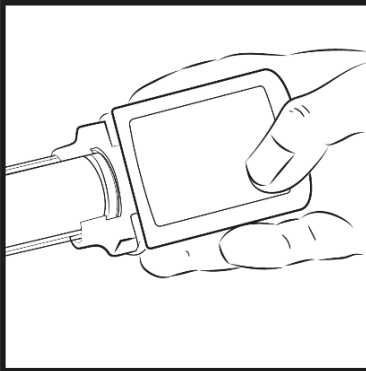
<p>bomba.</p> 		
<p>10. Una vez que la aguja de la línea de perfusión se inserta en el cuerpo, se puede poner en funcionamiento el perfusor e iniciar la perfusión.</p> <p>Al final de la perfusión, detenga la bomba y desconecte la línea de perfusión del cuerpo.</p> <p>Por lo general, la perfusión se detiene antes de dormir.</p>	<p>11. Asegúrese de que el pistón de la bomba está completamente retraído, una vez hecho esto, el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) y la línea de perfusión se pueden girar y separar.</p>	<p>12. Deseche el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) y la línea de perfusión en un contenedor para objetos punzantes.</p>

Instrucciones para utilizar el mismo cartucho durante 2 días

Por favor, siga los siguientes pasos si utiliza el cartucho hasta un máximo de 48 horas:

		
<p>1. Lávese y séquese las manos</p>	<p>2. Retire la tapa de plástico del cartucho y deséchela.</p>	<p>3. Retire el adaptador de cartucho CronoBell Sleeve de su acondicionamiento estéril.</p>

		
<p>4. Conecte la línea de perfusión a la parte superior del adaptador de cartucho CronoBell Sleeve y gire en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté apretado.</p>	<p>5. Coloque el cartucho en una superficie plana y empuje el adaptador CronoBell Sleeve firmemente hacia abajo sobre el cartucho hasta que el tapón de goma de la parte superior del cartucho quede perforado.</p>	<p>6. El adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho y la línea de perfusión) ya está listo para su conexión a la bomba.</p>
		
<p>7. Deslice el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) en la pieza de encaje de la bomba alineando el lado exterior de la cubierta CronoBell Sleeve con el hueco de la pieza de encaje de la bomba.</p>	<p>8. Una vez insertada, gire el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede encajado.</p>	<p>9. Si se lo indica su profesional de la salud, la línea de perfusión puede ser preparada. Inserte la línea de perfusión, según las instrucciones de su profesional de la salud. Por favor, consulte las guías de cuidados de la piel con APO-go.</p>
	<p>Cómo guardar la bomba con el cartucho y el adaptador CronoBell Sleeve para la noche (pasos 11-13)</p>	
<p>10. Una vez que la aguja de la línea de perfusión se inserta en el cuerpo, se puede poner en funcionamiento el perfusor e iniciar la perfusión.</p> <p>Al final de la perfusión, detenga la bomba.</p>		<p>11. Lávese y séquese las manos como en el paso 1 y separe la línea de perfusión del cuerpo.</p> <p>Coloque la bomba de pie sobre la bandeja con el cartucho/adaptador aún colocado. Separe la línea de perfusión</p>

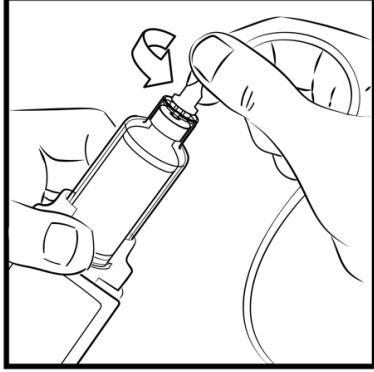
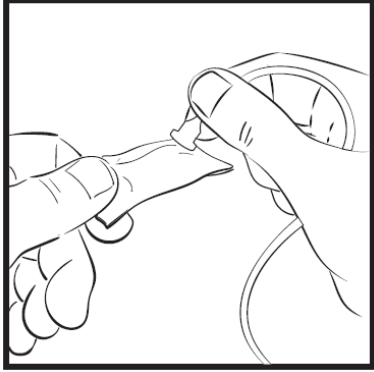
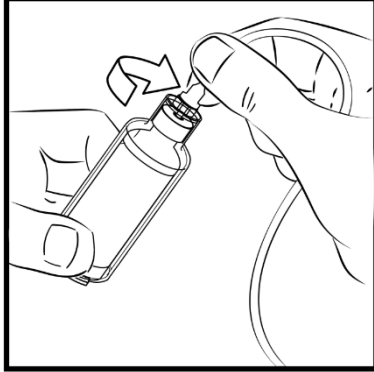
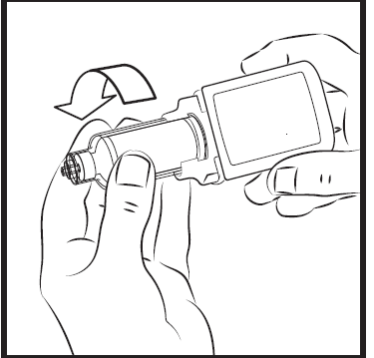
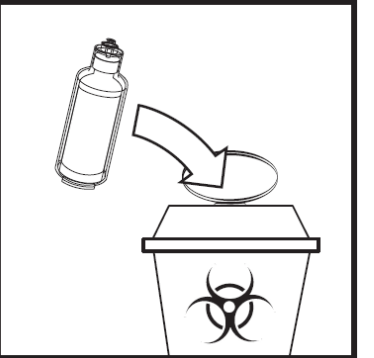
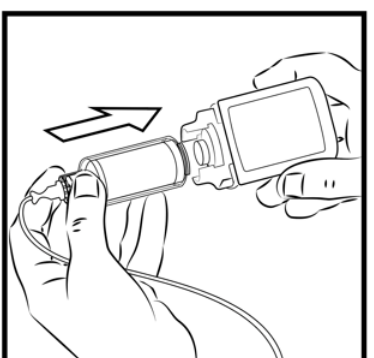
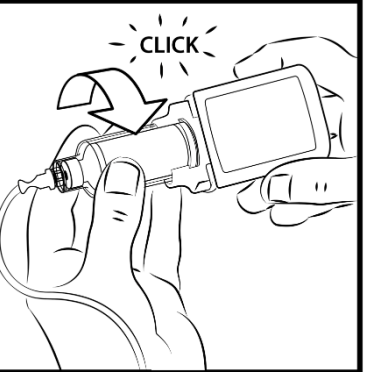
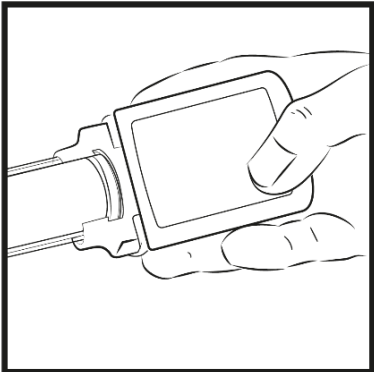
<p>Por lo general, la perfusión se detiene antes de dormir.</p>		<p>de la bomba y deséchela en el contenedor de objetos punzantes.</p> <p>Limpie cualquier derrame con una toallita con alcohol.</p>
		<p>Cómo iniciar la perfusión a la mañana siguiente (pasos 14-17)</p>
<p>12. Enrosque el tapón Luer estéril en el adaptador CronoBell Sleeve (dejando el cartucho dentro).</p>	<p>13. Coloque la bandeja con la bomba de perfusión en un lugar seguro. Conservar por debajo de 30°C y no refrigerar. Mantener fuera del alcance de los niños.</p>	
		
<p>14. Al día siguiente, lávese y séquese las manos.</p>	<p>15. Desenrosque el tapón Luer y deséchelo en la papelera. Limpie la parte superior del adaptador CronoBell Sleeve con una toallita con alcohol. Inmediatamente, tome una nueva línea de perfusión y conéctela a la parte superior del adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho todavía dentro) girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede apretada.</p>	<p>16. Si su profesional sanitario se lo indica, la línea de perfusión puede ser cebada. Inserte la línea de perfusión, según las indicaciones de su profesional sanitario. Consulte las guías de cuidados de la piel con APO-go.</p>

<p>17. Una vez insertada la aguja de la línea de perfusión en el cuerpo, se puede encender la bomba y reiniciar la perfusión.</p> <p>Al final de la perfusión, detenga la bomba y separe la línea de perfusión del cuerpo.</p>	<p>18. Asegúrese de que el pistón de la bomba está completamente retraído, una vez hecho esto, el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho en su interior) y la línea de perfusión pueden girarse y separarse.</p>	<p>19. Deseche el adaptador CronoBell (con el cartucho en su interior) y la línea de perfusión en un contenedor para objetos punzantes.</p>

Instrucciones para cambiar el cartucho durante el día

Si utiliza el cartucho durante más de un día, puede ser necesario utilizar un nuevo cartucho cuando se acabe el antiguo. Por favor, siga los siguientes pasos para cambiar el cartucho durante el día:

<p>1. Lávese y séquese las manos</p>	<p>2. Retire la tapa de plástico del cartucho y deséchela.</p>	<p>3. Retire el adaptador de cartucho CronoBell Sleeve de su acondicionamiento estéril.</p>

<p>5. Coloque el cartucho en una superficie plana y empuje el adaptador CronoBell Sleeve firmemente hacia abajo sobre el cartucho hasta que el tapón de goma de la parte superior del cartucho quede perforado.</p>	<p>5. El adaptador CronoBell Sleeve (con cartucho) está ahora listo para ser conectado a la bomba. Limpie cualquier derrame con la toallita con alcohol.</p>	<p>6. Detener la perfusión.</p>
		
<p>7. Separe la línea de perfusión del adaptador CronoBell Sleeve usado (con el cartucho dentro), dejando la línea de perfusión en la piel.</p>	<p>8. Limpie el extremo de la línea de perfusión con una nueva toallita con alcohol. Para evitar la contaminación, no toque el extremo de la línea de perfusión salvo para limpiarlo.</p>	<p>9. Conecte la línea de perfusión al nuevo adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro).</p>
		
<p>10. Asegúrese de que el pistón de la bomba está completamente retraído, una vez hecho esto, el adaptador CronoBell usado (con el cartucho dentro) puede ser girado y separado.</p>	<p>11. Deseche el cartucho CronoBell usado (con el cartucho dentro) en un contenedor de objetos punzantes.</p>	<p>12. Deslice el nuevo adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) en la pieza de encaje de la bomba alineando el lado exterior de la cubierta CronoBell Sleeve con el hueco de la pieza de encaje de la bomba.</p>
		

13. Una vez insertado, gire el adaptador CronoBell Sleeve (con el cartucho dentro) en el sentido de las agujas del reloj hasta que encaje en su sitio.	14. Se puede encender la bomba y comenzar la perfusión.	
--	---	--

Nota: Cada línea de perfusión requiere una técnica de inserción diferente. La elección de la aguja será determinada por el médico.

Las guías para el usuario del perfusor y del adaptador de cartucho CronoBell Sleeve están destinadas a los profesionales sanitarios. Si desea consultar la información detallada sobre el modo de preparar APO-go POD para la perfusión continua y las dosis en bolo adicionales, consulte con su médico.

El perfusor de administración de este medicamento es diferente al de otros medicamentos con apomorfina disponibles en el mercado. Por lo tanto, si el paciente cambia de un medicamento a otro distinto, debe volver a aprender a usarlo con la supervisión de un profesional sanitario.

Después de su uso, la línea de perfusión, el adaptador CronoBell Sleeve y el cartucho deberán desecharse y depositarse en un contenedor para 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2- 18
61118 Bad Vilbel
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 85464

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

Noviembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>