

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apodev 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 5 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato.

Un vial de 20 ml contiene 100 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Metabisulfito de sodio 1 mg por ml.

Contiene sodio 3,3 mg por ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente y prácticamente incolora.

pH 2,6 - 4,0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pacientes adecuados para Apodev

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con este medicamento deberán ser capaces de reconocer la aparición de sus síntomas "off" y de inyectarse por sí mismos la aguja subcutánea o bien tener un cuidador responsable capaz de insertar la aguja subcutánea 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 iniciar el tratamiento. La dosis de domperidona se debe graduar hasta alcanzar la dosis mínima eficaz, y se suspenderá la administración tan pronto como sea posible. Antes de iniciar el tratamiento con domperidona y apomorfina, se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT en el paciente individual, para asegurar que los beneficios superan el riesgo (ver sección 4.4).

El tratamiento con apomorfina deberá iniciarse en un entorno controlado de una clínica especializada. El paciente deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de

Parkinson (por ejemplo, un neurólogo). El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas de la dopamina agonistas de la dopamina, deberá optimizarse antes de iniciar el tratamiento con Apodev.

Establecimiento del tratamiento

Se pueden hacer modificaciones en la dosis en función de la respuesta del paciente.

La dosis óptima de apomorfina hidrocloreuro varía de una persona a otra, pero, una vez establecida, se mantiene relativamente constante para cada paciente.

Precauciones con respecto al tratamiento continuado

La dosis diaria de apomorfina varía enormemente entre los pacientes, oscilando habitualmente entre de 3 y 30 mg.

La dosis diaria total de apomorfina hidrocloreuro no debe superar los 100 mg.

En los estudios clínicos ha sido posible, por lo general, realizar una ligera reducción de la dosis de levodopa. Sin embargo, este efecto varía considerablemente entre pacientes y deberá ser controlado cuidadosamente por un médico con experiencia.

Una vez establecido el tratamiento, la terapia con domperidona podrá reducirse gradualmente en algunos pacientes. Sólo en unos pocos pacientes se puede suspender completamente la domperidona sin que se observen vómitos o hipotensión como resultado.

Población pediátrica

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

Personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada son una parte importante de la población de pacientes con la enfermedad de Parkinson y representan una elevada proporción de los sujetos estudiados en los ensayos clínicos de apomorfina hidrocloreuro. El tratamiento con apomorfina hidrocloreuro ha sido el mismo en pacientes ancianos y jóvenes. Sin embargo, se recomienda tomar precauciones adicionales durante el inicio del tratamiento en pacientes de edad avanzada debido al riesgo de hipotensión postural.

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Apodev 5 mg/ml solución para perfusión, está destinada al uso sin diluir por vía subcutánea y para ser administrado como perfusión subcutánea continuamediante una minibomba y/o bomba de jeringa (bomba de perfusión).

La apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.

No utilizar si la solución se ha vuelto de color verde. La solución se debe inspeccionar visualmente antes de su uso. Sólo debe usarse si es una solución transparente, incolora y sin partículas. Ver sección 6.6.

Perfusión continua

Los pacientes que han mostrado una buena respuesta en el "periodo on" durante una inyección inicial de apomorfina, pero cuyo control global sigue siendo insatisfactorio utilizando inyecciones intermitentes, o que requieran muchas y frecuentes inyecciones (más de 10 al día), podrán comenzar o cambiar a perfusiones subcutáneas continuas mediante minibomba y/o bomba de jeringa de la siguiente forma:

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

La dosis umbral para la perfusión continua debe determinarse de la siguiente manera:

La perfusión continua se inicia a una velocidad de 1 mg de apomorfina hidrocloreto hemihidrato (0,2 ml) por hora. A partir de entonces, la dosis puede aumentarse en función de la respuesta del paciente durante ese día concreto. Los aumentos de la velocidad de la perfusión no deben superar los 0,5 mg a intervalos no inferiores a 4 horas. La velocidad de perfusión por hora pueden variar entre 1 mg y 4 mg (0,2 ml y 0,8 ml), lo que equivale a un rango entre 0,014 y 0,06 mg/kg/hora. Las perfusiones deben realizarse sólo durante las horas de vigilia. Excepto que el paciente sufra graves problemas nocturnos, no se aconsejan las perfusiones durante las 24 horas. No se observó que se produjera tolerancia a la terapia siempre y cuando haya un periodo sin tratamiento de al menos 4 horas durante la noche. El lugar de la perfusión debe cambiarse cada 12 horas.

Cuando sea apropiado y según el consejo de un médico, puede ser necesario complementar la perfusión continua con dosis intermitentes en bolo.

Puede considerarse una reducción de la dosificación de otros agonistas dopaminérgicos durante el tratamiento en perfusión continua.

4.3. Contraindicaciones

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

En pacientes con depresión respiratoria, demencia, enfermedades psicóticas o insuficiencia hepática.

El tratamiento con apomorfina hidrocloreto no debe administrarse a pacientes que desarrollen discinesia o distonía graves como respuesta a la levodopa.

Uso concomitante con ondansetron (ver sección 4.5).

Este medicamento no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La apomorfina hidrocloreto debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedades renales, pulmonares o cardiovasculares y a personas propensas a sufrir náuseas y vómitos.

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

Puesto que la apomorfina puede producir hipotensión, incluso aunque se administre con domperidona, se deberán tomar precauciones en los pacientes con enfermedades cardíacas o en pacientes que tomen

medicamentos vasoactivos, como antihipertensivos, y especialmente en pacientes con antecedentes de hipotensión postural.

Puesto que la apomorfina, especialmente a dosis elevadas, puede provocar la prolongación del intervalo QT, debe tener precaución cuando se trate a pacientes con riesgo de sufrir arritmia por torsades de pointes.

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

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

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

En cada visita médica, deben revisarse los factores de riesgo.

La apomorfina se asocia con efectos subcutáneos locales. En ocasiones, éstas pueden reducirse cambiando el lugar de la inyección o utilizando una ecografía (de estar disponibles) para evitar las zonas de nodularidad e induración.

Se ha notificado anemia hemolítica en pacientes tratados con levodopa y apomorfina.

Deben realizarse pruebas hematológicas a intervalos periódicos, como en el caso de la levodopa cuando se administra de forma concomitante con la apomorfina.

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

En muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada coexisten problemas neuropsiquiátricos. Existen pruebas de que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos pueden verse exacerbados por la apomorfina. Debe tenerse especial cuidado cuando se utilice apomorfina en estos pacientes.

La apomorfina se ha asociado a la somnolencia, y otros agonistas de la dopamina pueden asociarse a episodios repentinos de aparición del sueño, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los pacientes deben ser informados de ello y se les debe aconsejar que tengan precaución al conducir o manejar máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia deben abstenerse de conducir o manejar máquinas. Además, puede considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Trastornos del control de los impulsos

Los pacientes deben ser controlados con regularidad para detectar la aparición de trastornos del control de los impulsos. Los pacientes y los cuidadores deben ser informados de que los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos, incluyendo el juego patológico, el aumento de la libido y la

hipersexualidad, el gasto o la compra compulsiva, los atracones de comida y el comer de manera compulsiva pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluyendo Apodev. Se debe considerar la reducción o interrupción gradualmente la dosis/ si se desarrollan estos síntomas.

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

Este medicamento, contiene metabisulfito de sodio que raramente puede causar reacciones graves de hipersensibilidad y broncoespasmo.

Este medicamento contiene 3,3mg de sodio por ml de solución, lo que equivale al 0,17% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es probable que los pacientes seleccionados para el tratamiento con apomorfina hidrocloreto estén tomando medicamentos concomitantes para la enfermedad de Parkinson. En las etapas iniciales del tratamiento con apomorfina hidrocloreto, debe vigilarse al paciente para detectar efectos secundarios no habituales o signos de potenciación del efecto.

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

Si hay que utilizar neurolepticos en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina, podrá considerarse una reducción gradual de la dosis de apomorfina cuando se administre utilizando una minibomba y/o bomba de jeringa (raras veces se ha informado de síntomas que sugieran de síndrome neuroleptico maligno con la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico).

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

Medicamentos antihipertensivos y cardíacos activos

Incluso aunque se administre 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 conocidos por prolongar el intervalo QT.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia del uso de apomorfina en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales no indican ningún efecto teratogénico, pero en ratas, las dosis que son tóxicas para la madre que pueden causar insuficiencia respiratoria en las crías recién nacidas. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por lo tanto, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando se considere absolutamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la apomorfina se excreta en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna o de continuar o interrumpir el tratamiento con este medicamento debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia al niño y el beneficio del tratamiento con este medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Los pacientes en tratamiento con apomorfina que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño deben ser informados de que se abstengan de conducir o de realizar actividades (por ejemplo, utilizar máquinas) en las que la alteración del estado de alerta pueda suponer un riesgo para ellos mismos o a otras personas de sufrir lesiones graves o la muerte, hasta que dichos episodios repetidos y la somnolencia se hayan resuelto (ver también la 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 se puede estimar a partir de los datos disponibles)

<p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Poco frecuentes</i></p> <p><i>Raras</i></p>	<p>Anemia hemolítica, trombocitopenia</p> <p>Eosinofilia</p>
<p>Trastornos del sistema inmunitario <i>Raras</i></p>	<p>Reacciones alérgicas debidas a la presencia de metabisulfito de sodio (incluyendo anafilaxia y broncoespasmo)</p>
<p>Trastornos psiquiátricos <i>Muy frecuentes</i></p> <p><i>Frecuentes</i></p>	<p>Alucinaciones</p> <p>Alteraciones neuropsiquiátricas (incluyendo confusión leve transitoria y alucinaciones visuales)</p>

<i>Frecuencia no conocida</i>	Trastornos del control de los impulsos: el juego patológico, el aumento de la libido y la hipersexualidad, el gasto o la compra compulsiva, los atracones y el comer de manera compulsiva pueden darse en pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluido Apodev (ver sección 4.4) Agresión, agitación
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes</i> <i>Poco común</i> <i>Frecuencia no conocida</i>	Al comienzo del tratamiento podría producirse una sedación transitoria con cada dosis de apomorfina hidrocloreuro. Suele desaparecer durante las primeras semanas. Somnolencia. Vértigo / mareos La apomorfina puede inducir discinesia durante los períodos «on», llegando a ser grave en algunos casos, y que en pocos pacientes podría dar lugar a la suspensión del tratamiento. Síncope, dolor de cabeza
Trastornos vasculares <i>Poco frecuentes</i>	Hipotensión postural (ver sección 4.4).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Bostezos Dificultades respiratorias
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes</i>	Náuseas y vómitos, en particular al iniciar por primera vez el tratamiento con apomorfina, a menudo como resultado de no usar domperidona (ver sección 4.2).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuencia no conocida</i>	Erupción local y generalizada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

<i>Muy frecuentes</i>	La mayoría de pacientes desarrolla reacciones en el lugar de la inyección, sobre todo con un uso continuado. Estas pueden incluir nódulos subcutáneos, induración, eritema, sensibilidad y paniculitis. También pueden aparecer otras reacciones locales (como irritación, prurito, hematomas y dolor).
<i>Poco frecuentes</i>	Necrosis y ulceración en el lugar de la inyección
<i>Frecuencia no conocida</i>	Edema periférico
Exploraciones complementarias	
<i>Poco frecuentes</i>	Prueba de coombs positiva en pacientes que reciben levodopa y apomorfina

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Existe una experiencia clínica limitada de sobredosis con apomorfina por administración subcutánea. Los síntomas de sobredosis pueden tratarse empíricamente como se sugiere a continuación:

La emesis excesiva podrá tratarse con domperidona.

La depresión respiratoria puede tratarse con naloxona.

Hipotensión: deben tomarse las medidas oportunas, por ejemplo, elevar los pies de la cama.

La bradicardia puede tratarse con atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas de la dopamina, código ATC: N04BC07

La apomorfina es un estimulante directo de los receptores de la dopamina. Aunque posee propiedades de agonista de los receptores D1 y D2, no comparte las vías de transporte ni las metabólicas con la levodopa.

Aunque en animales de experimentación intactos, la administración de apomorfina suprime la tasa de liberación de las células nigroestriatales y, a dosis bajas, se ha observado que produce una reducción de la

actividad locomotora (que se piensa que representa una inhibición presináptica de la liberación endógena de la dopamina), es probable que sus acciones sobre la discapacidad motora parkinsoniana estén mediadas por los receptores postsinápticos. Este efecto bifásico también se observa en los seres humanos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección subcutánea de apomorfina, su farmacocinética puede describirse 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 apomorfina se absorbe rápida y completamente en el tejido subcutáneo, lo que se correlaciona con el rápido inicio de los efectos clínicos (4 a 12 minutos). La breve duración de la acción clínica de la apomorfina (aproximadamente 1 hora) se explica por su rápida eliminación. El metabolismo de la apomorfina se produce por glucuronidación y sulfonación en al menos un diez por ciento del total; no se han descrito otras vías.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

El efecto de la apomorfina sobre la reproducción se ha estudiado en ratas. La apomorfina no fue teratogénica en esta especie, pero se observó que las dosis tóxicas para la madre pueden provocar pérdida de la atención materna y a una insuficiencia respiratoria en las crías recién nacidas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Metabisulfito de sodio (E223)
Ácido clorhídrico (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.

Después de abrir y llenar el medicamento en jeringas: se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 96 horas (4 días) a 30-35°C, cuando se almacena protegido de la luz. Desde el punto de vista

microbiológico, a menos que el método de apertura y manipulación posterior excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario.

Sólo para un uso.

Desechar todo el contenido que no se use.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No almacenar a más de 25 °C.

Para las condiciones de almacenamiento después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales (vidrio tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio, conteniendo 20 ml.

Tamaños de envase: 1 vial, 5 viales o 30 (6x5) viales (envase agrupado).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sólo para un solo uso.

No utilizar si la solución se ha vuelto de color verde. La solución debe ser inspeccionada visualmente antes del uso. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes y sin partículas. Ver sección 4.2.

Después de su uso, deben desecharse los viales y las jeringas, así como cualquier contenido no utilizado.

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

Evolan pharma, AB
P.O.Box.120
18212 Danderyd
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es