

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apomorfina Archimedes 10 mg/ml solución inyectable/para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 10 mg de apomorfina clorhidrato

2 ml contienen 20 mg de apomorfina clorhidrato

5 ml contienen 50 mg de apomorfina clorhidrato

Excipiente(s) con efecto conocido

Metabisulfito de sodio 1 mg/ml

Sodio 0,3 mg/ml (máximo)

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable/para perfusión

Solución transparente, de incolora a amarilla pálida pH 3 - 4

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de las fluctuaciones motoras incapacitantes (fenómeno “on-off”) que persisten en los pacientes con enfermedad de Parkinson, a pesar del tratamiento con levodopa ajustado individualmente (con inhibidor periférico de la decarboxilasa) y/u otros agonistas dopaminérgicos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Apomorfina clorhidrato se administra por vía subcutánea mediante una inyección rápida intermitente. Apomorfina clorhidrato puede también administrarse mediante una perfusión subcutánea continua con una minibomba y/o bomba para jeringas. Apomorfina clorhidrato puede diluirse con solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (al 0,9%) o agua para inyectables.

#### **Apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.**

#### **Adultos**

#### ***Selección de los pacientes apropiados para apomorfina clorhidrato***

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con apomorfina clorhidrato deberán ser capaces de reconocer el inicio de sus síntomas “off” y poder ponerse ellos mismos las inyecciones o disponer de un cuidador responsable que pueda ponerles la inyección cuando la necesiten.

Es esencial que el paciente reciba domperidona, generalmente 20 mg tres veces al día, durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con apomorfina se deberá comenzar en un entorno controlado de un centro de especialistas. El paciente será 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 dopaminérgicos, deberá optimizarse antes de comenzar el tratamiento con apomorfina clorhidrato (ver sección 4.5).

### ***Determinación de la dosis umbral***

La dosis adecuada para cada paciente se establece siguiendo una pauta posológica de aumento. Se recomienda la siguiente pauta:

Se puede administrar 1 mg de apomorfina HCl (0,1 ml), equivalente aproximadamente a 15-20 microgramos/kg, por vía subcutánea durante un periodo hipocinético o periodo “off”, y observar la respuesta motora del paciente durante 30 minutos.

Si no se produce una respuesta, o la respuesta es inadecuada, puede administrarse una segunda dosis de 2 mg de apomorfina HCl (0,2 ml) por vía subcutánea después de al menos 40 minutos, y observar la respuesta adecuada del paciente durante otros 30 minutos.

La dosis se puede aumentar mediante inyecciones crecientes, con un intervalo de al menos 40 minutos entre inyecciones sucesivas, hasta que se obtenga una respuesta motora satisfactoria.

### ***Establecimiento del tratamiento***

Una vez que se ha determinado la dosis correcta, puede administrarse una inyección subcutánea única en la parte inferior del abdomen o en la parte exterior del muslo, cuando aparezcan los primeros signos de un episodio “off”. No puede excluirse que la absorción pueda variar según los diferentes sitios de inyección en una misma persona. Conforme a esto, se observará al paciente durante la hora siguiente para valorar la calidad de la respuesta al tratamiento. Se puede cambiar la dosis en función de la respuesta del paciente.

La dosis óptima de apomorfina clorhidrato varía entre personas, pero una vez establecida, permanece relativamente constante en cada paciente.

### ***Precauciones con respecto al tratamiento continuado***

La dosis diaria de apomorfina clorhidrato varía enormemente entre pacientes, oscilando normalmente entre 3 mg y 30 mg, administrada en 1 a 10 inyecciones, y en ocasiones hasta en 12 inyecciones separadas al día.

Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina HCl no exceda los 100 mg, y que cada inyección rápida individual no sea mayor de 10 mg.

En los estudios clínicos normalmente ha sido posible reducir la dosis de levodopa; este efecto varía considerablemente entre pacientes, y deberá ser cuidadosamente evaluado por un médico con experiencia.

Una vez establecido el tratamiento, podrá reducirse gradualmente el tratamiento con domperidona en algunos pacientes, pero sólo podrá eliminarse con éxito en algunos casos, sin que se observen vómitos o hipotensión.

### ***Perfusión continua***

Los pacientes que muestran una respuesta buena en un periodo “on” durante la fase de iniciación, pero en quienes el control global sigue siendo insatisfactorio con las inyecciones intermitentes, o que requieren muchas inyecciones frecuentes (más de 10 al día), podrán comenzar o cambiar a perfusiones subcutáneas continuas con una minibomba y/o bomba para jeringas de la siguiente forma:

Se comienza la perfusión continua a una velocidad de 1 mg de apomorfina HCl (0,1 ml) por hora, a continuación se va aumentando conforme a la respuesta individual. Los aumentos en la velocidad de perfusión no deben superar los 0,5 mg por hora en intervalos de 4 horas como mínimo. Las velocidades de perfusión por hora pueden oscilar entre 1 mg y 4 mg (0,1 ml y 0,4 ml), lo que equivale a 0,015 – 0,06 mg/kg/hora. Las perfusiones se deberán administrar únicamente en las horas de vigilia. A menos que el

paciente tenga problemas nocturnos severos, no se recomiendan las perfusiones durante 24 horas. Parece que no se crea tolerancia al tratamiento siempre que se deje un periodo nocturno de al menos 4 horas sin administrar el tratamiento. En cualquier caso, el lugar de perfusión debe cambiarse cada 12 horas.

Los volúmenes anteriores son para apomorfina clorhidrato 10 mg/ml sin diluir. Los volúmenes deben ajustarse para tener en cuenta la dilución que se realiza antes del uso.

Es posible que los pacientes necesiten complementar las perfusiones continuas con inyecciones rápidas intermitentes a través del sistema de bomba según sea necesario, y siguiendo las instrucciones de su médico.

Se podrá valorar reducir la pauta posológica de otros agonistas dopaminérgicos durante las perfusiones continuas.

### **Población pediátrica**

No se dispone de datos.

Apomorfina clorhidrato está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

### **Pacientes de edad avanzada**

Los ancianos están bien representados en la población de pacientes con enfermedad de Parkinson y constituyen una alta proporción de los casos estudiados en los ensayos clínicos de Apomorfina. El control de los pacientes ancianos tratados con Apomorfina no es distinto del tratamiento de los pacientes más jóvenes.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal pueden seguir una pauta posológica similar a la recomendada para adultos y ancianos (ver sección 4.4).

## **4.3 Contraindicaciones**

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

Pacientes con insuficiencia respiratoria, demencia, enfermedades psicóticas o insuficiencia hepática.

El tratamiento intermitente con apomorfina no es adecuado en los pacientes que presenten una respuesta “on” a la levodopa que se vea afectada negativamente por una discinesia o distonía severas.

Apomorfina clorhidrato está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe administrar apomorfina con precaución en los pacientes con enfermedades renales, pulmonares o cardiovasculares y en las personas con tendencia a náuseas y vómitos.

Se recomienda precaución adicional durante el inicio del tratamiento en pacientes ancianos y/o pacientes debilitados.

Dado que la apomorfina, especialmente a altas dosis, puede tener el potencial de prolongar el intervalo Q-T, se deben tomar precauciones cuando se trate a pacientes con riesgo de taquicardia ventricular en entorchado.

Debido a que la apomorfina puede producir hipotensión, incluso si se administra el tratamiento previo con domperidona, se deben tomar precauciones en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca previa o en pacientes que tomen medicamentos vasoactivos como antihipertensores, y en especial en los pacientes con hipotensión ortostática previa.

La apomorfina está asociada a efectos subcutáneos locales. Estos efectos se pueden reducir en ocasiones mediante la rotación de los lugares de inyección o posiblemente mediante la utilización de ultrasonidos (si se dispone) en las zonas que presentan nódulos e induraciones.

Apomorfina clorhidrato contiene metabisulfito de sodio que, en raras ocasiones, puede causar reacciones de hipersensibilidad severas y broncoespasmo. Asimismo contiene sodio en una cantidad inferior a 1 mmol (23 mg) por ml, es decir, esencialmente está “libre de sodio”.

Se ha notificado anemia hemolítica en pacientes tratados con levodopa y apomorfina. Deberán realizarse análisis de sangre a intervalos periódicos como en el caso de la levodopa cuando se administre concomitantemente con apomorfina.

Se aconseja precaución cuando se combina apomorfina con otros medicamentos, especialmente cuando éstos tienen un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5).

En muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada coexisten problemas neuropsiquiátricos. Hay indicios de que la apomorfina puede exacerbar los trastornos neuropsiquiátricos en algunos pacientes. Se deberá tener especial cuidado cuando se administre apomorfina a estos pacientes.

La apomorfina se asocia con somnolencia, y otros agonistas dopaminérgicos pueden asociarse con episodios de sueño de inicio repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se debe informar de esto a los pacientes y recomendarles que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas. Además, se debe considerar la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento.

### **Trastornos del control de los impulsos**

Se debe controlar a los pacientes con frecuencia para vigilar el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluida la apomorfina clorhidrato, pueden desarrollar síntomas conductuales relacionados con trastornos del control de los impulsos, incluidos la ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva. Si se presentan estos síntomas, se debe considerar una disminución de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

**ADVERTENCIA:** Tener cuidado de no derramar la apomorfina sobre la ropa o encimeras domésticas y textiles ya que la solución derramada puede adquirir un color verde.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo Q-T (ver sección 4.4).

Es casi seguro que los pacientes seleccionados para el tratamiento con apomorfina tomen medicación concomitante para la enfermedad de Parkinson. Se vigilará al paciente en las etapas iniciales del tratamiento con apomorfina por si presentara efectos adversos poco habituales o signos de potenciación del efecto (ver sección 4.4).

Los neurolépticos pueden tener un efecto antagonista si se utilizan con apomorfina. Hay una posible interacción entre la clozapina y la apomorfina, sin embargo, la clozapina se puede usar también para reducir los síntomas de las complicaciones neuropsiquiátricas.

Si los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos tienen que usar neurolepticos, se deberá considerar una reducción gradual en la dosis de apomorfina cuando la administración se realice mediante una minibomba y/o inyección (se han notificado casos raros de síntomas indicativos de síndrome neuroleptico maligno con la suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico) (ver sección 4.2).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de apomorfina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. Los estudios de reproducción en animales no muestran efectos teratogénicos, aunque las dosis administradas a ratas que son tóxicas para las madres pueden producir fallo respiratorio en las crías recién nacidas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos (ver sección 5.3)

No se recomienda utilizar apomorfina clorhidrato durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos..

##### Lactancia

Se desconoce si la apomorfina se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con apomorfina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de apomorfina clorhidrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Se debe informar a los pacientes tratados con apomorfina clorhidrato y que presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño que se abstengan de conducir o realizar actividades (p. ej: utilizar máquinas) en las que un estado de alerta deteriorado pueda ponerles a ellos o a otras personas en peligro de sufrir daños serios o incluso la muerte, hasta que estos episodios recurrentes y la somnolencia remitan (ver sección 4.4).

#### **4.8 Reacciones adversas**

En cada uno de los grupos de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las 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            | Frecuencia             | Reacción adversa   |
|---|------------------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Poco frecuentes        | Se han notificado anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina.  |
|   | Raras                  | Raramente se ha producido eosinofilia durante el tratamiento con apomorfina HCl.   |
| Trastornos del sistema inmunológico             | Raras                  | Debido a la presencia de metabisulfito de sodio, pueden producirse reacciones alérgicas (que incluyen anafilaxia y broncoespasmo).   |
| Trastornos psiquiátricos                        | Frecuentes             | Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La apomorfina se debe usar con especial precaución en estos pacientes. Se han producido trastornos neuropsiquiátricos (que incluyen episodios de confusión leve transitoria y alucinaciones visuales) durante el tratamiento con apomorfina HCl.    |
|   | Frecuencia no conocida | <b>Trastornos del control de los impulsos</b><br><br>Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluida la apomorfina clorhidrato, pueden desarrollar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). |

|   |                 |  |
|---|-----------------|--|
| Trastornos del sistema nervioso                     | Frecuentes      | Se puede producir, al inicio del tratamiento, una sedación transitoria con cada dosis de apomorfina HCl que suele remitir en las primeras semanas de tratamiento.<br><br>La apomorfina se asocia con somnolencia.<br><br>También se han notificado mareos. |
|   | Poco frecuentes | La apomorfina puede inducir discinesias durante los periodos “on”, que pueden ser severas en algunos casos, y en algunos pacientes pueden conllevar la suspensión del tratamiento.   |
| Trastornos vasculares                               | Poco frecuentes | Se observa, con poca frecuencia, hipotensión ortostática, que por lo general es transitoria (ver sección 4.4).   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes      | Se han notificado bostezos durante el tratamiento con apomorfina.  |
|   | Poco frecuentes | Se han notificado dificultades respiratorias.  |
| Trastornos gastrointestinales                       | Frecuentes      | Náuseas y vómitos, en particular cuando se inicia el tratamiento con apomorfina por primera vez, y habitualmente como consecuencia de no administrar domperidona (ver sección 4.2).  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Poco frecuentes | Se ha notificado erupción cutánea local y generalizada.  |

|   |                        |   |
|---|------------------------|---|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes         | La mayoría de los pacientes presenta reacciones en el lugar de administración, especialmente con el uso continuo. Estas reacciones pueden incluir nódulos subcutáneos, induración, eritema, dolor con la palpación y paniculitis. También pueden producirse otras reacciones locales (tales como irritación, picor, moratones y dolor). |
|   | Poco frecuentes        | Se han notificado necrosis en el lugar de administración y ulceración.  |
|   | Frecuencia no conocida | Se ha notificado edema periférico.  |
| Exploraciones complementarias                                     | Poco frecuentes        | Se han notificado resultados positivos en las pruebas de Coombs en pacientes tratados con 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 nacional de notificación <https://www.notificaram.es/>

#### **4.9 Sobredosis**

La experiencia clínica en casos de sobredosis de apomorfina administrada por esta vía es escasa. Los síntomas de una sobredosis pueden ser tratados de forma empírica, tal como se sugiere a continuación:

La emesis excesiva puede tratarse con domperidona.

La insuficiencia respiratoria puede tratarse con naloxona.

Hipotensión: Se deberán tomar las medidas apropiadas, p. ej: elevar la parte de los pies de la cama.

La bradicardia puede tratarse con atropina.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: dopaminérgicos; agonistas dopaminérgicos  
Código ATC: N04B C07



### Mecanismo de acción

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

### Efectos farmacodinámicos

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La apomorfina, un agonista potente, ha sido utilizada en estudios crónicos y agudos de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurológicos. Después de la inyección subcutánea, su farmacocinética sigue 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. De la absorción del medicamento, el volumen de inyección, la perfusión subcutánea y la perfusión intravenosa, se puede concluir que la apomorfina se absorbe rápida y completamente del tejido subcutáneo, existiendo una relación con el rápido inicio de los efectos clínicos (4 a 12 minutos). La breve duración de la acción clínica del medicamento (aproximadamente 1 hora) se explica por el 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 datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas por vía subcutánea, más allá de la información incluida en otras secciones de la Ficha técnica.

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Se ha investigado el efecto de la apomorfina en la reproducción en ratas. La apomorfina no resultó teratogénica en esta especie, aunque se observó que las dosis que eran tóxicas para la madre pueden producir una pérdida de cuidados maternos y fallo respiratorio en las crías recién nacidas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Metabisulfito de sodio (E223)  
Ácido clorhídrico (37%) para ajustar el pH  
Hidróxido de sodio (99%) para ajustar el pH  
Agua para inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

Sin abrir: 3 años.

Una vez abierta: Uso inmediato.

Después de la dilución:

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2°C – 8°C y 25°C cuando se diluye el medicamento con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o con agua para inyectables en jeringas de polipropileno. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas a 2°C – 8°C, a menos que la apertura y dilución hayan tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de cristal tipo I, transparentes e incoloras que contienen 2 ml de solución inyectable, en envases de 5 ó 10 ampollas.

Ampollas de cristal tipo I, transparentes e incoloras que contienen 5 ml de solución inyectable, en envases de 5 ó 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No utilizar si la solución adquiere un color verde. Antes del uso, se debe inspeccionar visualmente la solución. Únicamente se utilizarán las soluciones que sean transparentes e incoloras o amarillas pálidas.

Únicamente para un solo uso.

Apomorfina clorhidrato es compatible con solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (al 0,9%) y agua para inyectables.

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**

Archimedes Pharma UK Limited  
Galabank Business Park,  
Galashiels,  
TD1 1QH  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

72074

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

Abril 2010

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

De abril de 2015