

## FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL

### APO-go

Ampollas 10 mg/mL

Apomorfina ~~clorhidrato~~ ~~hidrocloruro~~

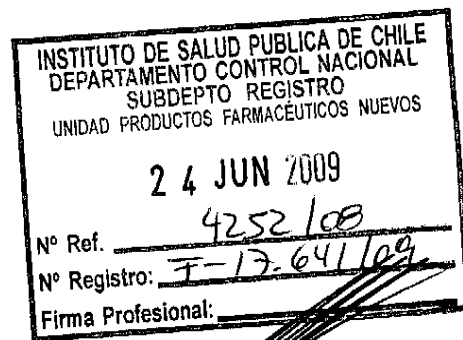
### Fórmula

Contenido por ml:

Cada ampolla contiene:

Apomorfina ~~clorhidrato~~ ~~hidrocloruro~~ .....10 mg

Excipientes: Metabisulfito de sodio, Agua para inyección, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio.



### Clasificación farmacológica y/o terapéutica

Antiparkinsoniano

### Propiedades Farmacológicas

#### Propiedades Farmacodinámicas:

Apomorfina es un estimulante directo de los receptores de dopamina y mientras posea ambas propiedades de receptor agonista D1 y D2, no comparte el transporte o las vías metabólicas de levodopa.

Aunque, en animales de experimentación intactos, la administración de apomorfina suprime la velocidad de activación de las células nigro-estriadas y en dosis bajas produce una reducción en la actividad locomotora (pensado para representar la inhibición pre-sináptica de la liberación de dopamina endógena) sus acciones sobre la incapacidad motora parkinsoniana son probables de ser mediadas en los sitios de los receptores post-sinápticos. Este efecto bifásico también es visto en seres humanos.

#### Propiedades Farmacocinéticas:

Apomorfina, un potente agonista, ha sido utilizada en estudios agudos y crónicos de parkinsonismo y en otros trastornos neurológicos. Después de una inyección subcutánea su destino puede ser descrito por un modelo de dos compartimientos, con una vida media de distribución de 5 minutos y una vida media de eliminación de 33 minutos. La respuesta clínica correlaciona bien con los niveles de apomorfina en el líquido cerebroespinal; la distribución de la droga es descrita de la mejor forma por un modelo de dos compartimientos. De la absorción de la droga, volumen de la inyección, infusión subcutánea, e infusión intravenosa, se puede concluir que apomorfina se absorbe rápidamente y totalmente desde el tejido subcutáneo, lo que correlaciona con el inicio rápido de los efectos clínicos (4-12 minutos), y la breve duración de la acción clínica de la droga (alrededor de 1 hora) explicada por su rápido clearance. El metabolismo de apomorfina en humanos no demuestra la interconversión a enantiómeros, ni la metilación a (iso) apocodeína. Aproximadamente el diez por ciento de su metabolismo es por glucuronidación y sulfonación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Información sobre seguridad preclínica.

Se ha investigado el potencial tóxico de apomorfina, en estudios a dosis repetidas en ratas y monos, mediante inyección subcutánea. Cambios del comportamiento fueron atribuidos a la farmacología de la droga, hubo además irritación local en el sitio de la inyección subcutánea sin observarse otros efectos indeseados.

En 1984, Suter reportó sobre la prueba de Ames en la cual apomorfina dio un resultado positivo en la variedad TA 1537 en presencia de S9. Una nueva serie de estudios de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro* demostraron claramente que apomorfina HCl era una genotoxina *in vitro* pero no *in vivo*.

Los niveles de dosis usados en los estudios de mutagenicidad implicaron un factor de seguridad de entre 16x y 13x cuando compararon los niveles de tejido humano, después de la exposición a la dosis potencial máxima. Esto indica un peligro potencial mínimo que podría considerarse aceptable en razón de la mejoría en la calidad de la vida del paciente.

No hay datos sobre teratogenicidad o fertilidad animal. No se han desarrollado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

### Indicaciones y Usos Clínicos

Tratamiento de las fluctuaciones motoras que inhabilitan a pacientes con la enfermedad de Parkinson que persisten luego del tratamiento con levodopa y/o otros agonistas de la dopamina.

### Contraindicaciones

*APO-go* está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria, demencia, **trastornos psicóticos** o insuficiencia hepática.

El tratamiento intermitente con **apomorfina clorhidrato** no es adecuado en pacientes con una respuesta "ON" a la levodopa la cual **es se vea** ensombrecida por severas disquinesias o distonías.

Las ampollas de *APO-go* no deben ser administradas a pacientes que presenten hipersensibilidad a apomorfina o a cualquiera de los excipientes del producto.

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

### Interacciones

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con apomorfina HCl están ciertos de recibir medicamentación concomitante para su enfermedad de Parkinson. En las primeras etapas de la terapia con apomorfina HCl el paciente debe ser monitorizado debido a los efectos indeseados inusuales o signos de potenciación del efecto.

Las drogas neurolepticas pueden tener un efecto antagonístico si son utilizadas con apomorfina. **Hay una posible interacción entre clozapina y apomorfina, sin embargo la clozapina se puede usar también para reducir los síntomas de las complicaciones neuropsiquiátricas.**

**No se han estudiado los posibles efectos de apomorfina en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos. Por consiguiente se recomienda precaución cuando se combina apomorfina con otros medicamentos, especialmente aquellos con un estrecho rango terapéutico.**

Drogas antihipertensivas y cardiacas: Aún cuando se co-administra domperidona, apomorfina puede potenciar los efectos antihipertensivos de estas drogas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

### **Embarazo y lactancia**

No se han conducido estudios de reproducción en animales. No se sabe si apomorfina puede dañar el feto o afectar la capacidad reproductiva de la madre. Por lo tanto, no se recomienda la administración de apomorfina HCl a mujeres con posibilidades de quedar embarazadas.

No se sabe si apomorfina es excretada por la leche materna. Sin embargo, no se recomienda el amamantamiento en madres bajo terapia con apomorfina HCl.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas**

Apomorfina puede tener un efecto sedativo, los pacientes afectados no deben conducir u operar maquinarias.

### **Precauciones**

Apomorfina HCl debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, pulmonar o cardiovascular y personas propensas a las náuseas y vómitos.

Se recomienda una precaución extra durante el inicio de la terapia en pacientes ancianos y/o debilitados.

Apomorfina puede producir hipotensión, aún cuando se haya administrado el pretratamiento con domperidona, se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o en pacientes que tomen drogas vasoactivas como antihipertensivos, y especialmente en pacientes con hipotensión postural preexistente.

Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson. En algunos pacientes, *APO-go* puede exacerbar los problemas neuropsiquiátricos; ~~existe evidencia de estudios clínicos que *APO-go* puede mejorar estos síntomas~~, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se administre apomorfina a estos pacientes.

### **Incompatibilidades**

Este producto no puede ser mezclado con otro, a menos que se asegure su compatibilidad.

### **Reacciones Adversas**

Náuseas y vómitos, particularmente cuando se inicia el tratamiento con apomorfina, generalmente como resultado de la omisión de domperidona.

Hipotensión, la hipotensión postural ocurre infrecuentemente y es generalmente transitoria.

Reacción local del sitio de la inyección. Induración local (escleroma) y nódulos (generalmente asintomáticos) se desarrollan a menudo en los sitios de inyección en la mayoría de los pacientes. En pacientes con altas dosis de apomorfina HCl esta reacción puede persistir y dar lugar a áreas de eritema e induración. Se ha reportado paniculitis en pacientes a los cuales se les hizo una biopsia de piel. Asegurarse de que las áreas de ulceración no se infecten.

Estos efectos locales subcutáneos pueden, a veces, reducirse rotando los sitios de inyección, inyección con una dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% y posiblemente ultrasonido (si es posible) en las áreas de nodularidad e induración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Disquinesia. Apomorfina puede inducir disquinesias durante los períodos de "ON" la que puede ser severa en algunos casos, y en algunos pacientes puede dar lugar a la cesación de la terapia.

Trastornos neuro-psiquiátricos. Éstos son comunes en pacientes con Parkinson. Durante la terapia con apomorfina puede haber confusión leve y transitoria y alucinaciones visuales. Existe evidencia que para algunos pacientes, los trastornos neuropsiquiátricos pueden exacerbarse con apomorfina. ~~también hay estudios clínicos que evidencian que APO-go puede mejorar estos síntomas.~~

Puede ocurrir sedación transitoria con cada dosis de apomorfina HCl al inicio de la terapia, la que **suele resolverse en las primeras** ~~permanece sólo unas pocas semanas de~~ **tratamiento.**

Anemia hemolítica positiva de Coomb's se ha reportado raramente en pacientes tratados con levodopa y apomorfina.

Eosinofilia ha sido reportada (raramente) durante el tratamiento con apomorfina HCL.

**Se ha notificado erupción local y generalizada.**

**Pueden producirse reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia y broncoespasmo) debido a la presencia de bisulfito de sodio.**

**Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo apomorfina, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, especialmente con dosis altas, han notificado ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, que generalmente es reversible con la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento.**

### **Sobredosis**

Hay poca experiencia clínica sobre la sobredosificación con apomorfina por vía subcutánea.

Los síntomas de la sobredosis pueden ser tratados empíricamente:

- Los vómitos excesivos puede tratarse con domperidona.
- La depresión respiratoria se puede tratar con naloxona.
- Hipotensión: tomar las medidas apropiadas, por ejemplo: levantar los pies de la cama.
- Bradicardia se puede tratar con atropina.

### **Vía de Administración y Posología**

#### **Vía de administración:**

APO-go ampollas de 10 mg/ml se utilizan subcutáneamente mediante inyección de bolo intermitente.

APO-go ampollas de 10 mg/ml pueden también administrarse mediante infusión subcutánea continua por medio de una minibomba.

**Apomorfina no debe utilizarse por vía intravenosa.**

**Posología :**

Adultos:

Administración:

*Selección de los pacientes para inyecciones de APO-go:*

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con *APO-go* deben ser capaces de reconocer el comienzo de sus síntomas "OFF" y ser capaces de inyectarse ellos mismos o de tener a alguien responsable capaz de inyectarlos cuando lo requieran.

Es esencial una administración previa de domperidona, generalmente 20 mg tres veces al día, por al menos dos días antes de la iniciación de la terapia.

Apomorfina puede ser inicializada en el ambiente controlado de un médico o especialista clínico. El paciente puede ser evaluado por un médico con experiencia en el tratamiento del Parkinson. El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas dopaminérgicos, puede optimizarse antes de comenzar el tratamiento con *APO-go*.

*Determinación de la dosis de inicio.*

La dosis apropiada para cada paciente es establecida mediante un esquema de dosificación incremental. Se sugiere el siguiente esquema de dosis:

1-1,5 mg de apomorfina HCl (0,1 – 0,15 mL), equivale aproximadamente a 15-30 microgramos/kg, puede inyectarse subcutáneamente durante un período hipoquinético u "OFF" (el paciente tiene dificultad en su desplazamiento), el paciente es observado a los 30 minutos en espera de una respuesta motora.

Si no se obtiene respuesta, o la respuesta es inadecuada, se inyecta subcutáneamente una segunda dosis de 2 mg de apomorfina HCl (0,2 mL), el paciente es observado a los 30 minutos en espera de una respuesta adecuada.

La dosificación puede ser incrementada aumentando la cantidad de inyecciones, teniendo al menos cuarenta minutos de intervalo entre las inyecciones, hasta obtener una respuesta motora satisfactoria.

*Establecimiento del tratamiento.*

Una vez determinada la dosis apropiada, una sola inyección subcutánea puede administrarse en el abdomen bajo o en el exterior del muslo en las primeras muestras de un episodio de "OFF". El paciente debe entonces ser observado la siguiente hora para determinar la calidad de su respuesta al tratamiento. Alteraciones en la dosificación pueden ser hechas de acuerdo a la respuesta del paciente.

La dosificación óptima de apomorfina HCl varía entre los individuos pero, una vez establecida, permanece relativamente constante para cada paciente.

*Precauciones en la continuidad del tratamiento.*

La dosis diaria de *APO-go* varía ampliamente entre los pacientes, generalmente ésta se sitúa dentro del rango de 3-30 mg, divididas entre 1 a 10 inyecciones y a veces 12 inyecciones separadas por día.

Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina HCl no exceda los 100 mg y que los bolos inyectados individuales no excedan los 10 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

En estudios clínicos usualmente ha sido posible hacer alguna reducción en las dosis de levodopa; este efecto varía considerablemente entre pacientes y debe ser cuidadosamente manejado por un médico especialista.

Una vez que se haya establecido el tratamiento, la terapia con domperidona puede disminuirse gradualmente en algunos pacientes, pero puede eliminarse exitosamente sólo en algunos, sin síntomas de hipotensión o vómitos.

#### *Infusión continua*

Los pacientes que han demostrado una buena respuesta del período de "ON" durante la etapa de la iniciación, pero que sus controles totales siguen siendo insatisfactorios con las inyecciones intermitentes, o que requieren muchas y frecuentes inyecciones (más de 10 por día), pueden ser transferidos a un sistema de infusión subcutánea continua por medio de una bomba de infusión, como sigue:

- La infusión continua comienza con una velocidad de 1 mg/hr de apomorfina HCl (0,1 mL), aumentando de acuerdo a la respuesta individual. Los aumentos en la velocidad de infusión no deben exceder los 0,5 mg/hr en intervalos de no menos de 4 horas. El rango de la velocidad de infusión puede ir entre 1 mg y 4 mg (0,1 mL y 0,4 mL), equivalente a 0,015 – 0,06 mg/kg/hora. Las infusiones deben realizarse al despertar el paciente solamente. A menos que el paciente esté experimentando problemas severos por la noche, no se aconsejan infusiones de 24 horas. En cualquier caso, el sitio de la infusión debe ser cambiado cada 12 horas.

Normalmente los pacientes necesitan suplir su infusión continua con alzas intermitentes del bolo mediante el sistema de bomba cuanto sea necesario. Los pacientes que experimentan severas disquinesias deben utilizar solamente la dosis del bolo cuando sea absolutamente necesario.

#### *Niños y adolescentes.*

*APO-go* ampollas está contraindicado en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

#### *Ancianos*

Los ancianos están bien representados en la población de pacientes con enfermedad de Parkinson y constituyen una alta proporción de aquellos estudiados en los ensayos clínicos de *APO-go*. El manejo de pacientes ancianos tratados con *APO-go* no difiere del de los pacientes más jóvenes

### **Presentaciones**

#### **Envase de Venta:**

Estuche de cartulina conteniendo pack de 5 ampollas de 5 mL.