



SPECIAL INTERNATIONAL

NEUROLOGÍA

Núm 02 | 2015

Sumario

Artículos

When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies | [pág 1](#)

Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? | [pág 3](#)

The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. | [pág 5](#)

Comentarios:

Antonio Salvador Aliaga

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia)

Marta Navarro Lozano

Servicio de Neurología. Hospital Comarcal del Noroeste (Murcia)

Rosa Yáñez Baña

Servicio de Neurología. Hospital de Cristal (Ourense)

Consejo editorial:

Instituto Español de Formadores en Salud (IEFS)



Edita



C/Urano 8, Entreplanta D • 28850 Torrejón de Ardoz
www.id-medica.com

Depósito legal:

© 2015 INFORMACIONES DIGITALES Y COMUNICACIÓN, S. L. Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

ARTÍCULO

When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies

Paul F Worth ^{a,b}

^a *Department of Neurology, Norfolk and Norwich University Hospital NHS Foundation Trust, Norwich, UK*

^b *University of East Anglia, Norwich, UK*

Worth PF. *Pract Neurol* 2013;13:140–152.

Abstract

Levodopa-induced motor complications of Parkinson's disease, including motor fluctuations and dyskinesias, become increasingly frequent as the disease progresses, and are often disabling.

Oral and transdermal therapies have limited efficacy in controlling these problems. Advanced device-aided therapies, including continuous infusion of apomorphine, deep brain stimulation and levodopa-carbidopa intestinal gel can all ameliorate these complications. This review summarises the principles of each of these therapies, their modes of action, efficacy and adverse effects, and gives advice on timely identification of suitable patients and how to decide on the most appropriate therapy for a given patient.

Comentarios

Antonio Salvador Aliaga¹

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia)

En la evolución clínica de la Enfermedad de Parkinson (EP), la levodopa oral puede inducir complicaciones motoras, incluyendo fluctuaciones motoras, discinesias coreicas, con el perjuicio que ello conlleva. En el manejo del paciente con EP avanzada, disponemos de otras alternativas además del tratamiento médico convencional: infusión continua de apomorfina,

cirugía funcional (estimulación bilateral del núcleo subtalámico) e infusión duodenal de levodopa-carbidopa.

Cuando aparecen las complicaciones anteriormente mencionadas, podemos optar a una de las tres alternativas de tratamiento, individualizando el tratamiento adecuado a cada paciente.

Infusión de apomorfina: La apomorfina es un agonista dopa-

minérgico (AD) no ergótico. Tiene vida plasmática muy corta y metabolismo rápido, por ello no es un fármaco de uso oral (inicio de acción en 15', duración del efecto 45'-50'). Es el único AD con una potencia similar a la levodopa.

La infusión continua de apomorfina ha demostrado ser eficaz en estudios retrospectivos y abiertos prospectivos, tanto en monoterapia, como en terapia combinada con levodopa.

La infusión continua de apomorfina ha demostrado ser eficaz en estudios retrospectivos y abiertos prospectivos, tanto en monoterapia, como en terapia combinada con levodopa en más de 400 pacientes. Los pacientes incluidos en estos estudios fueron pacientes con EP idiopática, con buena respuesta a la levodopa, fluctuaciones motoras moderadas/graves o discinesias a pesar de tratamiento estándar optimizado. La apomorfina en in-

fusión es un tratamiento que no tiene un claro límite de edad para su inicio, aunque debe emplearse con cautela en pacientes de edad avanzada.

La indicación de la apomorfina en infusión es: Tratamiento de las fluctuaciones motoras (fenómeno on-off) en pacientes con EP que no están suficientemente controladas con el tratamiento antiparkinsoniano.

Los pacientes candidatos son aquellos con fluctuaciones motoras graves cuyo control general no sea adecuado si se utilizan inyecciones intermitentes de apomorfina, los que requieran muchas y frecuentes inyecciones de apomorfina, los pacientes con discinesias relacionadas con el tratamiento dopaminérgico, a pesar de una terapia optimizada, y pacientes no candidatos a estimulación cerebral profunda (ECP).

Infusión de duodopa: La levodopa en combinación con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, continúa siendo un tratamiento médico eficaz para la EP. La absorción de levodopa (LD) administrada por vía oral tiene lugar en una pequeña porción del intestino delgado proximal y depende del vaciamiento gástrico que suele

ser impredecible y enlentecido en los pacientes con EP. Esto provoca una estimulación pulsátil de los receptores de la dopamina dependiente de los niveles de levodopa en sangre y da lugar al desarrollo de complicaciones motoras tales como el deterioro, fin de dosis o discinesias.

La estimulación dopaminérgica continua permite una estimulación de los receptores dopaminérgicos de dopamina estriatal más fisiológica consiguiendo una reducción e incluso eliminación de las fluctuaciones motoras y de las discinesias.

Cirugía Funcional: Los criterios de inclusión son el diagnóstico de la EP de acuerdo con el protocolo CAPSIT; y la presencia de manifestaciones clínicas que causan discapacidad, como: temblor, discinesias severas inducidas por levodopa y fluctuaciones motoras con periodos off severos y prolongados.

Conclusiones: Se debe individualizar la terapia apropiada a cada paciente y no demorar el tratamiento con una de las terapias avanzadas cuando el paciente ha llegado a esta fase de la enfermedad y la medicación convencional ha dejado de ser efectiva.

DOI: <http://dx.medra.org/10.14683/SIN2015/2.1>

ARTÍCULO

Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery?K. Ray Chaudhuri^a, Alexandra Rizos^b, Kapil D. Sethi^c^a National Parkinson Foundation Centre of Excellence and National RLS, King's College Hospital, 9th Floor Ruskin Wing, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK^b King's College Hospital, 9th Floor Ruskin Wing, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK^c Department of Neurology, Georgia Regents University, 1429 Harper Street, HF-1121, Augusta, GA 30912, USA

J Neural Transm (2013) 120:1305–1320

Abstract

The complications of long-term levodopa therapy for Parkinson's disease (PD) include motor fluctuations, dyskinesias, and also nonmotor fluctuations—at least equally common, but less well appreciated—in autonomic, cognitive/psychiatric, and sensory symptoms.

In seeking the pathophysiologic mechanisms, the leading hypothesis is that in the parkinsonian brain, intermittent, nonphysiological stimulation of striatal dopamine receptors destabilizes an already unstable system. Accordingly, a major goal of PD treatment in recent years has been the attainment of continuous dopaminergic stimulation (CDS)—or, less theoretically (and more clinically verifiable), continuous drug delivery (CDD). Improvements in the steadiness of the plasma profiles of various dopaminergic therapies may be a signal of progress. However, improvements in plasma profile do not necessarily translate into CDS, or even into CDD to the brain. Still, it is reassuring that clinical studies of approaches to CDD have generally been positive. Head-to-head comparative trials have often failed to uncover evidence favoring such approaches over an intermittent therapy. Nevertheless, the findings among recipients of subcutaneous apomorphine infusion or intrajejunal levodopa/carbidopa intestinal gel suggest that nonmotor PD symptoms or complications may improve in tandem with motor improvement. In vivo receptor binding studies may help to determine the degree of CDS that a dopaminergic therapy can confer. This may be a necessary first step toward establishing whether CDS is, in fact, an important determinant of clinical efficacy.

Certainly, the complexities of optimal PD management, and the rationale for an underlying strategy such as CDS or CDD, have not yet been thoroughly elucidated.

ComentariosMarta Navarro Lozano²*Servicio de Neurología. Hospital Comarcal del Noroeste (Murcia)*

En pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) avanzada aparecen complicaciones motoras (fluctuaciones motoras, discinesias) y no motoras (trastornos del humor, deterioro cognitivo, disautonomía, dolor, etc.), en relación al tratamiento a largo plazo con levodopa (50% de los pacientes a los 5 años y casi el 80% a los 10).

Estas complicaciones estarían relacionadas con la pérdida de terminales dopaminérgicas presinápticas y con la pérdida de capacidad para

almacenar dopamina en el estriado. Ello producirá una importante limitación funcional y para las actividades de la vida diaria, así como un menoscabo en la calidad de vida. Diferentes estudios indican que las complicaciones al tratamiento prolongado con levodopa se deben a la estimulación intermitente de los receptores dopaminérgicos a nivel del estriado, lo cual no sería fisiológico. Por ello, uno de los mayores avances terapéuticos en la EP avanzada es el desarrollo de tratamientos con

estimulación dopaminérgica continua y así controlar las complicaciones motoras y no motoras de la EP avanzada.

Aparecerán complicaciones motoras y no motoras entre el 50% y 80% de los pacientes en el tratamiento a largo plazo con levodopa.

Apomorfina y la infusión intestinal de levodopa/carbidopa son terapias disponibles con infusión continua para pacientes con EP avanzada y fluctuaciones motoras severas. Se administran durante las horas en las que el paciente está despierto. Apomorfina es un agonista dopaminérgico no ergotamínico con afinidad por el receptor D2. Se administra de forma subcutánea a través de una bomba de infusión continua o bien mediante un pen como rescate de los episodios de off. En pequeños estudios ha demostrado reducir sustancialmente las discinesias y reducir el tiempo en off.

Las guías de práctica clínica actual, basadas en la evidencia, reconocen que tanto ropirinol como pramipexol, en su formulación estándar, son efectivos como terapia de inicio en EP para control de síntomas motores y prevención de complicaciones motoras, especialmente en pacientes jóvenes. Diferentes estudios de inicio de tratamiento en EP con agonistas dopaminérgicos frente a levodopa demuestran mayor tasa de fluctuaciones motoras en el grupo tratado con levodopa de forma precoz, mientras que en el inicio precoz de rasagilina no mostraría mayor tasa de complicaciones motoras frente al grupo control que no recibió dicha terapia (Tempo Study). En otro estudio a 39 semanas, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto al desarrollo de discinesias y periodos *off* entre los grupos que recibieron terapia con levodopa/carbidopa/entacapona y los que tomaron sólo levodopa/carbidopa; mientras que en estudios de mayor seguimiento si existe evidencia de

desarrollo de complicaciones motoras de forma más prevalente para el primer grupo. Por ello, varios metaanálisis recomiendan para la EP inicial, comenzar con agonistas dopaminérgicos para prevenir posteriores complicaciones motoras.

En relación al tratamiento farmacológico en la EP avanzada, metaanálisis recientes demuestran que como tratamientos asociados a levodopa, los agonistas dopaminérgicos, inhibidores COMT y MAO-B, son eficaces en control de los síntomas motores, mejoran el tiempo en off, pero a expensas de la aparición de discinesias. En relación a la terapia de infusión continua, actualmente no existen estudios doble ciego para el tratamiento con apomorfina de forma mantenida. Sin embargo en 2004 una revisión no controlada de varios estudios abiertos demostró que el tratamiento con infusión de apomorfina subcutánea reducía el tiempo en off y la incidencia, duración y severidad de las discinesias. En uno de los estudios, que incluyó a 12 pacientes, se logró suspender la medicación oral en 4 de ellos.

Varios metaanálisis recomiendan para la EP inicial, comenzar con agonistas dopaminérgicos para prevenir posteriores complicaciones motoras.

En cuanto al tratamiento con infusión intraduodenal de levodopa/carbidopa, existe un estudio

randomizado que lo compara con tratamiento oral convencional, y demuestra una mejoría en el tiempo on y reducción en el periodo off significativa en el grupo tratado con infusión intraduodenal.

Con respecto al tratamiento de los síntomas no motores de la EP, un estudio evidenció mejoría en la calidad de vida y en otras escalas de depresión y estado de ánimo en pacientes con EP inicial tratados con levodopa/carbidopa/entacapona. Un reciente estudio con parche de rotigotina objetivó mejoría en el insomnio de conciliación, fatiga y somnolencia matutina en el grupo de pacientes con EP que recibió dicha terapia. Por su parte, dos estudios prospectivos (frente a placebo) demostraron que el tratamiento con apomorfina en infusión continúa mejoraba sustancialmente los despertares frecuentes durante la noche, la nicturia, distonía y el dolor, así como una mejoría en las escalas de calidad de vida en estos pacientes. Otro estudio prospectivo y abierto objetivó mejoría significativa de las escalas de calidad de vida en pacientes en los que se cambió la terapia convencional por infusión intestinal de levodopa/carbidopa. Ello sugiere que los síntomas no motores en la EP mejorarían de forma paralela a la mejora de la clínica motora en los pacientes en los que se instauran tratamientos de infusión continua.

Conclusiones: Se debería conseguir una estimulación dopaminérgica mantenida para un mejor control de los síntomas motores y no motores de la enfermedad en fases avanzadas.

ARTÍCULO

The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease.Karoline Wenzel ^a, Carl Nikolaus Homann ^{a,b}, Giovanni Fabbrini ^{c,d}, Carlo Colosimo ^c^a Department of Neurology, Medical University of Graz, Graz, Austria^b St Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia^c Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University of Rome, viale dell'Università 30, 00185 Rome, Italy^d IRCCS Neuromed Institute, Pozzilli (IS), Italy

Expert Rev. Neurother. Early online, 1–11 (2014)

Abstract

Continuous subcutaneous apomorphine infusion therapy (CSAI) has proved to be effective in advanced Parkinson's Disease patients with motor fluctuations not controlled by oral or transdermal medication. In this clinical setting it competes directly with intrajejunal levodopa and deep brain stimulation (DBS), however randomised controlled comparative studies are lacking. The advantages of CSAI is that it is the least invasive of these three therapeutic options, is reversible, practical to use and has shown significant efficacy for the management of both peak-effect dyskinesias and off-period nonmotor-symptoms. Contraindications to the use of CSAI are severe dementia or neuropsychiatric symptoms and severe biphasic dyskinesias, however unlike DBS, advanced age is not a contraindication. This review summarises the evidence regarding efficacy, safety and tolerability of CSAI, provides guidance on the selection of suitable patients and gives practical instructions on how to initiate CSAI and manage possible adverse events.

ComentariosRosa Yáñez Baña³*Servicio de Neurología. Hospital de Cristal (Ourense)*

Esta amplia revisión resume la evidencia de la eficacia y tolerabilidad de la apomorfina sc (intermitente y en infusión continua) en la enfermedad de Parkinson (EP). Nos aporta datos útiles para la selección adecuada de los pacientes candidatos.

Los primeros trabajos publicados con apomorfina intermitente sc en la EP refieren reducciones del tiempo Off del 44% - 50% y mejorías en la UPDRS motora de 35 - 77%. Y, aunque se observa acortamiento de la duración del efecto terapéutico en los pacientes más graves (52 min leves vs 28 min en graves) no se objetiva tolerancia. Además se obtienen mejorías importantes en las escalas de calidad de vida.

El estudio APO202 randomizado, prospectivo, doble ciego, controla-

do con placebo (29 pacientes) mostró una disminución significativa del tiempo off ($p < 0.001$) en el grupo de apomorfina, con un efecto comparable al de la levodopa sin un aumento en la gravedad de las discinesias. Varios trabajos confirman que la eficacia se mantiene a largo plazo: APO302, APO301, APO303; y su rapidez de acción, la sitúa como una opción de elección en la acinesia matutina y para el control de periodos de retraso en la acción de la LD como el que ocurre en los pacientes con retraso del vaciado gástrico,

La respuesta eficaz con apomorfina se obtiene en 96% de los pacientes y se alcanza una reducción del tiempo off media de 40 minutos.

Los estudios de apomorfina en infusión subcutánea continua muestran

reducciones del tiempo off medias del 58.2% y disminuciones en la dosis de LD de 45.9% durante periodos de observación de 6 - 57 meses. El efecto sobre las discinesias es variable dependiendo de los trabajos publicados pero en general se reduce la intensidad entre 31 - 65% y la duración desde 11 hasta 85%. Las mayores reducciones se obtienen en los pacientes que han disminuido más las dosis de LD o los que mantienen monoterapia con apomorfina. Otros trabajos no encuentran cambios.

La eficacia de la apomorfina sc en infusión se mantiene en el tiempo y un estudio observacional retrospectivo, realizado en 35 centros, demuestra que tras 4 años de tratamiento con apomorfina 82 de 166 pacientes permanecen con el tratamiento, la dosis

de LD media diaria pudo reducirse de 1405 a 800 mg ($p < 0,0001$), el tiempo off disminuyó en 80% (6.64 h 1,36, $p < 0.0001$) y las discinesias disminuyen en un 31%.

No existe tanta evidencia de la eficacia de la apomorfina en los síntomas no motores (SNM). Estudios de pocos pacientes se reportan mejorías en el sueño, función vesical, sexual, estreñimiento, dolor y distonia durante el tiempo off. Es interesante el posible efecto antipsicótico atribuido a la apomorfina en este sentido, se refieren pacientes con alucinaciones visuales e ideación delirante que no presentan empeoramiento con apomorfina; aunque los datos globales de los que se dispone sobre su influencia sobre los síntomas psicóticos no son concluyentes. Más controvertido es su papel en el desarrollo del trastorno de control de impulsos (TCI).

La apomorfina tiene un buen perfil de seguridad y los efectos adversos más frecuentes son la aparición de nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección, que en el 10 – 20% de los casos pueden desarrollar úlceras necróticas o paniculitis. La somnolencia y los ataques de sueño pueden aparecer como con otros agonistas orales.

El posicionamiento terapéutico de la apomorfina en la EP avanzada es indiscutible y está en línea a la infusión intrayeyunal de Duodopa y la DBS. No hay estudios comparativos

que permitan afirmar la superioridad de uno de ellos, pero se ha referido eficacia en los síntomas motores similares a los obtenidos con la DBS; aunque esta última opción es más eficaz en el control de las discinesias. La infusión de Duodopa reduce el tiempo off en un 60 – 90% siendo superior su eficacia sobre las discinesias sobre la apomorfina pero inferior a la DBS. La necesidad de cirugía (yeyunostomía endoscópica percutánea) con riesgo de infecciones locales y más raramente peritonitis grave así como los problemas derivados del dispositivo de infusión que obligan a recambios en el sistema, la convierten en una opción más invasiva que la apomorfina.

La infusión de apomorfina presenta estas ventajas: menos invasiva, reversible y no precisa de hospitalización. Ha demostrado eficacia en el manejo de discinesias y síntomas no motores.

En general hay acuerdo de que la evidencia existente es insuficiente para establecer conclusiones sólidas

o recomendaciones de la superioridad de una opción terapéutica para los pacientes de EP avanzada y en muchos casos la decisión individual se basa en la experiencia individual del neurólogo y la preferencia del paciente. Se puede afirmar en general que la DBS es muy eficaz en el tratamiento del temblor, las discinesias y las fluctuaciones pero pueden agravarse la disartria, los problemas de la marcha y del equilibrio. Tiene los riesgos adicionales de la cirugía estereotáctica y del deterioro neuropsiquiátrico inducido por la neuroestimulación, por tanto no se aconseja en pacientes mayores o en jóvenes con disfunción cognitiva. A diferencia de la DBS la edad avanzada no supone una limitación para la apomorfina o duodopa aunque los pacientes con demencia severa y discinesias complejas no son buenos candidatos para la ISCA o la infusión de Duodopa.

Conclusiones: La infusión de apomorfina es reversible, menos invasiva y no precisa de hospitalización pudiendo iniciarse el tratamiento en el hospital de día; el pequeño tamaño de la bomba además, aporta comodidad adicional para su uso por el paciente. Es conveniente contar con apoyo de enfermera especializada para la información y educación adecuada del paciente y cuidador en el manejo inicial de la bomba y los cuidados posteriores.

DOI: <http://dx.medra.org/10.14683/SIN2015/2.3>

1. Paul F Worth. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol* 2013;13:140–152.
2. K. Ray Chaudhuri. Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? *J Neural Transm* (2013) 120:1305–1320
3. Karoline Wenzel. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* Early online, 1–11 (2014)

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. 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 color amarillado pálido. 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 10 mg/ml solución inyectable se administra por vía subcutánea mediante una inyección en bolo intermitente. Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable puede también administrarse mediante una perfusión subcutánea continua con una minibomba y/o bomba para jeringas. Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable puede diluirse con solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (al 0,9%) o agua para preparaciones inyectables. **Apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.** Posología: **Adultos.** Administración: **Selección de los pacientes apropiados para Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable.** Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable deberán ser capaces de reconocer el inicio de sus síntomas "off" y de 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 debe estar 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 10 mg/ml solución inyectable. **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 10 mg/ml solución inyectable 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 en bolo 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. **Niños y adolescentes.** Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3). **Ancianos.** 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 manejo de los pacientes ancianos tratados con Apomorfina no es distinto del tratamiento de los pacientes más jóvenes. **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:** 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 grave. No debe administrarse Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable a pacientes con hipersensibilidad conocida a la apomorfina o a alguno de los excipientes del medicamento. La apomorfina 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 arritmias tipo torsades de points. 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 10 mg/ml solución inyectable contiene metabisulfito de sodio que, en raras ocasiones, puede causar reacciones de hipersensibilidad graves 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. En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluida la apomorfina, para la enfermedad de Parkinson se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. **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:** Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo Q-T. 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. 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 neurolépticos, 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). **4.6 Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No hay experiencia sobre el uso de apomorfina durante el embarazo. 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 (véase sección 5.3). Apomorfina clorhidrato no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia:** Se desconoce si la apomorfina se excreta en la leche materna. Se debe tomar una decisión con respecto a si se continúa/se suspende la lactancia materna o si se continúa/se suspende el tratamiento con apomorfina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la apomorfina para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe informar a los pacientes tratados con apomorfina 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:** Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100 a <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Raras (≥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	Se han notificado signos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, que generalmente revierten con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluida la apomorfina, especialmente con dosis altas.
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. La apomorfina se asocia con somnolencia. También se han notificado mareos.
	Poco frecuentes	La apomorfina puede inducir discinesias durante los periodos "on", que pueden ser graves 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.

4.9 Sobre dosis: La experiencia clínica en casos de sobre dosis de apomorfina administrada por esta vía es escasa. Los síntomas de una sobre dosis 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. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Archimedes Pharma UK Limited, 250 South Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire, RG2 6UG, Reino Unido. **6. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 72.074. **7. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Abril 2010. **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2010. **9. CONDICIONES DE DISPENSACION:** CN: 1 ENVASE DE 5 AMPOLLAS 665028.8. CON RECETA MEDICA. DIAGNOSTICO HOSPITALARIO. APORTACION REDUCIDA. PVL: 100 PVP: 145,91€, PVP + IVA: 151,75€

Archimedes Pharma Ibérica S.L
Avenida de Monte Alina, 1-A
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid, España
Tel.: +34 (0) 913 510 373

Con la colaboración de:

