



# SPECIAL INTERNATIONAL

## NEUROLOGÍA

Núm 03 | 2015

### Sumario

#### Artículos

Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. | [pág 1](#)

Infusion line preferences of patients prescribed apomorphine for complex Parkinson's disease. | [pág 3](#)

Efficacy of Long-Term Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuations: A Multicenter Study. | [pág 5](#)

Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations. | [pág 7](#)

#### Comentarios:

Ana Rojo Sebastián

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Tania Delgado Ballesteros

Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

Rosa María Yáñez Baña

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

Jacinto Duarte García-Luis

Sección de Neurología, Complejo Hospitalario de Segovia

#### Consejo editorial:

Instituto Español de Formadores en Salud (IEFS)



#### Edita



C/Urano 8, Entreplanta D • 28850 Torrejón de Ardoz

[www.id-medica.com](http://www.id-medica.com)

Depósito legal: M-36576-2014

© 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

#### Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease.

Alegret M. \*, Valldeoriola F., Martí M., Pilleri M., Junqué C., Rumià J., Tolosa E.

\* *Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit, Service of Neurology, Institut de Malalties del Sistema Nerviós, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.*

Mov Disord. 2004 Dec;19(12):1463-9.

### Abstract

Subcutaneous infusion of apomorphine (APM-csi) can provide a comparable improvement on motor function in patients with advanced Parkinson's disease (PD), but the mechanisms by which both therapies exert their effects are different. We analyzed the cognitive effects of APM-csi. We also compared neuropsychological effects induced by STN-DBS and APM-csi in advanced PD to ascertain the neuropsychological aspects relevant in determining the therapeutic procedure that is the most appropriate in a particular patient. We studied 9 patients treated with STN-DBS and 7 patients with APM-csi. Neuropsychological measures included Rey's Auditory-Verbal Learning, Stroop, Trail Making, phonetic verbal fluency, and Judgment of Line Orientation tests. In the APM-csi group, significant changes were not observed in the neuropsychological tests performance. By contrast, in the STN-DBS group, moderate worsening was found in phonetic verbal fluency and Stroop Naming scores that was partially reversible at long-term follow-up and did not have consequences on regular activities. Consequently, these findings could be interpreted as being not relevant in deciding the most suitable treatment in a given patient.

### Comentarios

Ana Rojo Sebastián

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

En la práctica clínica habitual son tres las terapias de las que disponemos aplicables en personas afectas de Enfermedad de Parkinson (EP) avanzada: la infusión continua de apomorfina subcutánea (APM-csi), la estimulación cerebral continua bilateral del núcleo subtalámico

(STN-DBS) y la infusión duodenal continua de un gel de levodopa.

Estos tres tratamientos tienen una eficacia a nivel de función motora bastante similar y mejoran las fluctuaciones y las discinesias. Se han realizado estudios que intentan ayudar a precisar qué pacientes pueden ser los mejores candidatos a cada una de las tres terapias, qué problemas pueden mejorar o, por el contrario, verse empeorados tras la aplicación de estos tratamientos y qué datos clínicos nos pueden ayudar a establecer la decisión de recomendar uno de ellos a un paciente en particular.

En este estudio realizado en el año 2004, el grupo del Hospital Clínic de Barcelona analiza los efectos sobre la cognición a los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento de con APM-sci y los comparan con los observados tras el tratamiento con STN-DBS.

Previamente ya se había descrito que la aplicación de STN-DBS puede provocar empeoramiento de memoria verbal, funciones prefrontales y capacidades visuoespaciales. Es el primer estudio donde se valora los efectos neuropsicológicos de la APM-sci.

Inicialmente son incluidos en el estudio 18 pacientes refractarios

al tratamiento habitual. Son personas candidatas a la aplicación de STN-DBS, pero, en nueve de ellas la lista de espera obligaría a demorar el tratamiento más de un año, por lo que se les propone y aceptan la aplicación de APM-sci. Dos personas del grupo APM-sci no completan el estudio: una lo abandona por alucinaciones visuales y otra por dificultades con el manejo del perfusor, por lo que finalmente se aportan datos de 7 pacientes en tratamiento con APM-sci y 9 con STN-DBS.

Los test aplicados fueron: test de aprendizaje auditivo de Rey, Stroop, Trail Making, fluencia fonética verbal, test de orientación de líneas de Benton así como el MMSE y el test de depresión de Beck. Fueron evaluados en ON una semana antes del inicio del tratamiento y también en ON a los 6 y 12 meses. Para evaluar la función motora fueron evaluadas las escalas UPDRS (en ON y OFF), la escala de movimientos anormales (AIMS) y diarios completados por los pacientes.

Basalmente los grupos eran de características similares. La eficacia a nivel motor (tiempo OFF, peor UPDRS III en OFF) fue similar en ambos grupos pero sólo disminuyeron la severidad y la

duración de las discinesias en el grupo STN-DBS.

En el grupo STN-DBS a los 6 meses se constató un empeoramiento significativo en la fluencia fonética y en la nominación del Stroop test. La fluencia mejoró parcialmente a los 12 meses pero la velocidad de nominación persistió alterada. Los autores postulan que esa alteración es más debida al daño directo sobre la región del cíngulo anterior y el surco paracingulados al introducir los electrodos que a un efecto propio de la estimulación.

En el grupo APM-sci no hubo ningún cambio en los test neuropsicológicos ni a los 6 ni a los 12 meses.

La APM-sci es una buena alternativa en el tratamiento de la EP avanzada especialmente en pacientes en los que las discinesias no son muy relevantes, de eficacia similar a la STN-DBS, siendo poco invasiva y con la que no es esperable que haya efectos secundarios a nivel cognitivo.

### Idea principal

En pacientes con EP avanzada en los que las discinesias son el peor síntoma puede ser más recomendable el tratamiento con STN-DBS, siempre teniendo en cuenta que es una técnica invasiva con potenciales riesgos importantes y que puede deteriorar funciones cognitivas. La APM-sci es una buena alternativa en el tratamiento de la EP avanzada especialmente en pacientes en los que las discinesias no son muy relevantes, de eficacia similar a la STN-DBS, siendo poco invasiva y con la que no es esperable que haya efectos secundarios a nivel cognitivo.

**ARTÍCULO****Infusion line preferences of patients prescribed apomorphine for complex Parkinson's disease.**

J. Parsons\*

*\* Parkinson's disease nurse specialist, Walton Centre, Lower Lane. Liverpool*

British Journal of Neuroscience Nursing. December 2009. Vol. 5, N°12

**Abstract**

There are over 1000 patients with complex Parkinson's disease in the UK undergoing waking-hours apomorphine (APO-go) infusión therapy. Correct line placement in the subcutaneous fat is critical for optimal drug absorption and helps prevent adverse events at the injection site, such as nodule formation. The majority of patients on apomorphine therapy manage their treatment without any nursing involvement, according to the NICE guidelines for Parkinson's disease.

**Aim:** To explore the experiences and preferences of patients with Parkinson's disease using two types of infusion line for apomorphine infusion therapy: the Graseby and Contact/Thalaset lines.

**Method:** A brief five-point questionnaire was sent to 104 patients of two specialist nurses receiving apomorphine infusion therapy for treatment of Parkinson's disease. A total of 69 patients returned completed questionnaires, of whom 51 had used both lines and were able to express a preference.

**Conclusions:** It was demonstrated that the patients preferred an infusion line for apomorphine infusion therapy that had a fine needle design with a 90° insertion technique (the Contact/Thalaset type) because this was found to be easier to insert than a butterfly line and is associated with fewer adverse effects such as pain, nodules and occasional abscess, at the injection site, which leads to better compliance with the drug regimen.

**Comentarios**

Tania Delgado Ballestero

*Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. Barcelona*

La apomorfina es un potente agonista dopaminérgico de administración subcutánea indicado en el tratamiento de las fluctuaciones motores en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) con mala respuesta al tratamiento oral, bien sea en bolus o en infusión continua.

La infusión continua de apomorfina se mantiene durante todo el día, proporcionando una estimulación continua dopaminérgica, por lo que es necesario que la colocación de la aguja sea correcta en la grasa subcutánea

para la óptima absorción del medicamento y para prevenir los efectos secundarios en el punto de inyección.

Dado que la mayoría de pacientes que utilizan este tratamiento lo manejan habitualmente sin ayuda de personal de enfermería, elegir el set de infusión más adecuado tiene una gran influencia en la continuación del tratamiento y directamente en los efectos secundarios, particularmente los relacionados con el punto de inyección.

En este artículo del 2009 se describen los resultados de un

En este cuestionario se recaba información sobre la experiencia y las preferencias de los pacientes con los dos sets de infusión existentes (Graseby -o palomilla convencional- y Thalaset -o set de infusión NERIA-).

cuestionario que se envió vía postal a 104 pacientes de Gran Bretaña con EP en tratamiento con bomba de apomorfina. En este cuestionario se recaba información sobre la experiencia y las preferencias de los pacientes con los dos sets de infusión existentes (Graseby -o palomilla convencional- y Thalaset -o set de infusión NERIA-). Respondieron la encuesta 69 pacientes, entre los cuales 51 habían probado los dos sets de infusión. Un 36% no había tenido problemas con el set Thalaset, mientras que únicamente el 18% no refirieron problemas con el set Graseby. Los problemas reportados fueron cuatro veces superiores para el set de infusión Graseby, principalmente problemas en el sitio de inyección, dificultad de uso, dolor y tamaño de la aguja.

Un 94% prefería el set NERIA a la palomilla convencional, resaltando los siguientes motivos: más

Un 94% prefería el set NERIA a la palomilla convencional, resaltando los siguientes motivos: más fácil de usar (facilitando la auto-inyección), aguja más pequeña y menos efectos adversos en el lugar de la inyección (tales como dolor y nódulos).

fácil de usar (facilitando la auto-inyección), aguja más pequeña y menos efectos adversos en el lugar de la inyección (tales como dolor y nódulos).

Ambos sets de infusión difieren en el diseño, forma de uso y método de inserción: la palomilla convencional es una aguja de 25G x 19mm y el set NERIA tiene una aguja de 29G x 8mm, con inserción a 90°.

### Idea principal

Los pacientes prefieren el set NERIA por la facilidad de inyección y la menor incidencia de efectos secundarios locales, y esto favorece un mejor cumplimiento terapéutico.

DOI: <http://dx.medra.org/10.14683/SIN2015/3.2>

La mayoría de los pacientes utilizan como zona de inserción la pared abdominal anterior y/o la parte externa de los muslos. El set con inserción a 90° es más sencillo de insertar que las palomillas convencionales, que se deben insertar a 45°, y que presentan riesgo de insertarse a nivel intramuscular. Este riesgo es más manifiesto en pacientes con EP, ya que suelen ser delgados.

Las reacciones locales tales como los nódulos pueden ocurrir en más del 10% de los pacientes y pueden provocar una absorción errática de la apomorfina. Son necesarias la rotación y la limpieza del sitio de inyección, así como una colocación adecuada de la aguja para evitar la irritación. Esto apoya el uso de un set de infusión con un diseño de aguja fina, que resulta más fácil de colocar.

El estudio está limitado por el pequeño tamaño de la muestra.

## ARTÍCULO

## Efficacy of Long-Term Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuations: A Multicenter Study.

Pedro J. García Ruiz<sup>1</sup>, Ángel Sesar Ignacio<sup>2</sup>, Begoña Ares Pensado<sup>2</sup>, Alfonso Castro García<sup>2</sup>, Fernando Alonso Frech<sup>3</sup>, Mercedes Álvarez López<sup>4</sup>, José Arbelo González<sup>5</sup>, Joan Baiges Octavio<sup>6</sup>, Juan Andrés Burguera Hernández<sup>7</sup>, Matilde Calopa Garriga<sup>8</sup>, Dulce Campos Blanco<sup>9</sup>, Belen Castaño García<sup>10</sup>, Manuel Carballo Cordero<sup>11</sup>, José Chacón Peña<sup>4</sup>, Anna Espino Ibáñez<sup>12</sup>, Aránzazu Gorospe Onisalde<sup>13</sup>, Santiago Giménez-Roldán<sup>10</sup>, Pilar Grañés Ibáñez<sup>14</sup>, Jorge Hernández Vara<sup>15</sup>, Ramón Ibáñez Alonso<sup>16</sup>, Felix Javier Jiménez Jiménez<sup>17</sup>, Jerzy Krupinski<sup>8</sup>, Jaime Kulisevsky Bojarsky<sup>18</sup>, Inés Legarda Ramírez<sup>13</sup>, Elena Lezcano García<sup>19</sup>, Juan Carlos Martínez-Castrillo<sup>20</sup>, Dolores Mateo González<sup>10</sup>, Francesc Miquel Rodríguez<sup>15</sup>, Pablo Mir Rivera<sup>11</sup>, Elena Muñoz Fargas<sup>6</sup>, José Obeso Inchausti<sup>21</sup>, Jesús Olivares Romero<sup>22</sup>, José Olivé Plana<sup>23</sup>, Pilar Otermin Vallejo<sup>24</sup>, Berta Pascual Sedano<sup>18</sup>, Víctor Pérez de Celosía Rama<sup>25</sup>, Isabel Pérez López-Fraile<sup>26</sup>, Albert Planas Comes<sup>27</sup>, Víctor Puente Periz<sup>28</sup>, María Cruz Rodríguez Oroz<sup>21</sup>, Dolores Sevillano García<sup>29</sup>, Pilar Solís Pérez<sup>30</sup>, José Suarez Muñoz<sup>31</sup>, Julia Vaamonde Gamo<sup>16</sup>, Caridad Valero Merino<sup>32</sup>, Francesc Valldeoriola Serra<sup>33</sup>, José Miguel Velázquez Pérez<sup>34</sup>, Rosa Yáñez Baña<sup>35</sup>, Ivana Zamarbide Capdepon<sup>1</sup>

- 1 Department of Neurology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain
- 2 Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Spain
- 3 Department of Neurology, Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Spain
- 4 Department of Neurology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain
- 5 Department of Neurology, Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas, Spain
- 6 Department of Neurology, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, Spain
- 7 Department of Neurology, Hospital Universitario de la Fe, Valencia, Spain
- 8 Department of Neurology, Hospital Príncipes de España (Belvitge), Hospitalet de Llobregat, Spain
- 9 Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain
- 10 Department of Neurology, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
- 11 Department of Neurology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain
- 12 Department of Neurology, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Spain
- 13 Department of Neurology, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain
- 14 Department of Neurology, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, Spain
- 15 Department of Neurology, Hospital General Vall D'Hebrón, Barcelona, Spain
- 16 Department of Neurology, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain
- 17 Department of Neurology, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain
- 18 Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain
- 19 Department of Neurology, Hospital de Cruces, Bilbao, Spain
- 20 Department of Neurology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain
- 21 Department of Neurology, Clínica Universitaria de Pamplona, Pamplona, Spain
- 22 Department of Neurology, Complejo Hospitalario de Torrecárdenas, Almería, Spain
- 23 Department of Neurology, Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Spain
- 24 Department of Neurology, Hospital General de Granollers, Granollers, Spain
- 25 Department of Neurology, Hospital de Mérida, Mérida, Spain
- 26 Department of Neurology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain
- 27 Department of Neurology, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Spain
- 28 Department of Neurology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain
- 29 Department of Neurology, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain
- 30 Department of Neurology, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Spain
- 31 Department of Neurology, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, Spain
- 32 Department of Neurology, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain
- 33 Department of Neurology, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, Spain
- 34 Department of Neurology, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain
- 35 Department of Neurology, Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, Spain

Mov Disord 2008; 23: 1130-1136

### Abstract

Continuous subcutaneous apomorphine infusion (CSAI) is, at present, an alternative option for advanced Parkinson's disease (PD) with motor fluctuations.

We studied the evolution of patients with PD and severe motor fluctuations long-term treated with CSAI. We reviewed data from 82 patients with PD (mean age, 67 ± 11.07; disease duration, 14.39 ± 5.7 years) and severe motor fluctuations referred to 35 tertiary hospitals in Spain.

These patients were long-term treated (for at least 3 months) with CSAI and tolerated the procedure without serious side effects. We compared the baseline data of these 82 patients (before CSAI) with those obtained from the last follow-up visit of each patient. The mean follow-up of CSAI was  $19.93 \pm 16.3$  months. Mean daily dose of CSAI was  $72.00 \pm 21.38$  mg run over  $14.05 \pm 1.81$  hours.

We found a statistically significant reduction in off-hours, according to self-scoring diaries ( $6.64 \pm 3.09$  vs.  $1.36 \pm 1.42$  hours/day,  $P < 0.0001$ ), total and motor UPDRS scores ( $P < 0.0001$ ), dyskinesia severity ( $P < 0.0006$ ), and equivalent dose of antiparkinsonian therapy ( $1,405 \pm 536.7$  vs.  $800.1 \pm 472.9$  mg of levodopa equivalent units  $P < 0.0001$ ).

CSAI is an effective option for patients with PD and severe fluctuations, poorly controlled by conventional oral drug treatment.

## Comentarios

Rosa María Yáñez Baña

*Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense*

En este estudio retrospectivo se analizan los datos de 82 pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) avanzada, de una muestra total de 166 tratados con infusión continua de apomorfina subcutánea (ICAS), en 35 centros hospitalarios españoles, constituyendo esta muestra recogida un reflejo de los pacientes de EP avanzada que suponen la práctica clínica habitual de un elevado número de neurólogos del país.

De los 166 pacientes tratados, se analizaron solo los 82 que reci-

bían el tratamiento más de 3 meses y lo mantenían en el momento del estudio. De los pacientes analizados, 27 llevaban 2 años en tratamiento, y 9, al menos 4 años.

Durante el estudio ninguno de los pacientes incluidos suspendió el tratamiento por efectos adversos.

Es destacable este hecho, pues 22 pacientes presentaban alucinaciones y 27 tenían deterioro cognitivo antes de iniciar el tratamiento con ICAS.

En la evaluación final se encontró mejoría significativa del tiempo

off, de la severidad de la afectación motora y las discinesias.

No se objetivó tolerancia, pudiendo reducirse la dosis de LD, y en 3 pacientes se mantuvo la apomorfina en monoterapia.

Durante el estudio ninguno de los 82 pacientes incluidos suspendió el tratamiento por efectos adversos.

## Idea principal

Esta muestra de pacientes refleja una población amplia no seleccionada, donde los pacientes con manifestaciones psiquiátricas y deterioro cognitivo no suponen motivos de exclusión para el tratamiento con ICAS. Un paciente incluso, tuvo alucinaciones y uno deterioro cognitivo, ambos severos, previos al tratamiento con apomorfina.

Aunque de los 166 pacientes tratados inicialmente 9 tuvieron que suspender la infusión por psicosis y 4 por empeoramiento del deterioro cognitivo; es importante conocer que en otros pacientes los mismos síntomas no motivaron la retirada de la apomorfina.

DOI: <http://dx.medra.org/10.14683/SIN2015/3.3>



## ARTÍCULO

**Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations.**

Claudia Trenkwalder<sup>1,9</sup>, K. Ray Chaudhuri<sup>2</sup>, Pedro J. García Ruiz<sup>3</sup>, Peter LeWitt<sup>4</sup>, Regina Katzenschlager<sup>5</sup>, Friederike Sixel-Döring<sup>1,10</sup>, Tove Henriksen<sup>6</sup>, Angel Sesar<sup>7</sup>, Werner Poewe<sup>8</sup>, on behalf of an Expert Consensus Group for the Use of Apomorphine in Parkinson's Disease, Mary Baker<sup>11</sup>, Andres Ceballos-Baumann<sup>12</sup>, Günther Deuschl<sup>13</sup>, Sophie Drapier<sup>14</sup>, Georg Ebersbach<sup>15</sup>, Andrew Evans<sup>16</sup>, Hubert Fernandez<sup>17</sup>, Stuart Isaacson<sup>18</sup>, Teus van Laar<sup>19</sup>, Andrew Lees<sup>20</sup>, Simon Lewis<sup>21</sup>, Juan Carlos Martínez Castrillo<sup>22</sup>, Pablo Martínez-Martin<sup>23</sup>, Per Odin<sup>24</sup>, John O'Sullivan<sup>25</sup>, Georgios Tagaris<sup>26</sup>, Karoline Wenzel<sup>27</sup>

- 1 Centre of Parkinsonism and Movement Disorders, Paracelsus-Elena Hospital, Kassel, Germany
- 2 National Parkinson Foundation Centre of Excellence, Kings College Hospital, Denmark Hill Campus, London, UK
- 3 Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Fundacion Jimenez Diaz, Madrid, Spain
- 4 Wayne State University School of Medicine, Parkinson's Disease and Movement Disorders Program, Henry Ford West Bloomfield Hospital, West Bloomfield, MI, USA
- 5 Department of Neurology and Karl Landsteiner Institute for Neuroimmunological and Neurodegenerative Disorders, Danube Hospital, Vienna, Austria
- 6 Movement Disorder Clinic, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark
- 7 Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Spain
- 8 Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Austria
- 9 Department of Neurosurgery, University Medical Centre, Goettingen, Germany
- 10 Department of Neurology, Philipps-University, Marburg, Germany
- 11 European Brain Council Brussels, Belgium
- 12 Department of Neurology, Neurologisches Krankenhaus München, Munich, Germany
- 13 Christian-Albrechts-University Kiel, Germany
- 14 Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, France
- 15 Movement Disorders Clinic, Beelitz-Heilstätten, Germany
- 16 Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia
- 17 Center for Neurological Restoration, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA
- 18 Florida International University, Herbert Wertheim College School of Medicine, Miami, FL, USA
- 19 Department of Neurology, University Medical Center, Groningen, The Netherlands
- 20 UCL Institute of Neurology, London, UK
- 21 Parkinson's Disease Research Clinic at the Brain and Mind Research Institute, University of Sydney, Australia
- 22 Department of Neurology, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain
- 23 National Center for Epidemiology and CIBERNED, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain
- 24 Department of Neurology, Lund University Hospital, Lund, Sweden
- 25 Royal Brisbane Clinical School, School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia
- 26 Department of Neurology, Georgios Gennimatas General Hospital of Athens, Greece
- 27 Medical University of Graz, Graz, Austria

Parkinsonism and Related Disorders 21 (2015) 1023-1030.

**Abstract**

Extensive published evidence supports the use of subcutaneously-administered apomorphine as an effective therapy for Parkinson's disease (PD) but to date no consensus recommendations have been available to guide healthcare professionals in the optimal application of apomorphine therapy in clinical practice. This document outlines best-practice recommendations for selecting appropriate candidates for apomorphine intermittent injection (the pen-injection formulation) or apomorphine continuous infusion (the pump formulation), for initiating patients onto therapy and for managing their ongoing treatment.

Apomorphine is a suitable therapeutic option for PD patients who experience troublesome 'off' periods despite optimized treatment with oral PD medications. Due to its speed of onset, apomorphine injection is particularly suited to those patients requiring rapid, reliable relief of both unpredictable and predictable 'off' periods, those who require reliable and fast relief when anticipating an 'off', those with levodopa absorption or gastric emptying problems resulting in delayed or failed 'on', or for rapid relief of early morning dystonia or akinesia. Apomorphine infusion is suited for patients whose 'off' periods can no longer be adequately controlled by standard oral PD treatment or for those in whom rescue doses of apomorphine injection are effective but either needed too frequently (more than 4-6 times per day), or are associated with increasing dyskinesia. In addition to treating motor fluctuations, there is evidence that apomorphine infusion may be effective for the management of specific non-motor symptoms of PD associated with 'off' periods. Apomorphine infusion is less invasive than other non-oral treatment options for advancing disease, intrajejunal levodopa infusion and deep-brain stimulation.

## Comentarios

Jacinto Duarte García-Luis

*Sección de Neurología. Complejo Hospitalario de Segovia*

La experiencia clínica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) con apomorfina se remonta a 1951, cuando se demostraba su posible efecto terapéutico en la EP. Este artículo resume un consenso de opiniones de un grupo internacional de expertos con respecto a recomendaciones para la práctica clínica en el uso de apomorfina en la EP. Está destinado a aquellos médicos que no estén familiarizados con el tratamiento con apomorfina y que podrían estar interesados en la utilización del producto por primera vez.

Para ello se reunió a un grupo internacional de especialistas con amplia experiencia personal en el tratamiento de pacientes con EP con apomorfina. Todos los participantes de la reunión se incluyeron en el grupo de consenso. El resultado de dos reuniones dio lugar a un consenso de opiniones sobre las mejores recomendaciones de práctica clínica para la utilización de apomorfina subcutánea en la EP e incluyó las principales conclusiones de un cuestionario que los miembros completaron antes de la segunda reunión para ofrecer su experiencia y percepción de las prácticas de tratamiento con apomorfina. En el análisis de las respuestas a los 26 cuestionarios completados, se consideró alcanzado el "consenso" cuando  $\geq 80\%$  de los asesores estaban de acuerdo.

El grupo de expertos establece 7 puntos (que son indicaciones y consejos) fundamentales para el tratamiento con apomorfina en pacientes con EP que experimentan

complicaciones motoras (incluyendo fluctuaciones motoras y discinesias), y que no pueden ser tratados adecuadamente con ajuste de la medicación oral:

**1.-** Apomorfina en el tratamiento de la EP. La apomorfina tiene una pobre biodisponibilidad oral y se requerirían dosis altas para producir un efecto clínico, y a estas dosis se ha descrito que podría causar nefrotoxicidad. De ahí, que la apomorfina es administrada de forma subcutánea o en infusión continua. Las inyecciones subcutáneas de forma intermitente son útiles para pacientes que sufren periodos "off" refractarios. También se puede utilizar como rescate de los periodos "off". La administración de apomorfina en infusión es una opción cuando la estimulación dopaminérgica continua es deseable. La dosis se puede ajustar para un efecto óptimo continuo durante un período que varía de 12 a 24 (por lo general 16) horas del día.

**2.-** ¿Qué candidatos son idóneos para la inyección de apomorfina intermitente (pluma)? Los pacientes que tienen fluctuaciones motoras y no motoras no controladas adecuadamente con los fármacos orales. Esto es, pacientes con periodos "off" impredecibles, pacientes que requieren una mejoría rápida de periodo "off", como en ciertas situaciones sociales o fuera de su casa, enfermos con problemas de absorción de levodopa o de vaciado gástrico que causan un retraso en el "on", o para tratar la distonía y paciencia del inicio de la mañana.

**3.-** ¿Qué candidatos son idóneos para la infusión continua de apomorfina (bomba)? Esta opción es la indicada cuando los periodos "off" ya no pueden ser con-

trolados adecuadamente con tratamiento oral, o cuando las dosis de rescate son eficaces, o están asociados con aumento de discinesia. También establecen que el inicio con bomba de apomorfina es una opción sin necesidad de pasar previamente por inyecciones intermitentes. La vida media corta de apomorfina es una ventaja cuando se administra como una infusión continua, debido a que cada cambio en la velocidad de infusión se traducirá rápidamente en un cambio en la situación clínica. Además, hay evidencias suficientes (de estudios no randomizados) de que el tratamiento con infusión de apomorfina es beneficioso para tratar los síntomas no motores de la EP asociados a periodos "off". Estos incluyen dolor, trastornos del estado de ánimo y lentitud de pensamiento. La infusión de apomorfina puede suplir cuando la infusión enteral con duodopa o la estimulación profunda están contraindicadas, o cuando estas intervenciones invasivas no son deseadas por el paciente. A diferencia de la estimulación profunda, la edad avanzada o la presencia de trastornos neuropsiquiátricos (por ejemplo, alucinaciones leves, deterioro cognitivo moderado) no son contraindicaciones absolutas al tratamiento con apomorfina.

El tratamiento con infusión de apomorfina es beneficioso para tratar los síntomas no motores de la EP asociados a periodos "off"



**4.-** ¿Cuándo se debería iniciar el tratamiento con la infusión subcutánea? El consenso fue que un paciente que experimenta problemas con el tratamiento de la EP debe ser referido a un neurólogo especialista (o, en su caso, a un geriatra especializado en EP) que puede prescribir apomorfina después de evaluar los objetivos del tratamiento, comorbilidades, y el uso de otros medicamentos. La buena práctica clínica incluiría evaluaciones previas del paciente y debe incluir un registro de ECG (para excluir, intervalo QT prolongado, taquicardia y bradicardia, fibrilación auricular, y extrasístoles), y exclusión de anemia hemolítica.

**5.-** Adhesión y optimización del tratamiento con apomorfina. El consenso fue que la terapia con bomba de apomorfina es recomendada por su eficacia persistente y tolerabilidad. Hay alguna sugerencia - aunque no evidencia firme - de estudios clínicos de que la infusión de apomorfina durante un período de 24 h puede potencialmente desarrollar tolerancia en algunos pacientes y una reducción en la respuesta clínica, pero que ésta es reversible rápidamente. En tales casos, es recomendable la reducción del periodo de infusión.

**6.-** ¿Cuándo cambiar o parar el tratamiento con apomorfina? El consenso fue que muchos pacientes son propensos a retirar el tratamiento con apomorfina por motivos erróneos. Se valoró que la existencia de un evento adver-

so transitorio o reversible generalmente no es una razón válida para suspender el tratamiento. A la hora de tomar la decisión de retirar el tratamiento hay que tener en cuenta que la importancia de los efectos adversos difieren entre los pacientes y sus circunstancias. De hecho, se valoró que dependiendo de las necesidades de cada paciente en particular. Así la aparición de nódulos cutáneos leves o moderados, discinesias (si es debido a la medicación oral concomitante), anemia no hemolítica, alucinaciones leves no estresantes/ilusiones, hipotensión ortostática (que puede tener otra causa y que tiene varias opciones de tratamiento), o percepción de falta de eficacia (que podría ser atribuible a la dosis subóptima), no eran circunstancias que precisaran la retirada de apomorfina. Además, se consensuó por el panel de expertos que el tratamiento con apomorfina se debería continuar si es posible en las siguientes circunstancias:

- Aparición de discinesias en combinación con medicación oral.
- Percepción de falta de eficacia.
- Aparición de nódulos, en especial los que pueden ser controlados con tratamiento.
- Moderado deterioro cognitivo.
- Moderada hipotensión ortostática.

**7.-** Tratamiento de los efectos adversos. La gestión eficaz de los efectos adversos es la clave para el tratamiento a largo plazo con apo-

morfina. Los expertos examinaron la frecuencia y severidad de una serie de eventos adversos y llegaron a la conclusión de que las reacciones locales que ocurren con la infusión de apomorfina, como mínimo para la formación de nódulos moderados en el sitio de infusión, se gestionan fácilmente con métodos convencionales.

Estos incluyen:

- La rotación de la elección de los sitios de infusión.
- Uso de agujas Teflon®.
- Ajustando la aguja a través de la piel con un ángulo óptimo (es decir, 45-90°).
- Mantener una higiene buena de la piel y el uso de emolientes en el lugar de la perfusión.
- Elección de concentración más baja, por ejemplo, 5 mg por ml; menor concentración se han utilizado con éxito.
- Masaje de la zona de infusión (utilizando una pelota de goma de masaje de punta o dispositivo de vibración).
- Aplicación de tratamiento con ultrasonido.
- Uso de apósitos de gel de silicona.

El artículo presenta 2 figuras (la primera, que es una especie de algoritmo para las dos formas de utilización de apomorfina, y la dos que es el protocolo de utilización de la bomba de infusión). Y un apéndice que muestran los datos del artículo (<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.06.012>).

## Idea principal

Un grupo de expertos en la enfermedad de Parkinson reunidos en Londres establecen las indicaciones y consejos respecto a la utilización de Apomorfina como tratamiento en pacientes con EP avanzada, que experimentan complicaciones motoras y que no pueden ser tratados adecuadamente con ajuste de la medicación oral antiparkinsoniana.

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Apomorfina Archimedes 10 mg/ml solución inyectable/para perfusión. **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 Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable/para perfusión. Solución transparente, de incolora a amarilla pálida pH 3 – 4. **DATOS CLÍNICOS: 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. **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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **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 Contraindicaciones). **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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. 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. **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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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. **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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 neuroléptico maligno con la suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico) (ver sección Posología y forma de administración).

**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 humano. 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.

**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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**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	Trastornos del control de los impulsos 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 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. 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
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 Posología y forma de administración).
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/> **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. **DATOS FARMACÉUTICOS: 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. **Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. **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. **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 Periodo de validez. **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. **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 amarillentas 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Archimedes Pharma UK Limited. Galabank Business Park, Galashiels, TD1 1QH, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 72074. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Abril 2010. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** De abril de 2015. **PRESENTACIONES Y PVP IVA:** APOMORFINA ARCHIMEDES 10 mg/ ml solución inyectable para perfusión 5 ampollas de 5 ml, 151,75€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con Aportación Reducida (Cícero). **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

**Kyowa Kirin Farmacéutica, S.L.U.**

Avda de Burgos 17, 1ª Planta

28036 Madrid, España

Tel.: +34 91 534 37 10 Fax: +34 91 535 21 97

[www.kyowakirin.es](http://www.kyowakirin.es)

Patrocinado por

**KYOWA KIRIN**

Línea Archimedes