

APOMORFINA

Díez de Celis C, Ventura López P, Núñez Cámara C. Farmacéuticas Atención Primaria. Ciudad Real

CODIGO ATC: G04BE07

VALORACION TERAPEUTICA: ★ (Nula o muy pequeña mejora terapéutica)

La apomorfina es un derivado de la morfina, pero sin efectos analgésicos o narcóticos opiáceos. Relacionada estructuralmente con la dopamina, actúa como agonista central de los receptores dopaminérgicos involucrados en el control de la erección. Este fármaco ha sido utilizado como emético y antiparkinsoniano y recientemente ha sido autorizado para el tratamiento de la disfunción eréctil por vía oral. Para su dispensación se necesita receta médica. No está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

INDICACIONES (1)

La apomorfina está indicada en el tratamiento de la disfunción eréctil, entendida como la incapacidad para conseguir o mantener una erección suficiente que permita lograr una relación sexual satisfactoria. Para que sea eficaz se requiere estimulación sexual. No está indicada para su uso en mujeres.

POSOLOGÍA (1)

La apomorfina se presenta en forma de comprimidos sublinguales de 2 y 3 mg. Se recomienda que el paciente empiece con un comprimido de 2 mg, administrado 20 minutos antes de la actividad sexual. En las siguientes administraciones se pueden utilizar comprimidos de 3 mg, si es necesario para alcanzar el efecto clínico deseado. Entre una dosis y la siguiente deben transcurrir como mínimo 8 horas.

En pacientes con insuficiencia renal grave la dosis máxima es de 2 mg. En pacientes con insuficiencia hepática grave sólo se debe administrar apomorfina cuando los beneficios superen claramente los riesgos.

MECANISMO DE ACCIÓN (2, 3)

La apomorfina es un agonista dopaminérgico que actúa a nivel central sobre los receptores de la dopamina (especialmente D₂). Esta estimulación dopaminérgica incrementa la producción de óxido nítrico (NO), que a su vez, favorece la conversión de GTP en GMPc, dando como resultado la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene y la erección del mismo.

FARMACOCINÉTICA (2, 3)

La biodisponibilidad de apomorfina por vía oral es muy baja, debido a un extenso efecto de primer paso, por lo que se debe administrar por vía sublingual y de esta forma se absorbe y distribuye rápidamente, siendo el tiempo medio de inicio de los efectos 18-19 minutos. La concentración máxima se alcanza a los 40-60 minutos, con alta unión a las proteínas plasmáticas (90%). Su metabolismo es a nivel hepático con eliminación renal,

principalmente. La semivida plasmática de eliminación es de 2-3 horas.

EFICACIA CLÍNICA (4-8)

La eficacia clínica de la apomorfina ha sido evaluada en 6 ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, randomizados, doble ciego (excepto uno que fue abierto) y controlados con placebo, con una duración de 3-8 semanas, incluyendo entre 180 y 849 pacientes (sumando un total de 3013), con disfunción eréctil de distintos grados y edades comprendidas entre los 18-75 años. Las dosis utilizadas han sido de 2, 3, 4, 5 y 6 mg de apomorfina. La principal variable de eficacia utilizada fue el porcentaje, del total de los intentos, en los que el paciente era capaz de alcanzar un grado de erección suficiente para mantener una relación sexual satisfactoria. En todos estos estudios, el % de respuesta fue significativamente superior en el grupo tratado con apomorfina (38-61% apomorfina vs 28-38% placebo), obteniéndose mayores respuestas en las dosis superiores. Otras variables estudiadas en estos ensayos clínicos y para las que no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento con apomorfina y placebo, fueron el deseo sexual y el tiempo medio hasta la erección. Los ensayos clínicos realizados en pacientes diabéticos, con prostatectomía radical y con lesiones de la médula espinal, son escasos y sus resultados nada concluyentes.

Hasta el momento no se ha evaluado la eficacia de la apomorfina en comparación directa con el sildenafil, aunque los datos de eficacia de cada uno de estos fármacos frente a placebo indican una mayor respuesta con sildenafil (en torno al 70%) que con apomorfina (alrededor del 50%).

EFFECTOS SECUNDARIOS (1-3, 9)

Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con apomorfina a las dosis recomendadas (2-3 mg), son náuseas (7%), cefaleas (7%) y mareos (4%). Otros efectos secundarios descritos con menor frecuencia son: hipotensión, somnolencia,

sudoración, alteración del gusto y vómitos. Excepcionalmente se ha descrito un síndrome transitorio vasovagal, siendo éste el efecto adverso más significativo desde el punto de vista clínico.

Los efectos secundarios más frecuentes con sildenafil son cefalea (7-25%), rubefacción (7-34%), congestión nasal (4-19%), dispepsia (1-11%) y efectos visuales (1-6%).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

La apomorfina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación. También está contraindicada en pacientes con angina inestable grave, infarto de miocardio reciente, fallo cardiaco grave, hipotensión y otras condiciones en las que no se aconseje la actividad sexual.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene, hipertensión no controlada, hipotensión postural y en pacientes tratados con antihipertensivos o nitratos (debido a la posibilidad de que se produzca hipotensión).

ADVERTENCIAS (1)

No se ha establecido la eficacia en pacientes diabéticos, con la médula espinal dañada, esclerosis múltiple y

prostatectomía o cirugía pélvica. Tampoco se ha estudiado la seguridad y eficacia de la apomorfina en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, por lo que no se recomienda el uso de estas combinaciones.

INTERACCIONES (1)

Nitratos: síntomas vasovagales y aumento del riesgo de hipotensión.

Agonistas/Antagonistas de dopamina que actúan a nivel del SNC: potenciales interacciones farmacodinámicas.

Alcohol: aumento de la incidencia y el grado de hipotensión.

CONCLUSIONES

1. La eficacia y seguridad de la apomorfina, a las dosis recomendadas, son aceptables. No obstante, los ensayos clínicos realizados hasta ahora no permiten hablar de ventajas de apomorfina vs sildenafil, ya que éstos no se han comparado directamente.

2. Determinar la eficacia y seguridad de la apomorfina a largo plazo y su lugar en el tratamiento de la disfunción eréctil, requiere mayor experiencia clínica, estudios comparativos directos con sildenafil y en pacientes con diabetes, hipertensión y alteraciones de la médula espinal.

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	PVP	Coste Dosis Recomendadas
Apomorfina	Uprima® Taluvian®	2 mg 2 comp sublinguales	17,78	8,89
		2 mg 4 comp sublinguales	35,57	8,89
		3 mg 2 comp sublinguales	20,76	10,38
		3 mg 4 comp sublinguales	41,50	10,38
Sildenafil	Viagra®	25 mg 4 comp	35,57	8,89
		50 mg 4 comp	41,50	10,38
		50 mg 8 comp	83,00	10,38
		100 mg 4 comp	50,37	12,59
		100 mg 8 comp	100,73	12,59

Fuente: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de Uprima®. Laboratorios Abbott 2001.
2. Committee for proprietary medicinal products. Uprima®. European public assesment report (EPAR). Scientific discussion. EMEA, 2001. Disponible en: <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/uprima/uprima.htm>
3. Altwein JE, Keuler FU. Oral treatment of erectile dysfunction with apomorphine SL. Urol Int 2001; 67: 257-63.
4. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. Eur Urol 2001; 39: 558-64.
5. Mulhall JP, Bukofzer S, Edmonds AL, George M. An open-label, uncontrolled dose-optimization study of sublingual apomorphine in erectile dysfunction. Clin Ther 2001; 23: 1260-71.
6. Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'neil J, Buttler S. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. Urology 2000; 56: 130-5.
7. Von Keitz AT, Ströberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd M. An european multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. BJU Int 2002; 89: 409-15.
8. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction. Arch Intern Med 2002; 162: 1349-60.
9. Sadovsky R, Miller R, Moskowitz M, Hackett G. Three-year update of sildenafil citrate: efficacy and safety. Int J Clin Prac 2001; 55: 115-28.

Comité de Reducción: Arroyo Pineda V, Díez de Celis C, González Gero Mª Y, Heredia Checa C, Lloret Callejo Mª A, Montero Fernández Mª J, Morales Garrido S, Muñoz Gavilán A, Núñez Cámara C, Ventura López P

Colaboración: Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo

Edita SESCAM: Gerencias de Atención Primaria de : Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Buzón de Correo: Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44 00 29. e-mail: pventura@sescam.org

I.S.S.N.: 1576-2416 - D.L.: GU-142-2000 - NIPO: 352-00-071-1