”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvenţă după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 şi 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalenţă de circa 1% la vârsta de 65 ani şi de 3,5% la 85 ani. Sindromul parkinsonian, definitoriu din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară, o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice) cât și secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecțios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecinţa unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior şi care, progresând, determină la un moment dat o degenerescenţă şi a celulelor dopaminergice din substanţa neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activităţii motorii de la nivelul ganglionilor bazali.

Boala Parkinson primară este o afecţiune cu evoluţie progresivă, care începe cu mulţi ani înaintea debutului clinic şi care are o evoluţie continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

DIAGNOSTICUL AFECȚIUNII

DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidențierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu și cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferențial cu alte afecțiuni care pot avea un tablou clinic asemănător (v. Ghidul de diagnostic și tratament al SNR).

Alături de examenul clinic, investigația de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigațiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecțiunile însoțite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puțin un examen CT cerebral.

TRATAMENTUL AFECȚIUNII

În stadiile mai avansate de evoluție, tratamentul este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapa la alta reevaluare și individualizare și este în conformitate cu ghidurile de tratament internaționale, adoptate și de Societatea de Neurologie din România în ghidul național de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar şi celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieţii zilnice şi independenţa pacientului pentru efectuarea activităţilor curente.

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienţi este apariţia complicaţiilor medicamentoase induse de medicaţia dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, creşte riscul de apariţie a fluctuaţiilor motorii şi non-motorii precum şi a

diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii și/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.
Chiar în situația în care pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluție este posibil ca intervalele de "off" să fie lungi și/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

Conform protocolului de tratament, în această situaţie se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, **fie, cu cele mai eficiente rezultate clinice, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina)** (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

I. Indicaţie terapeutică:

Tratamentul fluctuaţiilor motorii (fenomenul „on-off") la pacienţii cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

II. Criterii de includere în tratament:

În situația în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de "off", deşi pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina). Apomorfina este recomandată ca soluție terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză („wearing–off"), pentru raspunsul de tip „delayed-on/no-on", pentru fenomenele de „off" (motorii si non-motorii), pentru fenomenele de „on-off". (*Ref. Ghidul de diagnostic si tratament in boala Parkinson al Societatii de Neurologie din Romania)*

Pacienţii selectaţi pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome „off" şi să-şi injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziţie o persoană care îi îngrijeşte, capabilă să efectueze injecţia atunci când este necesar.

Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agonişti de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfină să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficace și întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfină, trebuie evaluați factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de inițiere a tratamentului, ulterior, în funcție de necesitățile clinice.

III. Criterii de excludere a pacienților din tratament

- pacienții care au contraindicație la apomorfină:
  - pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică
  - copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

- tratamentul cu apomorfină HCl nu trebuie administrat la pacienţii care prezintă un răspuns „on” la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.
- apomorfina nu trebuie administrat pacienților care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfină sau la orice excipienți ai medicamentului.
- apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

IV. Schema de tratament: doze și mod de administrare

Mod de administrare

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă **(face obiectul unui contract cost-volum)** se administrează pe cale subcutanată prin injecţie intermitentă, în bolus.
Apomorfina 5 mg/ml soluţie perfuzabilă în seringă preumplută unidoză - se administreaza sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Doze

a) pentru administrarea subcutana, intermitenta

Determinarea dozei prag

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:
1 mg de apomorfină HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 – 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau „off" iar pacientul trebuie ţinut sub observaţie timp de 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obţine un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfină HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ţinut sub observaţie timp de alte 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns adecvat. Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecţii progresive, cu un interval de cel puţin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obţine un răspuns motor satisfăcător.

Stabilirea tratamentului

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecţie subcutanată la nivelul părţii inferioare a abdomenului sau părţii externe a coapsei, la primele semne de apariţie ale unui episod„off”. Modificarea dozei poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, în mod obişnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 – 30 mg, administrată sub formă de 1 – 10 injecţii şi uneori nu mai puţin de 12 injecţii zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg, iar injecţiile administrate separat în bolus nu trebuie să depăşească 10 mg.

b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Pacienţii care au demonstrat un răspuns bun în perioada „on” (fără simptomatologie) în decursul etapei iniţiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecţii intermitente sau

care necesită injecţii numeroase şi frecvente (mai mult de 10 injecţii zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe şi/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Selectarea tipului de minipompă şi/sau injectomat care trebuie utilizate şi stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesităţile particulare ale pacientului.

Determinarea dozei prag

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniţia cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcţie de răspunsul individual zilnic. Creşterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depăşească 0,5 mg, la intervale de cel puţin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepţia cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopţii, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranţa la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puţin 4 ore pe timpul nopţii. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienţii să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar şi conform indicaţiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agonişti de dopamină.

Stabilirea tratamentului

Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la o persoană la alta, dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3-30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg.

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudenţă la pacienţi cu *boli renale, pulmonare sau cardiovasculare* precum şi la *persoane predispuse la greaţă şi vărsături*. Se recomandă prudenţă suplimentară în timpul iniţierii tratamentului la pacienţii vârstnici şi/sau debilitaţi.
- Deoarece administrarea de apomorfină poate provoca hipotensiune arterială, chiar şi în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenţie la pacienţii cu *cardiopatie preexistentă* sau la *pacienţii cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele*, în special la pacienţii cu hipotensiune posturală preexistentă.
- Deoarece administrarea de apomorfină, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudenţă atunci când se tratează *pacienţi cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor*. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace preexistente grave, de exemplu *insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT*. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte

asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasi-sincopă.

- Pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la *hipokaliemie*, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.
- Administrarea de apomorfină este asociată cu *reacţii subcutanate locale*. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularităţi sau induraţii.
- La pacienţii cărora li s-a administrat apomorfină s-au raportat *anemie hemolitică şi trombocitopenie*. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca şi în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.
- Se impune prudenţă când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele *neuroleptice* pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. *Interacţiunea între clozapină şi apomorfină este posibilă*; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicaţiilor neuropsihice. Chiar şi în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potenţa efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.
- Problemele neuropsihice coexistă la mulţi pacienţi cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfină. Se impune o atenţie specială atunci când se administrează apomorfină la aceşti pacienţi.
- Administrarea de apomorfină a fost asociată cu apariţia *somnolenţei și cu apariţia episoadelor de somn cu debut brusc*, în special la pacienţii cu boală Parkinson. Pacienţii trebuie informaţi asupra acestui lucru şi sfătuiţi să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfină. Pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată înconsiderare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.
- *Tulburări ale controlului impulsurilor* - Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburari ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștientizați de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependenţa patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului , hipersexualitatea , cumpăratul compulsiv , creștere necontrolată a apetitului si consumul compulsiv de alimente pot apărea la pacienţii trataţi cu agonişti dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.
- *Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD)* este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfină. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă în pen multidoză conţine bisulfit de sodiu, care poate provoca rareori reacţii alergice severe şi bronhospasm. apomorfina Pen 10 mg/ml conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esenţă „fără sodiu.

VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care au prezentat somnolenţă și/sau un episod de somn cu debut brusc și care sunt nevoiți să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor.

VII. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu apomorfină trebuie iniţiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul bolii Parkinson.”