

APOFIN 50 mg/5 ml solution injectable pour perfusion sous-cutanée

Chlorhydrate d'apomorphine

CLASSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE

Anti-parkinsonien à activité dopaminergique.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Traitement par perfusion sous-cutanée des fluctuations motrices sévères pluriquotidiennes, résistantes au traitement à la L-Dopa et aux agonistes dopaminergiques, répondant partiellement aux injections sous-cutanées d'apomorphine « en cas de besoin » ou lorsque l'on doit recourir à des injections quotidiennes fréquentes pour contrôler la symptomatologie motrice des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

L'administration d'APOFIN est contre-indiquée chez les patients présentant une dépression du système respiratoire et du système nerveux central, chez les patients présentant une hypersensibilité à la morphine, à ses dérivés ou à l'un des excipients.

Ce médicament ne doit pas non plus être administré aux patients qui présentent des troubles neuropsychiques (confusion mentale, hallucinations visuelles, psychoses aiguës et chroniques), aux patients chez qui sont apparues des dyskinésies sévères ou une hypotonie après traitement par la L-Dopa, aux patients atteints de démence d'origine dégénérative et vasculaire et aux patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Ce produit ne doit pas être administré durant la grossesse et l'allaitement.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ce produit doit être administré avec prudence aux patients ayant des maladies concomitantes endocriniennes, rénales, pulmonaires, cardiovasculaires et sujets à des nausées et des vomissements particulièrement fréquents.

Une attention particulière doit être accordée lors du traitement de patients âgés ou affaiblis.

Il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions hématopoïétique, hépatique, rénale et cardiovasculaire.

Si le patient présente une hypotension posturale (hypotension orthostatique) importante cliniquement en prenant d'autres agonistes dopaminergiques, il convient de surveiller la pression artérielle systo-diastolique et la fréquence cardiaque au début du traitement par apomorphine.

Il est nécessaire d'informer le médecin avant de prendre de l'apomorphine si le patient ou l'un de ses proches a connaissance de l'existence d'une anomalie de l'électrocardiogramme (ECG) connue comme « syndrome du QT long ».

Le médecin doit être informé si le patient ou l'un de ses proches/ou la personne qui s'occupe du patient s'aperçoit qu'il est sujet à des pulsions ou désirs de se comporter de façon inhabituelle et qu'il ne peut résister à l'impulsion ou à la tentation de se livrer à des activités risquant de lui nuire ou de nuire à autrui. Ces phénomènes, appelés troubles du contrôle des impulsions, peuvent comprendre des comportements tels que dépendance aux jeux de hasard, consommation excessive et compulsive de nourriture, dépenses excessives, désir sexuel anormal et exagéré ou une augmentation des pensées ou désirs sexuels. Le médecin peut estimer nécessaire de modifier la dose ou d'interrompre le traitement.

En cas de perfusion d'apomorphine et d'administration simultanée de médicaments anti-parkinsoniens oraux, une attention particulière doit être accordée à l'apparition d'effets indésirables inhabituels ou à des signes de renforcement des effets pharmacologiques ; dans ce cas, il faut envisager une diminution, à déterminer individuellement en fonction de chaque patient, des dosages de L-Dopa et/ou d'agonistes dopaminergiques, ou bien leur éventuelle suspension.

INTERACTIONS

Informez le médecin ou le pharmacien si un autre médicament quel qu'il soit a été pris récemment, y compris un médicament sans ordonnance.

Les médicaments qui interfèrent avec les mécanismes centraux monoaminergiques, tels que la réserpine, la tétrabénazine, le métoclopramide, les neuroleptiques (phénothiazine, thioxanthène, butyrophénones), les amphétamines et la papavérine ne doivent pas être administrés en même temps qu'APOFIN. Si l'administration de l'un des médicaments susmentionnés est considérée comme essentielle, le médecin doit être extrêmement attentif afin de déceler des signes de renforcement ou d'antagonisme pharmacologique, l'apparition d'effets indésirables inhabituels ou d'éventuelles interactions.

Avant de prendre APOFIN, le patient doit informer le médecin ou le pharmacien s'il prend actuellement des médicaments connus pour avoir un effet sur la fréquence cardiaque. Et notamment des médicaments utilisés dans le traitement des arythmies cardiaques (comme la quinidine ou l'amiodarone), la dépression (notamment les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et l'imipramine) et les infections bactériennes (antibiotiques « macrolides » comme l'érythromycine, l'azitromycine et la clarithromycine) et la dompéridone.

MISES EN GARDE SPÉCIALES

Étant donné la sévérité de la pathologie traitée et l'éventualité de somnolence et de troubles neuropsychiatriques (confusion mentale, hallucinations visuelles), il est déconseillé de conduire un véhicule, d'utiliser des machines et d'effectuer des travaux dangereux pendant toute la durée du traitement par apomorphine.

Durant le traitement par apomorphine, le patient doit faire particulièrement attention lorsqu'il conduit un véhicule ou lorsqu'il utilise des machines.

Les patients qui présentent une somnolence excessive doivent s'abstenir de conduire un véhicule et d'utiliser des machines et doivent contacter leur médecin.

Des cas de syndrome pathologique de jeux de hasard, d'augmentation de la libido et d'hypersexualité ont été signalés chez les patients traités pour la maladie de Parkinson avec des agonistes de la dopamine, y compris APOFIN.

Informations importantes sur certains excipients.

APOFIN contient du métabisulfite de sodium ; cette substance peut provoquer chez les sujets sensibles, et en particulier chez les asthmatiques, des réactions de type allergique et des crises d'asthme graves.

APOFIN contient du parahydroxybenzoate de méthyle, qui peut causer des réactions allergiques (y compris à retardement) et, exceptionnellement, un bronchospasme.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Ce produit ne doit pas être administré durant la grossesse et l'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'apomorphine peut provoquer de la somnolence (torpeur excessive). Pour cette raison, le patient doit s'abstenir de conduire et d'entreprendre toute activité qui risquerait d'altérer son attention et l'exposer lui-même ou autrui à des blessures graves ou la mort (par ex., l'utilisation de machines), sauf si ces épisodes de somnolence ont déjà disparu.

DOSES, MODE ET DURÉE D'ADMINISTRATION

Les ampoules d'apomorphine doivent être administrées par perfusion sous-cutanée dans la paroi abdominale au moyen d'une mini-pompe programmable.

Le dosage horaire de la perfusion devra être optimisé pour chaque patient en fonction de la réponse motrice et des effets indésirables constatés ; par conséquent, une brève hospitalisation sous la supervision d'un spécialiste est conseillée.

Le traitement par perfusion doit en général commencer par l'administration de 1 mg/heure (0,1 ml/heure) d'APOFIN ; ce dosage pourra être augmenté en fonction de la réponse thérapeutique individuelle ; les paliers de dose ne doivent pas dépasser 0,5 mg/heure (0,05 ml/heure) à des intervalles qui ne peuvent être inférieurs à 4 heures.

Dans les études cliniques, des dosages horaires compris entre 1 et 7 mg/heure (correspondant à des débits de perfusion de 0,1 à 0,7 ml/heure) ont été utilisés ; en général, la durée de la perfusion a été limitée aux heures de veille, même si dans certains cas elle a été prolongée jusqu'à 24 heures/jour. Dans tous les cas, il convient de changer de site d'insertion de l'aiguille dans la paroi sous-cutanée abdominale toutes les 12 heures.

L'administration de doses supplémentaires (booster) d'apomorphine avec une mini-pompe doit être limitée au strict nécessaire, en particulier chez les patients ayant présenté des dyskinésies sévères.

La dose quotidienne totale d'APOFIN perfusée ne doit pas dépasser les 100 mg/jour (10 ml).

ATTENTION : les ampoules ne doivent pas être utilisées ni pour d'autres voies parentérales (intramusculaire ou intraveineuse) ni pour une injection sous-cutanée de bolus.

Il est conseillé d'effectuer des contrôles périodiques durant le traitement, surtout en ce qui concerne l'éventuelle apparition d'effets indésirables ou s'il est nécessaire de réajuster la posologie horaire.

L'administration de dompéridone, antagoniste dopaminergique périphérique est utile pour prévenir les nausées et les vomissements ; en général, elle doit débuter 3 ou 4 jours avant le début du traitement par APOFIN à raison de 10 mg 3 fois par jour ; néanmoins, aussi bien la posologie du prétraitement que celle de maintien devront être établies au cas par cas. La dompéridone peut être arrêtée ou sa posologie diminuée selon l'apparition ou non de nausées.

SURDOSAGE

En cas d'ingestion ou de prise accidentelle d'une dose excessive d'APOFIN, avertissez immédiatement le médecin ou adressez-vous à l'hôpital le plus proche.

En cas de dépression respiratoire sévère, 0,02 mg/kg de naxolone par voie intraveineuse devront être administrés; en cas de bradycardie, de l'atropine devra être administrée.

En cas de doute sur l'utilisation d'APOFIN, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tous les médicaments, APOFIN peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions inflammatoires locales et des nodules sous-cutanés, principalement de degré léger à modéré, sont fréquemment constatés sur le site de la perfusion abdominale ; chez les patients traités de façon chronique avec des dosages élevés d'apomorphine peuvent apparaître des zones érythémateuses, douloureuses, indurées ou ulcérées. Il convient de veiller particulièrement à ne pas laisser s'infecter d'éventuelles ulcérations.

Dans de rare cas, ces manifestations inflammatoires locales ont conduit à la suspension du traitement.

L'apparition de réactions inflammatoires peut être en partie atténuée par la rotation toutes les 12 heures du site d'injection abdominale, en diluant les ampoules d'APOFIN avec une solution physiologique selon un rapport de 1 :1.

Durant les périodes « on », il est possible qu'apparaissent chez certains patients des dyskinésies dues au médicament parfois sévères et susceptibles d'entraîner l'arrêt du médicament.

Une confusion mentale transitoire et des hallucinations visuelles ont parfois été observées chez les patients traités par apomorphine ; ces symptômes s'étaient déjà souvent manifestés durant de précédents traitements par L-Dopa ou agonistes dopaminergiques oraux. En pareils cas, il est conseillé de diminuer graduellement la posologie horaire de l'apomorphine et/ou des médicaments anti-parkinsoniens associés, ainsi que de procéder à une évaluation clinique précise de l'état moteur et neuropsychiatrique du patient.

Chez des patients traités pour la maladie de Parkinson par des agonistes dopaminergiques, , notamment par APOFIN, en particulier à doses élevées, des cas de syndrome pathologique de jeux de hasard, d'augmentation de la libido et d'hypersexualité ont été signalés. Ces effets sont généralement réversibles après diminution ou interruption du traitement.

Les effets indésirables suivants peuvent être constatés :

- incapacité à résister à l'impulsion de se livrer à des actions qui pourraient être dangereuses, notamment :
 - Forte pulsion à jouer (de l'argent) de manière excessive, en dépit des graves conséquences personnelles ou familiales.
 - Modification de l'intérêt et du comportement sexuels, suscitant une préoccupation notable chez le patient ou les autres, par exemple une augmentation des pulsions sexuelles.
 - Dépenses ou achats excessifs incontrôlables.
 - Alimentation compulsive (manger de grandes quantités de nourriture en une courte période de temps) ou boulimie (prise de nourriture en quantité plus importante que la normale et plus importante que celle qui est nécessaire pour satisfaire la faim)

En cas d'apparition de l'un des comportements ci-dessus, informez le médecin, qui pourra décider comment intervenir pour gérer ou diminuer les symptômes.

Somnolence (torpeur excessive).

La somnolence tend à disparaître spontanément au cours des premières semaines de traitement.

Dans de rares cas, une hypotension posturale, en général transitoire et probablement liée à l'interruption de la prise de dompéridone, a été observée.

Aucune modification cliniquement significative de l'hémogramme et des tests des fonctions rénale et hépatique n'a été signalée, même à la suite de traitements prolongés sur 5 ans. De l'éosinophilie, probablement liée à l'état inflammatoire sous-cutané abdominal, a été observée chez certains patients.

L'administration concomitante d'apomorphine et de L-Dopa a causé des épisodes d'anémie hémolytique auto-immune avec résultat positif au test de Coombs ; il est conseillé d'effectuer un dépistage ciblé au début du traitement puis à intervalles réguliers par la suite. En cas d'anémie hémolytique auto-immune, il est conseillé de consulter un hématologue ; généralement, la posologie d'apomorphine et/ou celle de L-Dopa sera diminuée en tenant naturellement compte de l'état moteur du patient ; si ce symptôme ne peut être suffisamment contrôlé, il faudra envisager la suspension de la prise d'apomorphine et/ou de L-Dopa.

Le respect des instructions contenues dans cette notice permet de réduire les risques d'effets indésirables.

Si l'un de ces effets indésirables s'aggrave ou si vous constatez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, informez-en votre médecin.

PÉREMPTION ET CONSERVATION

PÉREMPTION : voir la date de péremption indiquée sur l'emballage.

La date de péremption indiquée fait référence au produit dans son emballage d'origine, correctement conservé.

Attention : n'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Conserver à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25°C°
La solution doit être utilisée dans les 24 heures consécutives à l'ouverture
Tenir ce médicament hors de portée et de la vue des enfants

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

COMPOSITION

Une ampoule de 5 ml de solution contient :

Principe actif : chlorhydrate d'apomorphine 50 mg.

Excipients : alcool benzylique, métabisulfite de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, édétate de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable pour perfusion sous-cutanée.

Boîte de 5 ampoules de 5 ml.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. - Via Palermo 26/A - Parma

FABRICANT

BIOLOGICI ITALIA LABORATORIES Srl - Via Cavour, 41/43 - Novate Milanese (MI)

BIOLOGICI ITALIA LABORATORIES Srl - Via F. Serpero, 2 - Masate (MI)

FABRICANT, CONDITIONNEMENT ET CONTRÔLEUR FINAL ALTERNATIFS

ALFA WASSERMANN S.P.A., VIA ENRICO FERMI 1, ALANNO - PESCARA (ITALIE)

Révision de la notice par l'Agence italienne du Médicament : décembre 2012