

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un traitement intermittent à l'apomorphine, additionnel à la perfusion continue, n'est pas indiqué pour les patients ayant une réaction 'on' à la lévodopa accompagnée de dyskinésies ou dystonies sévères.

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par apomorphine et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets (voir section 4.7).

L'apomorphine doit être utilisée avec prudence en cas d'antécédents de troubles psychiques après administration d'antiparkinsoniens, d'affections cardiovasculaires récentes et sévères.

L'apomorphine, en particulier à doses élevées, pouvant augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie de type torsades de pointe.

En cas d'utilisation en association avec la dompéridone, les facteurs de risque doivent être évalués soigneusement chez chaque patient. Cela doit être fait avant le début du traitement et pendant le traitement. Les facteurs de risque importants comprennent les affections cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance hépatique sévère ou les déséquilibres électrolytiques significatifs. De plus, un traitement ayant un effet possible sur l'équilibre électrolytique, le métabolisme par le CYP3A4 ou l'intervalle QT doit être évalué. La surveillance d'un effet sur l'intervalle QTc est recommandée. Un ECG doit être réalisé :

- avant le traitement par la dompéridone ;
- pendant la phase d'instauration du traitement ;
- lorsqu'il est cliniquement indiqué par la suite.

Le patient doit être informé qu'il doit signaler les symptômes cardiaques éventuels incluant palpitations, syncope ou lipothymie. Ils doivent également signaler les modifications cliniques susceptibles d'entraîner une hypokaliémie telles que gastro-entérite ou instauration d'un traitement diurétique.

Lors de chaque consultation, les facteurs de risque doivent être réévalués.

Les troubles digestifs et l'hypotension orthostatique seront prévenus par l'administration de dompéridone par voie orale. Il existe une légère augmentation du risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone. Ce risque a particulièrement été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.5).

En cas de perfusion sous-cutanée continue, une réduction de la posologie des autres médicaments dopaminergiques doit être prévue.

En raison de la possibilité de survenue de nodules sous-cutanés inflammatoires chez les patients en perfusion continue, le site de perfusion doit être changé toutes les 12 heures environ. Les sites d'injection possibles sont : abdominal antérieur, dorsal sous- ou sub-scapulaire, face antéro-latérale des cuisses, épaules. L'injection doit être faite en sous-cutanée profonde.

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être contrôlés régulièrement en cas de développement des troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les personnes qui les soignent doivent prendre conscience que les symptômes du comportement dans les troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses et achats compulsifs, la frénésie alimentaire, la boulimie peuvent apparaître chez des patients traités avec des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, y compris l'association lévodopa-bensérazide. Il convient de revoir le traitement en cas d'apparition de ces symptômes.

Chez certains patients traités par apomorphine, il a été observé des cas de syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD). Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble de l'addiction résultant en une utilisation excessive du produit. Aussi, avant l'instauration du traitement, les patients et les aidants doivent être avertis du risque potentiel de survenue de ce type de syndrome.

Mise en garde :

Ce médicament contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme (voir rubrique 4.8).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Non modifié

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les principaux effets indésirables sont liés à la stimulation des récepteurs dopaminergiques.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- *Rare* : éosinophilie.

Affections du système immunitaire :

- *Rare* : en raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques :

- *Très fréquent* : hallucinations
- *Fréquent* : troubles psychiques (incluant état confusionnel) devant faire réduire la posologie, voire interrompre le traitement.
- *Fréquence indéterminée* :
 - agressivité, agitation
 - troubles du contrôle des impulsions : des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris APOKINON (voir rubrique 4.4)

Affections du système nerveux :

- *Fréquent* : une somnolence, ainsi que des accès de sommeil ont été rapportés lors du traitement par l'apomorphine.
- *Fréquence indéterminée* : syncope

Affections vasculaires :

- Peu fréquent : hypotension orthostatique
- Fréquence indéterminée : pâleur

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées, vomissements
- Fréquence indéterminée : constipations, hypersalivation

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Réactions au point d'injection :
 - *Très fréquent* : prurit, érythème, nodules
 - *Peu fréquent* : nécroses cutanées.
- Fréquence indéterminée : asthénie, hyperhidrose

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DU LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DU LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DU LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Que contient cette notice ?

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE APOKINON 5 mg/ml, solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER APOKINON 5 mg/ml, solution injectable ?

N'utilisez jamais APOKINON 5 mg/ml, solution injectable :

- antécédents d'allergie à l'apomorphine ou à l'un des constituants,
- enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans,
- maladie grave du foie,
- dépression respiratoire,
- troubles intellectuels ou psychiatriques graves,
- association avec certains médicaments neuroleptiques utilisés pour la prévention des nausées et vomissements.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien

Avertissements et précautions :

Avant le début du traitement par APOKINON, votre médecin fera réaliser un ECG (électrocardiogramme) et vous demandera la liste de tous les autres médicaments que vous prenez. Cet ECG sera répété au cours des premiers jours de votre traitement et à tout moment si votre médecin le juge nécessaire. Il vous interrogera également sur les autres maladies que vous pouvez présenter, en particulier les affections cardiaques. Certaines questions et investigations pourront être répétées lors de chaque consultation. Si vous présentez des symptômes pouvant être d'origine cardiaque, par exemple palpitations, évanouissement ou malaise avec sensation de perte de connaissance imminente, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin. De plus, en cas de diarrhée ou si vous commencez un nouveau traitement, cela doit être signalé à votre médecin.

En cas de somnolence excessive ou d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors de votre traitement par APOKINON, vous devez contacter votre médecin.

Prévenir votre médecin en cas de maladie du cœur grave et récente, de troubles psychiques par le passé lors de la prise de médicaments antiparkinsoniens.

Prévenir votre médecin si vous ou quelqu'un de votre famille présente une anomalie de l'électrocardiogramme (ECG) appelée « syndrome du QT long ».

Les troubles digestifs et l'hypotension provoqués par l'apomorphine peuvent être évités par la prise de dompéridone. La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible (la dose maximale quotidienne étant de 30 mg), pour une période la plus courte possible. La dompéridone doit être arrêtée progressivement dès que possible et la durée maximale de traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine. Conformez-vous aux instructions de votre médecin.

Lors du recours à la perfusion sous-cutanée, la dose des autres médicaments antiparkinsoniens de la même classe peut être diminuée et adaptée à chaque cas.

En raison de la possibilité de survenue de nodules sous-cutanés inflammatoires, il est préférable de changer de site d'injection toutes les 12 heures environ.

Parlez à votre médecin si vous ou votre famille/votre accompagnant notez que vous développez des besoins urgents ou des envies d'agir de manière inhabituelle et que vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, la motivation ou à la tentation de mener certaines activités qui peuvent être nuisibles pour vous ou pour les autres. Ces comportements sont appelés troubles du contrôle des impulsions et ils peuvent inclure une dépendance au jeu, le fait de manger ou dépenser en quantités excessives, un comportement sexuel anormalement élevé ou une augmentation des pensées ou sentiments de type sexuel. Votre médecin devra éventuellement revoir votre traitement.

Vous pouvez présenter des symptômes pouvant s'apparenter à de l'addiction qui vous amènent à ressentir un besoin irrésistible de prendre le traitement Apokinon de façon excessive ainsi que d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Ce médicament contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et une gêne respiratoire.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Autres médicaments et APOKINON 5 mg/ml, solution injectable

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en association avec :

- Les neuroleptiques (sauf clozapine): médicaments utilisés dans les traitements de l'agitation, de l'anxiété et des symptômes psychotiques.
- La tétrabenazine.
- Les médicaments contenant de l'alcool.
- Des médicaments qui peuvent modifier votre rythme cardiaque. Ces médicaments peuvent être utilisés notamment pour traiter des troubles de la conduction cardiaque (comme la quinidine ou l'amiodarone), pour traiter la dépression (y compris les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et l'imipramine) ou pour traiter des infections bactériennes (antibiotiques de la famille des « macrolides » comme l'érythromycine, l'azithromycine et la clarithromycine).

Avant de prendre ce médicament, demandez l'avis à votre médecin ou pharmacien si vous utilisez :

- Des médicaments sédatifs.
- La dapoxétine.

Informez votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment les traitements utilisés pour la prévention des nausées et vomissements même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

APOKINON 5 mg/ml, solution injectable avec des aliments et boissons

La prise de boissons alcoolisées avec ce médicament est déconseillée.

Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

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

Allaitement

L'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de ce médicament.

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

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'attention des conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines est attirée sur la possibilité de somnolence attachée à l'utilisation de ce médicament. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé.

Niveau 2 : Soyez très prudent. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé.

Informations importantes concernant certains composants de APOKINON 5 mg/ml, solution injectable

Ce médicament contient du métabisulfite de sodium (E223) et peut provoquer des réactions allergiques sévères et une gêne respiratoire.

3. COMMENT UTILISER APOKINON 5 mg/ml, solution injectable ?

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

- **Effets indésirables très fréquents (rapportés chez plus de 1 patient sur 10) :**
 - hallucinations (voir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas)
 - réactions au point d'injection : prurit, érythème, nodules
- **Effets indésirables fréquents (rapportés chez moins de 1 patient sur 10) :**
 - nausées, vomissements
 - une somnolence, ainsi que des accès de sommeil ont été rapportés
 - troubles psychiques (confusions)
- **Effets indésirables peu fréquents (rapportés chez moins de 1 patient sur 100) :**
 - réactions au point d'injection : nécroses cutanées
 - baisse de la tension artérielle lors du passage de la position couchée à debout (hypotension orthostatique)
- **Effets indésirables rares (rapportés chez moins de 1 patient sur 1 000) :**
 - en raison de la présence de sulfites, risque de réactions allergiques sévères et de gêne respiratoire
 - éosinophilie
- **Effets indésirables rapportés chez un nombre indéterminé de patients :**
 - agressivité, agitation
 - évanouissement
 - constipation
 - fatigue, pâleur, salivation, transpiration
 - Impossibilité de résister aux impulsions, désirs ou tentations de réaliser une activité qui peut être dangereuse pour vous ou pour les autres, y compris :
 - une forte impulsion pour les jeux d'argent malgré les graves conséquences personnelles et familiales
 - un intérêt pour la sexualité modifié ou augmenté et un comportement inquiétant pour vous et les autres, par exemple, une augmentation des désirs sexuels
 - des dépenses et achats excessifs et incontrôlés
 - manger de façon excessive (prise de grandes quantités de nourriture dans un court laps de temps) ou manger de façon compulsive (manger plus que la normale et plus que nécessaire pour satisfaire son appétit)

Prévenez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements, il/elle vous indiquera la conduite à tenir pour gérer ou réduire les symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER APOKINON 5 mg/ml, solution injectable ?

Non modifié

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient APOKINON 5 mg/ml, solution injectable

Non modifié

Qu'est-ce que APOKINON 5 mg/ml, solution injectable et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Non modifié

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Non modifié

Autres

Non modifié