

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

PrMOVAPO®

Chlorhydrate d'apomorphine injection

Fourni en stylos pré-remplis et en ampoules : 10 mg/mL,
Pour injection sous-cutanée

Agent antiparkinsonien

Le traitement par MOVAPO (chlorhydrate d'apomorphine) ne doit être amorcé et supervisé que par un neurologue ou un professionnel de la santé spécialisé qualifié ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson et qui connaît bien le profil d'efficacité et d'innocuité de MOVAPO.

Laboratoires Paladin
100 boulevard Alexis-Nihon, bureau 600
Saint-Laurent, Québec
H4M 2P2

Date de révision :
19 octobre 2023

Version 2.0

Numéro de contrôle de la présentation : 275253

MOVAPO est une marque déposée de Britannia Pharmaceuticals Limited

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE.....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS – MOVAP0 Ampoule.....	37
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS – MOVAP0 Stylo pré-rempli	48

PrMOVAPO®

Chlorhydrate d'apomorphine injection
Fourni en stylos pré-remplis et en ampoules : 10 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution stérile injectable (10 mg/mL) – Ampoule de 2 mL – Stylo injecteur multi dose pré-rempli jetable de 3 mL	<i>Ampoule MOVAPO : acide chlorhydrique concentré, eau pour injection, hydroxyde de sodium, et métabisulfite de sodium (E223)</i> <i>Stylo injecteur MOVAPO : acide chlorhydrique concentré, eau pour injection et bisulfite de sodium (E222)</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

MOVAPO (chlorhydrate d'apomorphine à 10 mg/mL) est indiqué pour :

- le traitement aigu et intermittent de l'hypomobilité, soit les périodes « off » (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et épisodes « on-off » imprévisibles) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

MOVAPO a été étudié seulement pour des injections sous-cutanées intermittentes et comme traitement d'appoint à d'autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

MOVAPO ne doit pas être administré par voie intraveineuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Général).

Le traitement par MOVAPO devrait être initié avec l'utilisation concomitante d'un antiémétique et dans un cadre médical où le personnel médical peut surveiller étroitement la pression artérielle et le pouls (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Gériatrie (> 65 ans) : Parmi les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé qui ont utilisé MOVAPO dans le cadre des études cliniques, plus de la moitié avaient 65 ans ou plus. MOVAPO peut être titré normalement chez les patients âgés, mais il est recommandé d'agir avec prudence à cause des effets de l'âge avancé et de toute affection concomitante et la fréquence

potentiellement accrue de certains effets indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MOVAPO n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de MOVAPO est déconseillée dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

MOVAPO est contre-indiqué chez les patients :

- Hypersensibles au chlorhydrate d'apomorphine ou à tout autre ingrédient (notamment le métabisulfite de sodium [E223] et le bisulfite de sodium [E222]) du produit ou à l'un des composants de son contenant (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT). Les patients ayant une sensibilité aux sulfites peuvent présenter des réactions de type allergique caractérisées par des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme potentiellement mortel. Les patients ayant connu une hypersensibilité ou une réaction allergique au MOVAPO ne devraient plus prendre MOVAPO.
- Utilisant en concomitance des médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, incluant les antiémétiques (p. ex., l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron). Une hypotension marquée et une perte de conscience ont été rapportées lorsque le chlorhydrate d'apomorphine est administré avec de l'ondansétron (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Utilisant en concomitance des antihypertenseurs ou des vasodilatateurs. L'effet hypotenseur du chlorhydrate d'apomorphine peut être potentialisé par l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs ou de vasodilatateurs. Il n'y a pas de données disponibles provenant d'études ayant évaluées systématiquement l'interaction potentielle entre le chlorhydrate d'apomorphine et les antihypertenseurs ou vasodilatateurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Baisse de la tension artérielle; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Accès d'endormissement soudains

Certains patients traités par MOVAPO (chlorhydrate d'apomorphine) ou par d'autres agents dopaminergiques ont rapporté s'être endormis subitement alors qu'ils se livraient à leurs activités quotidiennes, y compris la conduite d'un véhicule, ce qui a parfois provoqué des accidents. Même si certains patients se sont plaints de somnolence lors d'un traitement par le chlorhydrate d'apomorphine, d'autres n'ont ressenti aucun signe avant-coureur, tel qu'une somnolence excessive, et ont eu l'impression d'être bien éveillés juste avant l'épisode d'endormissement.

Les médecins devraient mettre en garde leurs patients au sujet des cas rapportés d'endormissement soudain, en se rappelant que ces épisodes NE surviennent PAS uniquement au début du traitement. Les patients doivent aussi savoir que ces cas d'endormissement soudain sont survenus sans signe avant-coureur. Le patient qui éprouve de la somnolence ou subit un accès d'endormissement soudain doit consulter immédiatement son médecin.

Jusqu'à ce qu'on en sache davantage sur la prise en charge de cette manifestation indésirable grave et imprévisible, il faut aviser les patients de ne pas conduire ou d'effectuer des tâches exigeant de la vigilance (p.ex., l'utilisation de machines), pour éviter de s'exposer ou d'exposer les autres à un risque de blessure grave ou de mort. De tels épisodes ont également été signalés avec d'autres agents dopaminergiques; les symptômes pourraient donc ne pas être atténués si l'on effectue une substitution par ces produits.

À l'heure actuelle, on ignore la cause exacte de cette manifestation. On sait toutefois que la maladie de Parkinson s'accompagne souvent d'altérations de l'architecture du sommeil, lesquelles se traduisent par une somnolence diurne excessive ou des accès d'endormissement soudains, et que les agents dopaminergiques peuvent aussi provoquer de la somnolence. En raison de l'insuffisance actuelle de données, on n'est pas en mesure de déterminer si les accès de sommeil sont attribuables à MOVAPO, aux agents dopaminergiques en général ou à la maladie de Parkinson en soi.

Généralités

Effets indésirables graves suivant une administration intraveineuse

MOVAPO ne doit pas être administré par voie intraveineuse. De graves effets indésirables (comme la cristallisation de l'apomorphine dans une veine, entraînant la formation d'un thrombus et une embolie pulmonaire) ont été observés suite à l'administration intraveineuse de MOVAPO.

Chutes

Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont particulièrement prédisposés aux chutes en raison d'une instabilité posturale sous-jacente, à une atteinte de la motricité automatique et le risque de syncope causé par les effets hypotensifs des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson. L'administration sous-cutanée de MOVAPO pourrait accroître le risque de chute en abaissant la pression artérielle et en altérant la mobilité de façon simultanée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Durant les études cliniques, 30% des patients ont subi des événements pouvant raisonnablement être considérés comme des chutes dont 5% ont été considérés comme sérieux.

Alcool

Les patients ne devraient pas consommer de l'alcool pendant leur traitement avec MOVAPO parce que les effets hypotenseur et sédatif du chlorhydrate d'apomorphine peuvent être amplifiés par l'alcool. Il n'y a pas de données disponibles provenant d'études ayant évaluées systématiquement l'effet de l'interaction potentielle entre MOVAPO et l'alcool sur la pression artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Baisse de la pression artérielle; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir Partie II : TOXICOLOGIE, Carcinogénicité.

Appareil cardiovasculaire

Utilisation concomitante d'antihypertenseurs et vasodilatateurs

Voir CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Hypotension orthostatique

Les agonistes dopaminergiques, incluant MOVAPO, semblent altérer la régulation systémique de la pression artérielle, ce qui provoque des épisodes d'hypotension orthostatique (posturale), surtout lors de l'augmentation de la dose. Les patients qui reçoivent des agonistes dopaminergiques pour le traitement de la maladie de Parkinson nécessitent une surveillance attentive des signes et symptômes de l'hypotension orthostatique, surtout lors que l'augmentation de la dose, et doivent être informés de ce risque. Il faut redoubler de vigilance chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, vu leur moins grande capacité à répondre aux épreuves de provocation posturale.

MOVAPO induit des baisses reliées à la dose de la pression systolique et de la pression diastolique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Baisse de la pression artérielle). Le début du traitement avec MOVAPO et la période d'ajustement posologique devraient être effectués dans un cadre médical où le personnel médical peut surveiller étroitement la pression artérielle et le pouls (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique). L'utilisation de MOVAPO est contre-indiquée chez les patients traités avec des antihypertenseurs ou des vasodilatateurs à cause de potentiels effets additifs sur la pression artérielle (voir CONTRE-INDICATIONS).

Suite à une titration de MOVAPO allant de 2 mg à 10 mg chez 56 patients apomorphine-naïfs atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, une augmentation de l'incidence (de 4 % avant l'administration de la dose à 18% après l'administration de la dose) de l'hypotension orthostatique systolique (définie comme une diminution ≥ 20 mmHg) a été observée lorsqu'évaluée à différents moments après l'administration dans un cabinet médical. Un petit nombre de patients a développé une hypotension orthostatique systolique sévère (diminution ≥ 30 mmHg et pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg) après une injection sous-cutanée de MOVAPO. Pour la plupart des doses, la proportion de patients rapportant des symptômes orthostatiques 20 minutes après la dose était supérieure à la proportion de patients rencontrant les critères de l'hypotension orthostatique (une diminution de la pression artérielle systolique de ≥ 20 mmHg). Les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé qui ont utilisé l'apomorphine durant plusieurs mois avant leur entrée dans d'autres essais cliniques ont aussi montré une augmentation de fréquence d'hypotension orthostatique (diminution ≥ 20 mmHg de la pression artérielle systolique ou une diminution ≥ 10 mmHg de la pression artérielle diastolique) 20 minutes après l'administration de la dose quand ils étaient traités avec MOVAPO comparativement au placebo.

Au cours des essais cliniques menés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, 59 des 550 patients (11%) ont eu une hypotension orthostatique, une hypotension et/ou une syncope comme effets indésirables. Ces effets étaient considérés comme graves chez 4 patients (< 1%) et ont conduit à l'abandon du traitement avec MOVAPO chez 10 patients (2%). Ces effets se sont manifestés aussi bien durant l'initiation du traitement que durant un traitement de longue période. La contribution de l'hypotension à d'autres événements indésirables (p.ex. chutes) demeure inconnue.

Syncope

Les agonistes dopaminergiques, dont MOVAPO, ont été associés à des cas de syncope. La prudence s'impose à cet égard, surtout chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire grave ou des antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope. Au cours des études cliniques, approximativement 2% des patients traités avec MOVAPO ont eu des syncopes.

Accidents coronariens

Parmi les 550 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé qui ont été traités avec MOVAPO dans le cadre des études cliniques, 4% présentaient des effets indésirables tels qu'une angine de poitrine, un infarctus du myocarde, un arrêt cardiaque et/ou une mort soudaine; certains cas d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde se sont produits peu de temps après une dose de MOVAPO (dans les 2 heures), tandis que les autres cas d'arrêt cardiaque et de mort soudaine ont été observés à des moments non reliés à la prise du traitement. Il a été démontré que MOVAPO réduit la pression artérielle systolique et diastolique au repos et pourrait exacerber l'ischémie coronarienne (et cérébrale) chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire et cérébrovasculaire. Les médecins devraient réévaluer l'utilisation de MOVAPO chez les patients développant des signes ou symptômes d'ischémie coronarienne ou cérébrale.

Allongement de l'intervalle QT et effets proarythmiques potentiels

Au cours des essais cliniques menés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, une petite augmentation de l'intervalle QTc, relié à la dose, a été observée avec des doses de MOVAPO supérieures à 6 mg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les doses supérieures à 6 mg n'offrent aucun bienfait clinique additionnel et ne sont pas recommandées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc ont été associés à des torsades de pointes et une mort soudaine. La relation entre la prolongation de l'intervalle QTc et les torsades de pointes est plus évidente pour de larges augmentations (20 msec et plus), mais il est possible que des plus petites prolongations de l'intervalle QTc puissent également augmenter le risque ou l'augmenter chez des personnes prédisposées, telles que les personnes souffrant d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de bradycardie, utilisant en concomitance des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc ou génétiquement prédisposées (p.ex., un allongement congénital de l'intervalle QTc) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système gastro-intestinal; INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES). Bien qu'aucun cas de torsade de pointe n'ait été associé à l'administration de MOVAPO aux doses recommandées durant les études cliniques, l'expérience acquise n'est pas suffisante pour écarter la possibilité d'un risque accru. Des palpitations et des syncopes pourraient signaler l'apparition d'un épisode de torsades de pointes.

Les effets du chlorhydrate d'apomorphine sur l'intervalle QTc n'ont pas été évalués lors d'une étude approfondie sur l'intervalle QTc. Les risques et les bienfaits liés au traitement avec MOVAPO doivent être évalués avant d'initier le traitement aux patients qui présentent des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc.

Tissu conjonctif

Complications fibreuses

Des cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltration pulmonaire, d'épanchement pleural, d'épaississement pleural, de péricardite et de valvulopathie cardiaque ont été rapportés chez certains patients traités avec des agents dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent disparaître à l'arrêt du traitement, la guérison n'est pas toujours complète.

Bien que de tels effets soient soupçonnés d'être liés à la composante ergoline de ces substances, on ignore s'ils peuvent se produire avec des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot.

Système gastro-intestinal

MOVAPO provoque des nausées et vomissements graves lorsqu'il est administré aux doses recommandées; le traitement devrait être initié avec l'utilisation concomitante d'un antiémétique. L'emploi de l'antiémétique devra débiter au moins 2 jours avant la prise de la première dose de MOVAPO. La dose et la durée d'utilisation de l'antiémétique devraient être conformes aux recommandations posologiques de l'antiémétique et le besoin du traitement concomitant devrait être réévalué régulièrement.

Au cours des essais cliniques sur MOVAPO, 98 % de tous les patients étaient pré-médicamentés avec du triméthobenzamide (un antiémétique non disponible au Canada) durant les trois jours

précédents l'enrôlement dans l'étude, et étaient encouragés à continuer l'antiémétique durant au moins 6 semaines. Malgré l'utilisation concomitante d'un antiémétique durant les études cliniques, 31 % et 11 % des patients traités avec MOVAPO ont eu, respectivement, des nausées et des vomissements; de plus, 3 % et 2 % des patients ont cessé d'utiliser MOVAPO à cause des nausées et des vomissements, respectivement. Des 522 patients traités, 262 (50 %) ont cessé l'utilisation de l'antiémétique tout en prenant MOVAPO. Le délai moyen pour arrêter l'antiémétique était d'environ 2 mois (intervalle : 1 jour à 33 mois). Sur les 262 patients qui ont cessé l'antiémétique, 249 ont continué d'utiliser MOVAPO sans antiémétique pour une durée de suivi avoisinant en moyenne 1 an (intervalle : de 0 à 3 ans).

La capacité des autres antiémétiques administrés simultanément à réduire les incidences de nausées et/ou de vomissements chez les patients traités avec MOVAPO n'a pas été étudiée lors des essais cliniques. Les antiémétiques à actions antidopaminergiques centrales (p.ex. : l'halopéridol, la chlorpromazine, la prométhazine, la prochlorpérazine et la métaclopramide) ont le potentiel d'aggraver les symptômes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et sont donc à éviter. L'administration concomitante d'antiémétiques appartenant à la classe des antagonistes 5-HT₃ (p.ex., l'ondansétron, le granisétron et le planosétron) est contre-indiquée à cause de rapports signalant que des hypotensions marquées et des pertes de conscience peuvent survenir lorsque le chlorhydrate d'apomorphine est administré avec de l'ondansétron (voir CONTRE-INDICATIONS).

Lorsque le dompéridone est prescrit comme antiémétique en association avec MOVAPO, il faut faire preuve de prudence et prendre des précautions quant aux considérations posologiques, la durée du traitement et l'effet du dompéridone sur l'allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risques liés à l'allongement de l'intervalle QT doivent être évalués soigneusement chez chaque patient avant le début du traitement et pendant le traitement.

Hématologique

Anémie hémolytique

Des cas d'anémie hémolytique nécessitant une hospitalisation ont été signalés à la suite d'un traitement par apomorphine après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché). Plusieurs des cas signalés montraient des résultats positifs au test direct à l'antiglobuline (test de Coombs), suggérant possiblement une hémolyse à médiation immunitaire. Des cas d'anémie grave, d'angine de poitrine et de dyspnée sont survenus avec une anémie hémolytique. Certains patients ont été traités avec des glucocorticoïdes à dose élevée ou des transfusions sanguines. L'anémie hémolytique peut apparaître à tout moment après le traitement par l'apomorphine. Si un patient présente une anémie pendant qu'il prend MOVAPO, envisagez un bilan exploratoire pour une anémie hémolytique. En cas d'anémie hémolytique, envisagez l'arrêt du traitement par apomorphine.

Hypersensibilité

Sensibilité aux sulfites

Les ampoules MOVAPO renferment du métabisulfite de sodium et les stylos injecteurs MOVAPO, du bisulfite de sodium. Les sulfites peuvent provoquer des réactions de type allergique caractérisées par des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme modéré ou potentiellement

mortel chez les personnes prédisposées. La prévalence exacte de la sensibilité aux sulfites dans la population générale n'est pas connue, mais elle est plus élevée chez les personnes asthmatiques.

Système nerveux

Dyskinésie

MOVAPO peut causer une dyskinésie ou exacerber une dyskinésie préexistante. Au cours du développement clinique, des cas de dyskinésie ont été signalés chez 24 % des patients. Globalement, 2% des patients traités avec MOVAPO se sont retirés des études pour cause de dyskinésie.

Syndrome malin des neuroleptiques

Un complexe symptomatologique ressemblant au syndrome neuroleptique malin (caractérisé par une température élevée, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et une instabilité du système nerveux autonome), sans autre étiologie évidente, a été signalé en association avec une diminution rapide de la dose, l'arrêt ou à la modification du traitement antiparkinsonien.

Somnolence

Au cours d'une étude clinique randomisée, à double-insu et contrôlée par placebo incluant des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, des cas de somnolence ont été rapportés chez 35% des patients traités avec MOVAPO et aucun chez ceux traités avec le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes; EFFETS INDÉSIRABLES).

Ophthalmique

Pathologie rétinienne

Dans une étude de carcinogénicité de deux ans où du chlorhydrate d'apomorphine a été administré par voie sous-cutanée à des rats albinos, une atrophie de la rétine a été observée pour toutes les doses testées (jusqu'à 0,8 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles respectivement, moins que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 20 mg/kg/jour en fonction de la surface corporelle (mg/m²)). Une atrophie/dégénérescence rétinienne a été observée chez les rats albinos traités durant une longue période par d'autres agonistes dopaminergiques (généralement pendant des études de carcinogénicité de deux ans). Aucune anomalie touchant la rétine n'a été constatée au cours d'une étude de 39 semaines sur la toxicité de l'apomorphine administrée par voie sous-cutanée durant laquelle des singes ont reçu des doses jusqu'à 1,5 mg/kg/jour, soit une dose similaire à la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

La portée clinique de l'observation faite chez l'homme n'a pas été établie, mais le risque ne peut être écarté en raison de l'éventuelle perturbation d'un mécanisme présent chez tous les vertébrés (p. ex., la régénération des disques). Bien que la pertinence éventuelle de cet effet pour les humains n'ait pas été établie, la possibilité que les individus albinos (ou les personnes souffrant d'*albinismus oculi*) puissent être plus sensibles au chlorhydrate d'apomorphine que les personnes à pigmentation normale ne peut être exclue.

Fonction mentale et psychique

De façon générale, la prescription de chlorhydrate d'apomorphine aux patients atteints d'un trouble psychotique majeur devrait être évitée, en raison du risque d'exacerbation de la psychose. Par ailleurs, certains médicaments utilisés pour traiter la psychose (antagonistes dopaminergiques) pourraient aggraver les symptômes parkinsoniens et réduire l'efficacité du chlorhydrate d'apomorphine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hallucinations

Au cours des essais cliniques, 14 % des patients traités avec MOVAPO ont rapporté des hallucinations. Les hallucinations ont mené à l'arrêt du traitement chez 1 % des patients traités avec MOVAPO. Lors d'une étude avec répartition aléatoire menée à double insu et contrôlée par placebo, des hallucinations ou de la confusion ont été notées chez 10 % des patients traités avec MOVAPO et chez 0 % des patients traités avec placebo.

Selon des rapports de post-commercialisation, MOVAPO peut provoquer une altération ou une détérioration de l'état mental et du comportement, qui peut être grave (p. ex., comportement psychotique), au début du traitement ou au moment de l'augmentation de la dose. D'autres médicaments prescrits pour atténuer les symptômes parkinsoniens peuvent avoir des effets semblables sur la pensée et le comportement. Ce mode de pensée et de comportement anormal peut être constitué d'une ou plusieurs manifestations: idéations paranoïaques, délires, hallucinations, confusion, désorientation, agressivité, agitation et délirium.

Troubles du contrôle des impulsions

Des troubles du contrôle des impulsions incluant des comportements compulsifs tels que le jeu pathologique, une intensification de la libido, les dépenses ou achats compulsifs, une frénésie alimentaire ou un appétit compulsif, le punding et/ou d'autres pulsions intenses ont été rapportés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson traités par des agonistes dopaminergiques, dont MOVAPO. Comme ces comportements ne sont pas nécessairement perçus comme anormaux, il est important que le médecin s'enquière de leur apparition auprès des patients et de leurs aidants. Si le patient développe de telles pulsions pendant le traitement avec MOVAPO, il faut envisager de réduire la dose ou de cesser le traitement.

La littérature médicale et les rapports de post-commercialisation font état d'un comportement de dépendance très rare lié au traitement dopaminergique substitutif, caractérisé par l'utilisation chez les patients de doses supérieures de chlorhydrate d'apomorphine ou de levodopa aux doses nécessaires pour obtenir la maîtrise des symptômes moteurs. Parce que les patients pourraient ne pas identifier ces comportements comme anormaux, le médecin devrait demander spécifiquement aux patients et aux aidants d'identifier tout nouveau comportement. En présence de tels symptômes, il est recommandé de réévaluer le traitement.

Fonction sexuelle/reproduction

Priapisme

MOVAPO peut provoquer des érections prolongées douloureuses chez certains patients. Dans les études cliniques, des érections douloureuses ont été rapportées chez 3 des 361 hommes (< 1 %) traités avec MOVAPO; l'un d'entre eux a mis fin à son traitement pour cette raison. Les cas graves

de priapisme peuvent nécessiter une chirurgie; aucun des participants des études cliniques n'a toutefois dû subir ce type d'intervention.

Peau

Mélanome

Des études épidémiologiques ont révélé que le risque de développer un mélanome est plus élevé (de 2 à 6 fois environ) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson que dans la population générale. Il n'a pas été établi si ce risque plus élevé était attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour la traiter.

Pour ces raisons, les patients et le personnel soignant doivent donc surveiller étroitement l'apparition de d'éventuels mélanomes durant le traitement avec MOVAPO (quelle qu'en soit l'indication). Idéalement, des examens fréquents et réguliers de la peau devraient être effectués par des professionnels qualifiés (p. ex., un dermatologue).

Réactions au point d'injection

Des 550 patients ayant reçu des injections sous-cutanées de MOVAPO durant les études cliniques, 27 % ont signalé des réactions au point d'injection, notamment des ecchymoses (16 %), la formation de granulomes (4 %) et du prurit (2 %). Changer le site d'injection à chaque injection peut réduire les réactions au site d'injection.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. MOVAPO s'est révélé tératogène chez le lapin et embryolétal chez le rat lorsqu'administré aux doses cliniquement appropriées (voir TOXICOLOGIE). MOVAPO ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

L'administration de chlorhydrate d'apomorphine à des femelles durant la gestation et la lactation a induit une augmentation de la mortalité de la progéniture à la plus haute dose testée. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de développement ou les performances de reproduction chez la progéniture survivante. La dose sans effet toxique sur le développement (1 mg/kg/jour) est moindre que la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle en mg/m² (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : On ignore si MOVAPO est excrété dans le lait maternel humain. Puisque beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, le risque de préjudices graves chez les nourrissons allaités ne peut être exclu. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé au cours d'un traitement avec MOVAPO. La décision d'arrêter l'allaitement ou le médicament devrait prendre en compte le bénéfice d'allaiter le nourrisson et le bénéfice du traitement pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MOVAPO n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. MOVAPO n'est pas recommandé dans cette population.

Gériatrie (> 65 ans) : Durant le développement clinique de MOVAPO, 239 patients étaient âgés de moins de 65 ans tandis que 311 patients avaient 65 ans ou plus. De la confusion et des

hallucinations ont été rapportés plus fréquemment chez les patients âgés de 65 ans et plus comparativement aux patients plus jeunes. Des effets indésirables graves (mettant la vie en danger ou des effets nécessitant une hospitalisation et/ou augmentant l'invalidité) étaient plus communs chez les patients de plus de 65 ans et plus. Les patients âgés de 65 ans et plus étaient plus susceptibles de tomber (subissant des traumatismes osseux et articulaires), d'avoir des incidents cardiovasculaires, de développer des troubles respiratoires et des incidents gastro-intestinaux. Les patients âgés de 65 ans et plus étaient aussi plus susceptibles d'arrêter le traitement à la suite d'un ou plusieurs de ces effets indésirables.

Insuffisants hépatiques : La prudence est de mise lorsqu'on administre MOVAPO à des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée en raison de l'élévation de la C_{max} et de l'ASC chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique grave. MOVAPO est contre-indiqué chez les patients souffrants d'une insuffisance hépatique grave.

Insuffisants rénaux : La dose initiale de MOVAPO doit être réduite chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée en raison de l'élévation de la C_{max} et de l'ASC (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave. MOVAPO est contre-indiqué chez les patients souffrants d'une insuffisance rénale grave.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

MOVAPO a été administré à 550 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, majoritairement au cours d'études cliniques à traitement ouvert. Un total de 122 patients sur 550 ont reçu de l'apomorphine au cours d'études contrôlées par placebo, dont une majorité de patients recevant une seule injection sous-cutanée de MOVAPO. Un total de 311 patients et de 171 patients ont été traités par MOVAPO pour une durée d'au moins 6 mois et d'au moins 12 mois respectivement. Tous les patients ont reçu de la levodopa comme médication concomitante et 86% des patients ont reçu un agoniste dopaminergique en concomitance. Tous les patients avaient certaines périodes spontanées d'hypomobilité (épisodes « off ») au début de l'étude.

Les effets indésirables les plus communs survenus pendant le traitement avec MOVAPO chez les patients (incidence d'au moins 5% et au moins le double de celle du groupe placebo) étaient les suivants : bâillements, somnolence, sédation, dyskinésie, étourdissements/hypotension orthostatique, rhinorrhée, nausées et/ou vomissements, hallucinations/confusion, œdèmes/enflure des extrémités, sudation accrue, bouffées vasomotrices, pâleur et maux de tête.

Réactions indésirables associées à l'arrêt du traitement.

Sur les 550 patients traités avec MOVAPO, 25 % ont mis fin à leur traitement en raison d'effets indésirables. Les manifestations ayant mené à une interruption de l'étude chez 2 % et plus des patients étaient les nausées (3 %), la dyskinésie (2 %), les étourdissements (2 %), les vomissements (2 %) et la somnolence (2 %).

Le risque d'abandon du traitement était un peu plus élevé chez les patients âgés de ≥ 65 ans (29 %

vs 21 %) et les femmes (30 % vs 23 %), mais s'est révélé similaire chez les patients qui prenaient des inhibiteurs de la COMT (25 % vs 26 %) ou des vasodilatateurs (22 % vs 26 %) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Fréquence des effets indésirables dans les essais cliniques contrôlés:

Les effets indésirables ont été consignés par les investigateurs selon la terminologie de leur choix. Pour obtenir une estimation significative de la proportion de sujets ayant éprouvé des effets indésirables, les effets semblables ont été regroupés dans des catégories standardisées faisant appel à la terminologie du dictionnaire MedDRA. Les différences au niveau de la conception des études et des durées de traitement empêchent de regrouper tous les effets indésirables observés durant les études contrôlées par placebo.

Le tableau 1 présente les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, n'ayant jamais reçu d'apomorphine auparavant, ayant participé à un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo et à groupes parallèles et ayant été traités sur une période allant jusqu'à 4 semaines (Étude 1). Les doses individuelles de MOVAPO au cours de cette étude variaient de 2 mg à 10 mg et étaient optimisées afin de façon à obtenir une tolérance et une maîtrise des symptômes.

Tableau 1: Effets indésirables survenus pendant le traitement et rapportés par au moins 2 patients traités avec MOVAPO dans l'étude 1 et plus fréquemment avec MOVAPO qu'avec le placebo.

Effets indésirables	MOVAPO N = 20	Placebo N = 9
	n (%)	n (%)
Tous les effets indésirables	17 (85)	8 (89)
Bâillements	8 (40)	0 (0)
Dyskinésie	7 (35)	1 (11)
Somnolence	7 (35)	0 (0)
Nausées et/ou vomissements	7 (35)	1 (11)
Étourdissements ou hypotension orthostatique	5 (25)	0 (0)
Rhinorrhée	4 (20)	0 (0)
Douleur ou oppression thoracique/angine	3 (15)	1 (11)
Hallucinations ou confusion	2 (10)	0 (0)
Œdème/enflure des extrémités	2 (10)	0 (0)

Autres effets indésirables survenus pendant le traitement :

Le tableau 2 énumère les effets indésirables survenus durant le traitement chez ≥ 1 % des 550 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé ayant reçu MOVAPO et qui ne sont pas listés dans le tableau 1. Le tableau 2 n'inclut pas les événements dont la cause médicamenteuse était peu probable, signalés en terme trop imprécis pour être informatifs, ou considérés comme.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables survenus durant le traitement chez ≥ 1 % des patients traités par MOVAPO lors des études cliniques de phase II/III contrôlées par placebo.

Classe des systèmes d'organes et – terme privilégié	MOVAPO N = 550 %
Tous les effets indésirables	89
Troubles cardiaques	
Insuffisance cardiaque congestive	3
Fibrillation auriculaire	2
Bradycardie	1
Palpitations	1
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Vertiges	2
Acouphènes	1
Troubles oculaires	
Vision brouillée	3
Diplopie	3
Troubles gastro-intestinaux	
Constipation	6
Diarrhée	5
Douleur abdominale	3
Dyspepsie	2
Sécheresse buccale	2
Douleur abdominale haute	1
Troubles généraux et touchant le point d'administration	
Réactions au point d'injection ¹	27
Chute	16
Fatigue	6
Sensation de faiblesse	6
Difficulté à marcher	1
Infections et infestations	
Infection des voies urinaires	9
Pneumonie	4
Examens	
Baisse de la tension artérielle	1
Anomalies à l'électrocardiogramme	1
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Déshydratation	5

Diminution de l'appétit	2
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	
Arthralgie	10
Douleur dans les membres	8
Dorsalgie	7
Douleur au cou	4
Myalgie	2
Troubles du système nerveux	
Céphalée	9
Insomnie	8
Aggravation de la maladie de Parkinson	7
Aggravation de la dyskinésie	4
Sédation	3
Syncope	2
Dystonie	2
Troubles psychiatriques	
Dépression	9
Anxiété	3
Agitation	3
Désorientation	2
Délire	1
Troubles du sommeil	1
Rêves anormaux	1
Cauchemars	1
Comportement anormal	1
Psychose d'origine médicamenteuse	1
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Prolongation de l'érection	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	6
Toux	4
Congestion pulmonaire	1
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Augmentation de la transpiration	6
Ecchymoses	6
Dermatite	4
Troubles vasculaires	
Rougeur du visage	3
Pâleur	3
Hypertension	3
Bouffées de chaleur	2

¹Réactions au site d'injection incluent contusions (16%), granulome (4%), prurit, réaction (2% chacun), induration, érythème et douleur (1% chacun) au site d'injection.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

En plus des effets indésirables survenus durant le traitement au cours des essais cliniques

mentionnés ci-haut, les effets indésirables suivants survenus au cours du traitement ont été rapportés durant les essais cliniques conduits avec MOVAPO chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. La liste ne comprend pas les événements 1) déjà capturés dans les autres tableaux, 2) dont la cause médicamenteuse était peu probable, 3) signalés en terme trop imprécis pour être informatifs, 4) considérés comme n'ayant aucune importance sur le plan clinique.

Troubles sanguins et lymphatiques : anomalie des érythrocytes, trouble leucocytaire.

Troubles cardiaques : extrasystoles ventriculaires, flutter auriculaire, bigéminisme, bradycardie sinusale, tachycardie auriculaire, arrêt sinusal, tachycardie, œdème des membres supérieurs, œdème périphérique, sensation de serrement dans la poitrine.

Troubles oculaires : troubles de la vue, irritation oculaire, blépharospasme, douleur oculaire, photophobie.

Troubles gastro-intestinaux : flatulences, distension abdominale, éructation, haut-le-cœur, bruits gastro-intestinaux anormaux.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : réactions au point d'injection (notamment hémorragie, dermatite, œdème, sensation de brûlure, fibrose, irritation, inflammation, nécrose, paresthésie, ulcère et urticaire), diminution de l'effet du médicament.

Troubles hépatobiliaires : hépatomégalie.

Troubles du système immunitaire : déficit immunitaire sélectif en IgA.

Blessure et empoisonnement : toxicité médicamenteuse, surdose.

Examens : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), anomalie du segment ST à l'ECG, irrégularité de la fréquence cardiaque, augmentation de la fréquence cardiaque, résultat positif au test de Coombs direct, augmentation du nombre d'éosinophiles, anomalies de l'hématocrite, baisse de la numération leucocytaire, baisse de la numération plaquettaire, élévation du taux de bêta-2-microglobuline, élévation des taux sanguins d'immunoglobulines G et M.

Troubles métaboliques et nutritionnels : anorexie, augmentation de l'appétit, diabète insulino-dépendant.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleurs musculosquelettiques, sensation de lourdeur, raideur des articulations.

Tumeurs bénignes et malignes : gammopathie monoclonale de portée inconnue, cancer du sein (femmes).

Troubles du système nerveux : parosmie, aggravation de la migraine, céphalées de tension, troubles cognitifs, troubles de la mémoire, syndrome hyperkinétique, opisthotonos, aggravation des tremblements, signes neurologiques (y compris aggravation de l'ataxie, troubles de la

coordination, dysarthrie, perte de conscience, paresthésie orale, syndrome des jambes sans repos, stupeur).

Troubles psychiatriques : hallucinations auditives, aggravation des hallucinations, lenteur d'esprit, impulsivité, aggravation de la confusion, délire, troubles anxieux (y compris nervosité, aggravation de l'agitation, crise de panique), agressivité, irritabilité, troubles psychotiques (y compris aggravation de la psychose, trouble psychotique), troubles de l'humeur (y compris sautes d'humeur, euphorie, trouble de l'humeur), impatience, apathie, changements de comportement (irritabilité, agressivité), troubles sexuels (augmentation de la libido, anorgasmie, diminution de la libido), perte de la mémoire à court terme.

Troubles rénaux et urinaires : rétention liquidienne.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : impuissance, priapisme.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : oppression thoracique, rhinite, congestion des sinus, spasme oropharyngé, éternuements, hyperventilation.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème, prurit, purpura, œdème du visage, urticaire, décoloration de la peau, ulcère et nodule cutanés.

Troubles vasculaires : froideur des extrémités.

Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la mise en marché de l'apomorphine. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Hématologique : Anémie hémolytique nécessitant une hospitalisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique Anémie hémolytique).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Carbidopa et lévodopa

Les propriétés pharmacocinétiques de la lévodopa n'ont pas été modifiées suite à l'administration concomitante de chlorhydrate d'apomorphine et de lévodopa par voie sous-cutanée. Cependant, des différences significatives quant à la réponse motrice ont été mises en évidence. Ainsi, la concentration seuil de lévodopa nécessaire à l'amélioration de la réponse motrice s'est révélée considérablement réduite, ce qui a conduit à une augmentation de la durée de l'effet sans modifier la réponse maximale à la lévodopa.

Antagonistes des récepteurs 5-HT₃

Des cas d'hypotension et de perte de conscience ont été associés à l'administration concomitante de MOVAPO et de l'ondansétron; par conséquent, l'emploi concomitant de MOVAPO et de médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, incluant les antiémétiques (p. ex., l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron) est contre-indiqué.

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

Une hypotension orthostatique symptomatique peut survenir lorsque le chlorhydrate d'apomorphine est administré conjointement avec des antihypertenseurs ou vasodilatateurs. Il n'y a pas de données disponibles provenant d'études ayant évaluées systématiquement une interaction potentielle entre le chlorhydrate d'apomorphine et les antihypertenseurs ou vasodilatateurs. Par conséquent, MOVAPO est contre-indiqué chez les patients traités avec des antihypertenseurs ou des vasodilatateurs (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des études cliniques menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé qui ont reçu MOVAPO et des antihypertenseurs ou des vasodilatateurs (n=94) comparativement à des patients n'ayant pas reçu ces médicaments conjointement avec MOVAPO (n=456): hypotension 10% versus 4%, infarctus du myocarde 3% versus 1%, pneumonie sévère 5% versus 3%, chutes sérieuses 9% versus 3%, traumatismes osseux et articulaires 6% versus 2%. Le mécanisme à l'origine de la plupart de ces effets indésirables n'est pas connu, mais pourrait être dû à une augmentation de l'hypotension.

Antagonistes dopaminergiques

Comme le chlorhydrate d'apomorphine est un agoniste dopaminergique, son utilisation concomitante avec des antagonistes dopaminergiques, comme les neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones, thioxathènes) ou le métoclopramide, pourrait diminuer l'efficacité de MOVAPO. Les patients souffrant de graves troubles psychotiques traités par des neuroleptiques ne devraient recevoir des agonistes dopaminergiques que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques.

Autres médicaments éliminés par métabolisme hépatique

Selon les résultats d'une étude *in vitro*, les enzymes du cytochrome P₄₅₀ interviennent peu dans le métabolisme de l'apomorphine. Les études *in vitro* ont également montré que les interactions médicamenteuses sont peu probables du fait que le chlorhydrate d'apomorphine agit comme un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du cytochrome P₄₅₀.

Alcool

Les effets sédatifs et hypotenseurs de MOVAPO pourraient être potentialisés par l'alcool. Les patients devraient éviter de consommer de l'alcool quand ils sont traités avec MOVAPO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Général).

Sédatifs

Le chlorhydrate d'apomorphine provoque de la somnolence (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut mettre en garde les patients contre les effets additifs possibles des sédatifs ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs) administrés avec MOVAPO.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT /QTc

On doit user de prudence lorsqu'on prescrit MOVAPO en concomitance avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

En plus des antiarythmiques de la classe IA et III, d'autres médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes incluent, entre autres, les produits de la liste qui suit. Les classes chimiques/pharmacologiques sont indiquées si certains, mais pas nécessairement la totalité, des membres de la classe ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QT/QTc ou la torsade de pointes :

Antiarythmiques de la classe 1C (p. ex. flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, halopéridol); antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline); opioïdes (p. ex. méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine); antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole); dompéridone, antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex. ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib); Inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex. vorinostat); agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (p. ex. salmétérol). Des sources d'information actuelles devraient être consultées pour connaître les médicaments nouvellement approuvés qui ont le potentiel de prolonger l'intervalle QT/QTc de même que pour les médicaments plus anciens pour lesquels cet effet a récemment été établi.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction avec les résultats des examens de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

MOVAPO est indiqué pour le traitement aigu et intermittent de l'hypomobilité, les périodes « off » par injection sous-cutanée uniquement. L'administration de MOVAPO par infusion sous-cutanée continue n'a pas été étudiée.

MOVAPO ne doit pas être administré par voie intraveineuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Général).

L'établissement de la dose initiale et l'ajustement posologique doivent être effectués par un professionnel de la santé. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être mesurées en position allongée et debout avant et après l'administration de la dose. L'injection de MOVAPO peut être faite par un aidant ou par le patient lui-même si le professionnel de la santé le juge

approprié. Rappeler aux patients qu'ils doivent suivre le mode d'emploi qui figure sur le feuillet de renseignements pour les patients sur les médicaments. La dose prescrite de MOVAPO doit toujours être exprimée en millilitres (mL) pour éviter toute confusion.

Avant l'administration, il convient d'examiner la solution MOVAPO afin d'y déceler toute particule ou décoloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est décolorée (elle doit être incolore) ou trouble, ou si elle contient des particules étrangères. Il est important de faire une rotation des zones d'injections afin de réduire le risque de réactions cutanées au point d'injection et d'utiliser une technique aseptique appropriée.

Le traitement avec MOVAPO devrait être initié avec l'utilisation concomitante d'un antiémétique. L'emploi de l'antiémétique devra débuter au moins 2 jours avant la prise de la première dose de MOVAPO. La dose et la durée d'utilisation de l'antiémétique devrait être conforme aux recommandations posologiques de l'antiémétique et son besoin devrait être réévalué régulièrement. Des cas d'hypotensions marquées et de pertes de consciences ont été rapportés lorsque le chlorhydrate d'apomorphine était administré avec de l'ondansétron; l'utilisation concomitante du chlorhydrate d'apomorphine avec des médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, incluant les antiémétiques (p. ex., l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron) est contre-indiquée (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée de MOVAPO est de 0,2 ml (2 mg). Ajuster la dose en fonction de l'efficacité et de la tolérance, jusqu'à un maximum recommandé de 0.6 mL (6 mg).

Au cours des essais cliniques contrôlés, des doses supérieures à 0,6 mL (6 mg) n'ont pas mené à une efficacité supérieure; Par conséquent, l'administration de doses individuelles supérieures à 0,6 mL (6 mg) n'est pas recommandée. Les doses les plus fréquemment administrées lors des études cliniques s'étendaient de 0,2 mL (2 mg) à 0,4 mL (4 mg). La fréquence moyenne d'administration était de 3 fois par jour, avec une majorité de patients utilisant ≤ 3 injections par jour. L'expérience est limitée quant à l'emploi de doses uniques supérieures à 0,6 mL (6 mg), à une fréquence d'administration de plus de 5 fois par jour et à l'utilisation de doses quotidiennes totales dépassant 2 mL (20 mg). La dose quotidienne totale ne devrait pas dépasser 2 mL (20 mg).

Commencer le dosage quand les patients sont dans un état « off ». La dose initiale devrait être une dose d'essai de 0,2 mL (2 mg) instaurée dans un cadre médical où le personnel médical peut surveiller étroitement la pression artérielle et le pouls. La pression artérielle mesurée en position assise et debout et le pouls doivent être examinés avant l'administration de la dose puis 20 minutes, 40 minutes et 60 minutes après l'administration de la dose (et au-delà de 60 minutes s'il existe une hypotension significative après la 60^{ème} minute). Les patients qui présentent une hypotension orthostatique d'importance clinique en réponse à la dose d'essai ne doivent pas être considérés comme des candidats pour le traitement avec MOVAPO.

Si le patient tolère la dose de 0,2 mL (2 mg) et y répond adéquatement, la dose de départ devrait être de 0,2 mL (2 mg), administrée au besoin pour traiter les épisodes « off » récurrents. Si nécessaire, la dose peut être augmentée par palier de 0,1 mL (1 mg) tous les 2 ou 3 jours en consultation externe.

Le principe directeur pour l'établissement des doses subséquentes (décrit en détails ci-dessous) consiste à déterminer les besoins du patient et si celui-ci peut tolérer une dose d'essai plus élevée, soit de 0,3 mL ou 0,4 mL (3 mg ou 4 mg, respectivement), administrée sous étroite surveillance médicale. Un essai de dosage chez le patient externe (évaluant régulièrement l'efficacité et la tolérance) peut suivre en utilisant une dose de 0,1 ml (1 mg) plus faible que la dose d'essai tolérée.

Si le patient tolère la dose d'essai de 0,2 mL (2 mg), mais n'y répond pas adéquatement, une dose de 0,4 mL (4 mg) peut être injectée sous surveillance médicale, au minimum 2 heures après la dose d'essai initiale, à la prochaine période « off » observée. Si le patient tolère et répond à la dose d'essai de 0,4 mL (4 mg), la dose initiale d'entretien devrait être de 0,3 mL (3 mg) administrée au besoin pour traiter les épisodes « off » récurrents en consultation externe. Si nécessaire, la dose peut être augmentée par palier de 0,1 mL (1 mg) tous les 2 ou 3 jours en consultation externe.

Si le patient ne tolère pas la dose d'essai de 0,4 mL (4 mg), une dose de 0,3 mL (3 mg) pourrait être administrée durant un épisode « off » différent sous supervision médicale, au minimum 2 heures après la dose précédente. Si le patient tolère la dose de 0,3 mL (3 mg), la dose initiale d'entretien devrait être de 0,2 mL (2 mg) administrée au besoin pour traiter les épisodes « off » existants. Si nécessaire, et si la dose de 0,2 mL (2 mg) est tolérée, la dose peut être augmentée à 0,3 mL (3 mg) après quelques jours. Chez ce type de patient, la dose ne devra pas être augmentée à 0,4 mL (4 mg) en consultation externe.

Réadministration et interruption du traitement

Si l'administration d'une dose unique de MOVAPO se révèle inefficace pour traiter une période « off », une deuxième dose ne doit pas être administrée durant cet épisode. L'efficacité et l'innocuité de l'administration d'une deuxième dose au cours d'un même épisode « off » n'ont pas été étudiées systématiquement. Il ne faut pas administrer une autre dose de MOVAPO dans les deux heures suivant la dose précédente.

Si le traitement est interrompu pendant plus d'une semaine, celui-ci devra être recommencé à la dose de 0,2 mL (2 mg) et devra être réajusté progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Administration

L'administration sous-cutanée doit être pratiquée uniquement dans des conditions aseptiques dans la partie supérieure des bras, des cuisses ou de l'abdomen. Il faut alterner les points d'injections. Des précautions doivent être prises afin d'éviter d'injecter dans un vaisseau sanguin.

Une ampoule ou un stylo injecteur vide ne doit jamais être réutilisé(e) et doit être jeté(e) de façon sécuritaire.

Ampoules MOVAPO

Une ampoule ne doit pas être réutilisée le jour suivant son ouverture et devrait être jetée.

Stylos injecteurs MOVAPO

Chaque nouveau stylo injecteur MOVAPO peut être utilisé pendant une période maximale de 48 heures s'il est conservé à température ambiante.

Populations particulières

Patient atteints d'insuffisance rénale : Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée, la dose d'essai, puis la dose de départ doivent être réduites à 0,1 mL (1 mg). MOVAPO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

Patient atteints d'insuffisance hépatique : Surveillez étroitement les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. MOVAPO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Un homme de 62 ans s'est accidentellement injecté une dose de 25 mg de MOVAPO par voie sous-cutanée. Trois minutes après l'injection, il s'est senti nauséux et a perdu connaissance pendant 20 minutes. Après être revenu à lui, le patient affichait une fréquence cardiaque de 40 battements par minute et une tension artérielle de 90/50 en position allongée. Il s'est rétabli complètement en moins de 1 heure.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'apomorphine est un puissant agoniste des récepteurs dopaminergiques D₁-D₂ de type non ergoline, relativement moins sélectif pour les récepteurs dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄ et D₅. Le mode d'action précis de MOVAPO dans le traitement de la maladie de Parkinson n'est pas connu, bien qu'il semble résulter d'une stimulation des récepteurs postsynaptiques de type D₂ dans le putamen et le noyau caudé du cerveau.

Pharmacodynamie

Allongement de l'intervalle QTc :

Les effets du chlorhydrate d'apomorphine sur l'intervalle QTc n'ont pas été évalués au cours d'une étude rigoureuse sur l'intervalle QTc.

Dans une étude contrôlée par placebo conduite chez 56 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé recevant des doses uniques croissantes de MOVAPO allant de 2 à 10 mg, la différence moyenne enregistrée pour l'intervalle QTc (mesuré par un moniteur Holter) avec MOVAPO par rapport au placebo était de 0 ms à la dose de 4 mg, de 1 ms à la dose de 6 mg et de 7 ms à la dose de 8 mg. Le nombre de patients ayant reçu une dose de 10 mg était trop faible pour permettre de caractériser adéquatement la variation de l'intervalle QTc à cette dose.

Au cours d'une étude contrôlée au cours de laquelle 62 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé ont reçu un placebo ou une dose unique de MOVAPO (dose moyenne de 5,2 mg; variant de 2 à 10 mg), la différence moyenne observée entre MOVAPO et le placebo au niveau de

l'intervalle QTc était d'environ 3 ms après 20 minutes et 90 minutes. Selon l'information recueillie de l'ensemble de la base de données, 2 patients (1 à 2 mg et 6 mg; 1 à 6 mg) ont présenté un allongement marqué de l'intervalle QTc (> 60 ms par rapport à la mesure obtenue avant l'administration de la dose) et ont rapidement atteint une valeur supérieure à 500 ms après l'administration de la dose.

Les résultats de ces études suggèrent que des doses de 6 mg ou moins pourraient être associées à des allongements minimes de l'intervalle QTc; cependant, trop peu de patients ont été traités avec des doses supérieures à 6 mg pour permettre de caractériser correctement l'ampleur des changements à ces doses. Les risques et avantages du traitement avec MOVAPO devraient être considérés avant l'initiation du traitement chez des patients présentant des facteurs de risques pour l'allongement QTc.

Baisses de la pression artérielle :

Dans une étude clinique incluant 56 patients naïfs à l'apomorphine et atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, soumis à un ajustement de dose allant de 2 mg à 10 mg, la pression artérielle a été mesurée avant l'administration puis 20, 40 et 90 minutes après l'administration de la dose. On a observé des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique proportionnelles à la dose allant de 5 mmHg après l'administration d'une dose de 2 mg à 16 mmHg après l'administration d'une dose de 10 mg. Les baisses moyennes de la pression artérielle diastolique proportionnelles à la dose variaient entre 3 mmHg pour une dose MOVAPO de 2 mg et 8 mmHg pour une dose de MOVAPO 10 mg. Les plus grandes diminutions ont été observées avec des doses de 6 mg ou plus. Ces variations ont été observées 20 minutes après l'administration de la dose et ont atteint leur maximum 20 à 40 minutes après celle-ci. Dans une proportion plus faible, mais tout de même notable, les baisses de pression artérielle ont persisté jusqu'à 90 minutes au moins après l'administration de la dose.

Pharmacocinétique

Absorption : Le chlorhydrate d'apomorphine est une molécule lipophile rapidement absorbée (délai de 10 à 60 minutes pour atteindre la concentration maximale) après son administration sous-cutanée dans la paroi abdominale. Après une administration sous-cutanée, la biodisponibilité du chlorhydrate d'apomorphine semble être équivalente à celle observée après une administration intraveineuse. Le chlorhydrate d'apomorphine présente une pharmacocinétique linéaire pour des doses allant de 2 à 8 mg après une injection sous-cutanée unique dans la paroi abdominale chez des patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.

Distribution : Le rapport entre les concentrations plasmatique et sanguine totales de chlorhydrate d'apomorphine est égal à 1. La valeur moyenne (plage) du volume de distribution apparent était de 218 L (de 123 à 404 L). Les concentrations maximales dans le liquide céphalorachidien (LCR) sont inférieures à 10 % des concentrations plasmatiques maximales et sont atteintes de 10 à 20 minutes plus tard.

Métabolisme et excrétion: La clairance apparente moyenne (plage) du chlorhydrate d'apomorphine est de 223 L/h (de 125 à 401 L/h) et sa demi-vie d'élimination terminale moyenne d'environ 40 minutes (plage de 30 à 60 minutes). Les voies métaboliques du chlorhydrate d'apomorphine chez l'humain ne sont pas connues. Les voies métaboliques potentielles comprennent la sulfatation, la N-déméthylation, la glucuronidation et l'oxydation.

Interactions avec la COMT : Une interaction pharmacocinétique entre le chlorhydrate d'apomorphine et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) ou des médicaments métabolisés par cette voie est peu probable puisque le chlorhydrate d'apomorphine ne semble pas être lui-même métabolisé par la COMT.

Populations particulières et états pathologiques

La clairance de MOVAPO ne semble pas liée à l'âge, au sexe ou au poids du patient, ni à la durée de la maladie de Parkinson, à la dose de lévodopa administrée ou à la durée du traitement.

Pédiatrie : Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été établies chez les sujets âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie : Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique : Dans le cadre d'une étude visant à comparer des sujets atteints d'insuffisance hépatique (atteinte modérée selon la classification de Child-Pugh) à des volontaires sains, les valeurs de l' $ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} ont augmenté d'environ 10 % et 25 %, respectivement, après l'administration d'une dose unique de MOVAPO par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale. Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée devraient être surveillés étroitement. Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique grave; MOVAPO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Dans le cadre d'une étude visant à comparer des sujets atteints d'insuffisance rénale (atteinte modérée définie selon la clairance estimée de la créatinine) à des volontaires sains, les valeurs de l' $ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} ont augmenté d'environ 16 % et 50 % respectivement, après l'administration d'une dose unique de MOVAPO par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale. Le délai moyen pour atteindre la concentration maximale et la demi-vie terminale moyenne de MOVAPO n'était pas affecté par la fonction rénale de ces sujets. La dose initiale de MOVAPO doit être réduite chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave; MOVAPO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Ampoules MOVAPO

Ampoules intactes :

Les ampoules qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées à une température de 25 °C; des écarts sont permis entre 15 °C à 30 °C. Conserver les ampoules qui n'ont pas été ouvertes dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Ampoules ouvertes :

Une ampoule ne doit pas être réutilisée le jour suivant son ouverture et toute portion inutilisée doit être jetée.

Stylos injecteurs MOVAPO

Stylos injecteurs intacts :

Les stylos injecteurs qui n'ont pas été ouverts doivent être conservés à une température de 25 °C; des écarts sont permis entre 15 °C à 30 °C. Conserver les stylos injecteurs intacts dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Stylos injecteurs ouverts (en cours d'utilisation) :

Un stylo jetable ouvert en cours d'utilisation peut être conservé à température ambiante pour une durée maximale de 48 heures (entre 15 °C à 30 °C). Un stylo ouvert ne peut pas être réutilisé après ce délai. Un nouveau stylo devra être utilisé après 48 heures. S'il reste du chlorhydrate d'apomorphine dans un stylo après 48 heures, jetez-le.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

MOVAPO ne doit être administré que si la solution est limpide et incolore. MOVAPO ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, verdâtre, ou si elle contient des particules. Examiner la solution à l'œil nu avant l'administration (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). Se reporter également à la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les ampoules et les stylos injecteurs multi doses jetables contiennent une solution stérile de chlorhydrate d'apomorphine, sans agent de conservation, pour une administration par injection sous-cutanée.

Chaque millilitre de MOVAPO renferme 10 mg de chlorhydrate d'apomorphine.

Les ampoules MOVAPO renferment les excipients suivants : métabisulfite de sodium (E223) et eau pour injection. Les stylos injecteurs MOVAPO renferment du bisulfite de sodium (E222) et de l'eau pour injection.

MOVAPO peut également contenir de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

MOVAPO (chlorhydrate d'apomorphine à 10 mg/mL) est offert dans les formats suivants :

- Ampoule de 2 mL, boîte de 5
- Stylo injecteur (multi dose pré-rempli) jetable de 3 mL, boîte de 1
- Stylo injecteur (multi dose pré-rempli) jetable de 3 mL, boîte de 5
- Stylo injecteur (multi dose pré-rempli) jetable de 3 mL, boîte de 10

Les formats et présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

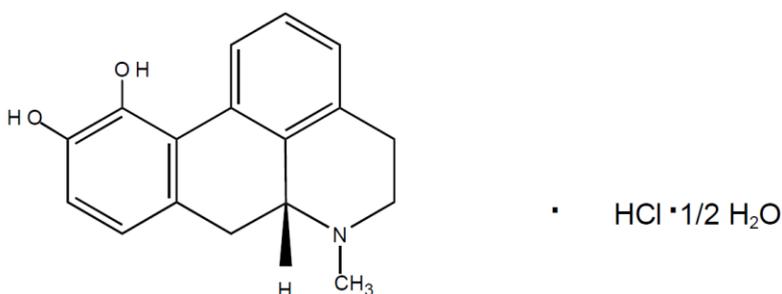
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'apomorphine

Nom chimique : chlorhydrate hémihydrate de 6 β -aporphine-10,11-diol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇H₁₇NO₂ • HCl • 1/2H₂O et 312,79

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : petits cristaux brillants blancs ou d'un blanc grisâtre ou poudre blanche soluble dans l'eau à 80 °C

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité de MOVAPO dans le traitement symptomatique aigu des épisodes récurrents d'hypomobilité, les phases « off » (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et épisodes « on-off » imprévisibles) associés à la maladie de Parkinson à un stade avancé, a été établie dans le cadre de trois études randomisées contrôlées. Au début de ces études, les patients admis souffraient de la maladie depuis en moyenne 11 ans. Tous les participants recevaient de la lévodopa au départ; 86 % recevaient également un agoniste dopaminergique à prise orale, 31 % un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et 10 % un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) de type B. Les patients souffrant d'une forme atypique de la maladie de Parkinson, de psychose, de démence, d'hypotension ou traités par des antagonistes dopaminergiques ont été exclus de toutes les études.

L'étude 1 a été menée chez des patients n'ayant jamais été exposés à MOVAPO (MOVAPO-naïfs); les études 2 et 3 ont été menées chez des patients traités avec MOVAPO depuis au moins 3 mois au moment de leur admission. Presque tous les patients non exposés préalablement à MOVAPO ont commencé à prendre un antiémétique 3 jour avant la prise de MOVAPO; 50 % d'entre eux ont pu arrêter la prise concomitante de l'antiémétique, en moyenne 2 mois après l'initiation du traitement avec MOVAPO.

Dans chaque étude, le paramètre d'évaluation principal était la variation du score initial de Partie III de l'échelle UDPRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 20 minutes après l'administration de médicament. La Partie III de l'échelle UPDRS comprend 14 éléments permettant d'évaluer la gravité des principaux symptômes moteurs (p. ex., tremblements, rigidité, bradykinésie, instabilité posturale, etc.) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Étude 1 :

L'étude 1 consistait en un essai randomisé, contrôlé par placebo, à double insu et groupes parallèles mené auprès de 29 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé qui présentaient des périodes « off » d'une durée d'au moins 2 heures par jour malgré un traitement oral optimisé par la lévodopa et un agoniste dopaminergique. Dans le cabinet médical, une hypomobilité était induite suite à la suspension, pour toute une nuit, de toute médication orale antiparkinsonienne. Le lendemain matin, les patients (dans un état d'hypomobilité) étaient répartis aléatoirement dans une proportion de 2:1 pour recevoir soit 2 mg de MOVAPO ou du placebo administré par voie sous-cutanée. Chaque patient recevait par la suite, dans délai minimum de 2 heures après la première dose, des doses répétées jusqu'à l'observation d'une réponse thérapeutique (définie comme la réponse à l'UDPRS comparable à celle que le patient obtenait avec sa dose habituelle de lévodopa) ou jusqu'à ce qu'un total de 10 mg de MOVAPO ou qu'un volume équivalent du placebo ait été administré. À chaque nouvelle injection, la dose du médicament à l'étude était augmentée par paliers de 2 mg jusqu'à 4 mg, 6 mg, 8 mg ou 10 mg de MOVAPO ou un volume équivalent du placebo.

Après environ 20 minutes, 18 des 20 patients traités par MOVAPO ont obtenu une réponse thérapeutique. La dose moyenne de MOVAPO était de 5,4 mg (3 patients ont reçu une dose 2 mg, 7 patients une dose de 4 mg, 5 patients une dose de 6 mg, 3 patients une dose de 8 mg et 2 patients une dose de 10 mg). En revanche, aucun des 9 patients assignés au groupe placebo n'a obtenu de réponse thérapeutique. La variation moyenne du score relatif à la motricité (Partie III) sur l'échelle UPDRS entre le début et la fin du traitement s'est révélée statistiquement significative pour le groupe MOVAPO (à la dose la plus élevée) comparativement au groupe placebo (voir le tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3 : Variation moyenne du score relatif à la motricité sur l'échelle UPDRS entre le début et la fin du traitement dans la population « en intention de traiter » lors de l'étude 1

Traitement	Score initial relatif à la motricité sur l'échelle UPDRS	Variation moyenne entre le début et la fin du traitement	Différence par rapport au placebo
Placebo (N = 9)	36,3	-0,1	s.o.
MOVAPO (N = 20)	39,7	-23,9*	-23,8

* $p < 0,0001$ pour MOVAPO par rapport au placebo

Les patients ont par la suite continué à recevoir le traitement à l'étude (MOVAPO ou placebo) pour traiter au besoin les épisodes « off » durant 4 semaines en consultation externe. Durant cette phase ambulatoire de l'étude, les carnets des patients ont été utilisés pour documenter les épisodes « off » et « on » quotidiens survenant 2 jours avant et 2 jours après chaque visite programmée. Au début, la durée moyenne quotidienne des périodes « off » était de 5,86 heures pour le groupe MOVAPO et de 6,5 heures pour le groupe placebo; les patients dans les 2 groupes avaient, en

moyenne, une période « off » de 3,5 heures par jour. En conditions ambulatoires, en moyenne, 95% des épisodes « off » traités ont été supprimés suite à l'administration de MOVAPO comparativement à 23% suite à l'administration du placebo. Dans le groupe MOVAPO, la durée quotidienne des épisodes « off » a été réduite en moyenne de 1,7 heure comparativement à aucune réduction dans le groupe placebo. Les changements moyens quotidiens des épisodes « on » n'ont pas pu être estimés précisément à partir des données disponibles dans les carnets des patients.

Étude 2 :

L'étude 2 consistait en un essai contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et permutations mené auprès de 17 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé et traités par MOVAPO depuis au moins 3 mois avant leur entrée dans l'étude. Les patients ont reçu les doses matinales habituelles de leurs traitements antiparkinsoniens, puis ont été suivis jusqu'à la survenue d'une hypomobilité. À ce moment, une dose unique de MOVAPO (à leur dose d'entretien habituelle, entre 2 mg et 10 mg) ou du placebo était administrée par voie sous-cutanée à des jours différents, selon un ordre aléatoire. Le score relatif à la motricité (Partie III) sur l'échelle UPDRS était évalué au fil du temps. La dose moyenne de MOVAPO était de 4 mg (2 patients ont reçu une dose de 2 mg, 9 patients une dose de 3 mg, 2 patients une dose de 4 mg, et 1 patient une dose de 4.5 mg, 5 mg, 8 mg et de 10 mg chacun). La variation moyenne du score relatif de la motricité (Partie III) sur l'échelle UPDRS entre le début et la fin du traitement s'est révélée statistiquement significative pour le groupe MOVAPO comparativement au groupe placebo comme le montre le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Variation moyenne du score relatif à la motricité sur l'échelle UPDRS entre le début et la fin du traitement dans la population « en intention de traiter » lors de l'étude 2

Traitement	Score initial relatif à la motricité sur l'échelle UPDRS	Variation moyenne entre le début et la fin du traitement	Différence par rapport au placebo
Placebo (N = 17)	40,1	-3,0	s.o.
MOVAPO (N = 17)	41,3	-21,3*	-17,0

* $p < 0,0001$ pour MOVAPO par rapport au placebo

Étude 3

L'étude 3 a été réalisée avec répartition aléatoire, à double-insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles auprès de 62 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé (MOVAPO : 35; placebo : 27) qui recevaient MOVAPO depuis au moins 3 mois pour un traitement intermittent d'épisodes « off ». Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des 4 traitements suivants :

- 1) MOVAPO à la dose d'entretien habituelle (dose moyenne de 4,6 mg),
- 2) un placebo à un volume correspondant à celui de la dose habituelle de MOVAPO,
- 3) MOVAPO à la dose d'entretien habituelle + 2 mg (0,2 mL) (dose moyenne de 5,8 mg),
ou
- 4) un placebo à un volume correspondant à celui de la dose habituelle de MOVAPO + 0,2 mL.

Les patients ont reçu les doses matinales habituelles de leurs traitements antiparkinsoniens, puis

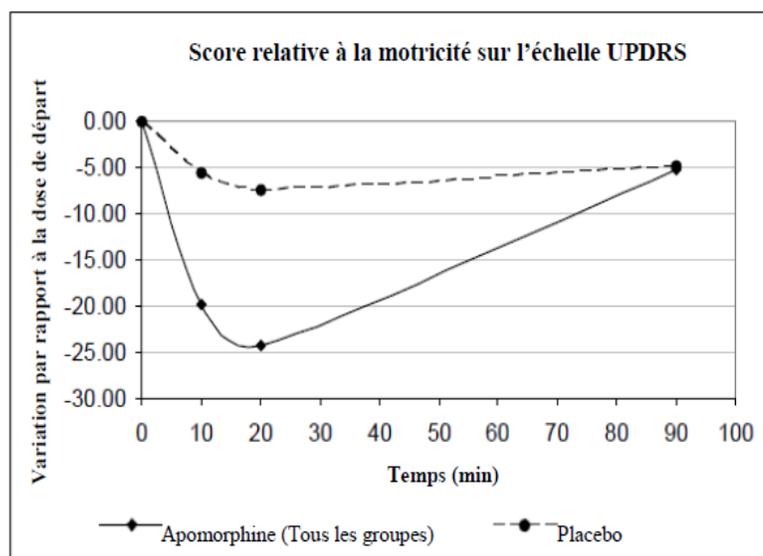
ont été suivis jusqu'à la survenue d'une hypomobilité. On leur a alors administré l'un des traitements établis de façon aléatoire. Les doses de MOVAPO variaient de 2 à 10 mg. La variation moyenne du score relatif à la motricité (Partie III) sur l'échelle UPDRS observée 20 minutes après l'administration de la dose s'est révélée statistiquement significative pour le groupe qui recevait MOVAPO comparativement au groupe placebo (tableau 5). La figure 1 montre la variation moyenne du score au fil du temps après l'administration MOVAPO (données regroupées) et du placebo (données regroupées).

Tableau 5 : Variation moyenne du score relatif à la motricité sur l'échelle UPDRS entre le début et la fin du traitement dans la population « en intention de traiter » lors de l'étude 3

Traitement	Score initial relatif à la motricité sur l'échelle UPDRS	Variation moyenne entre le début et la fin du traitement	Différence par rapport au placebo
Placebo (données regroupées pour les groupes 2 et 4) (N = 27)	40,6	-7,4	s.o.
MOVAPO (données regroupées pour les groupes 1 et 3) (N = 35)	42,0	-24,2*	-16,9

* $p < 0,0001$ pour MOVAPO par rapport au placebo

Figure 1 : Variation moyenne du score relatif à la motricité sur l'échelle UPDRS entre le début et la fin du traitement chez les patients ayant reçu MOVAPO (données regroupées) et le placebo (données regroupées) lors de l'étude 3



Dans l'étude 3, la variation moyenne du score initial relatif à la motricité (Partie III) sur l'échelle UPDRS observée 20 minutes après l'administration était de 24 dans le groupe MOVAPO qui a reçu la dose d'entretien habituelle (Groupe 1, dose moyenne de 4,6 mg) et de 25 pour le groupe

MOVAPO ayant reçu la dose d'entretien habituelle + 2 mg (Groupe 3, dose moyenne de 5,8 mg). Ce résultat suggère que les patients traités chroniquement à une dose de 4 mg pourraient obtenir peu bénéfique additionnel d'une augmentation de dose de 2 mg. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables chez les patients randomisés au groupe MOVAPO recevant de plus fortes doses (Groupe 3) a aussi été observée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'apomorphine est un puissant agoniste des récepteurs dopaminergiques D₁-D₂ de type non ergoline, relativement moins sélectif pour les récepteurs dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄ et D₅.

Le chlorhydrate d'apomorphine s'est révélé efficace pour améliorer la fonction motrice dans un modèle animal de la maladie de Parkinson. Plus particulièrement, le chlorhydrate d'apomorphine atténue les troubles moteurs provoqués par des lésions de la voie dopaminergique ascendante nigrostriée induites par la neurotoxine 1-méthyl-4*phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) chez les primates.

TOXICOLOGIE

Essais toxicologiques avec des administrations répétées

La toxicité générale a été évaluée chez des rats et des singes cynomolgus avec du chlorhydrate d'apomorphine administré en doses fractionnées sous-cutanées à raison de 4 fois par jour chez les rats et de 6 fois par jour chez les singes. Le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine (comportement anormalement répétitif accompagné d'une hyperactivité qui se développe en réponse à la stimulation dopaminergique excessive) était dose-limitant chez les rats et les singes. Les plus fortes doses étaient de 4 mg/kg/jour (approximativement 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), exprimée en mg/m²) sur 4 et 13 semaines et de 3 mg/kg/jour sur 26 semaines chez les rats. Chez les singes, une dose de 3 mg/kg/jour (approximativement 3 fois la DMRH exprimée en mg/m²) a été administrée pendant 13 semaines et cette dose avait été sélectionnée comme la dose la plus forte pour une étude de 39 semaines. En raison de la sévérité des signes cliniques, la dose a été diminuée à 1,5 mg/kg/jour. Une irritation aux points d'injections a été observée chez les rats et les singes traités par le véhicule témoin et l'apomorphine pendant 13 semaines et plus. Des diminutions du poids corporel et du gain pondéral chez les rats étaient attribuées à l'augmentation de leur activité. Une hypertrophie corticosurrénalienne a été observée chez les rats mâles à 0,4, 1,0 et 4,0 mg/kg/jour après 13 semaines de dosage. Des constatations similaires n'ont pas été notées durant l'étude de 26 semaines à 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour. Une baisse significative du poids des testicules reliée à la dose, sans corrélation histologique, a été observée pendant l'étude de 39 semaines chez les singes cynomolgus à 0,3, 1,0 et 1,5 mg/kg/jour. On n'a signalé aucun effet sur le plan de l'hématologie, mais des changements sporadiques des paramètres biochimiques ont été observés. Aucune observation ophtalmique reliée à l'apomorphine n'a été constatée, aussi bien pour les rats que pour les singes.

Carcinogénèse

Des études sur la carcinogénicité du chlorhydrate d'apomorphine, administré en sous-cutané une fois par jour, ont été réalisées chez des rats (0,1 , 0,3 et 0,8 mg/kg/jour) et des rates (0,3 , 0,8 et 2 mg/kg/jour) sur une période de 22 à 23 mois. Une augmentation des tumeurs des cellules de Leydig a été notée chez les mâles à la dose de 0,8 mg/kg/jour, laquelle est inférieure à la DMRH (20 mg) calculée selon la superficie corporelle (mg/m²). La portée de cette observation est discutable étant donné que les mécanismes endocriniens potentiellement impliqués dans l'apparition de ce type de tumeurs chez le rat ne sont pas jugés pertinents chez l'humain. Aucune formation tumorale liée au traitement n'a été notée chez les femelles; la plus forte dose étudiée était comparable à la DMRH exprimée en mg/m². Une atrophie rétinienne a été observée dans tous les groupes traités par l'apomorphine.

Lors d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines menée chez des souris transgéniques dépourvues du gène P53, aucun signe potentiel carcinogène n'a été observé à la suite de l'administration sous-cutanée du chlorhydrate d'apomorphine à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour (mâles) ou 40 mg/kg/jour (femelles).

Génotoxicité

L'apomorphine s'est révélée mutagène lors du test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) et lors du test *in vitro* sur les cellules de lymphome murin à gène tk. L'apomorphine s'est révélée clastogène dans le cadre du test *in vitro* d'aberration chromosomique mené sur des lymphocytes humains et dans le cadre du test *in vitro* sur des cellules de lymphomes murin à gène tk. Le test *in vivo* sur les micronoyaux de la souris s'est révélé négatif pour l'apomorphine.

Toxicité sur la reproduction

Fertilité

Le chlorhydrate d'apomorphine a été administré par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/jour (environ 1,5 fois la DMRH, calculée selon la superficie corporelle [mg/m²]) à des rats et des rates avant et pendant la période d'accouplement, puis jusqu'au 6^e jour de la gestation chez les femelles. Aucun effet néfaste sur la fertilité ou sur la viabilité précoce des fœtus n'a été mis en évidence. Une baisse significative du poids des testicules a été observée durant une étude de 39 semaines menée chez les singes cynomolgus, et ce, à toutes les doses étudiées; la plus faible dose étudiée était inférieure à la DMRH exprimée en mg/m² (voir TOXICOLOGIE, Essais toxicologiques avec des administrations répétées).

Développement embryon-fœtal

Aucun effet néfaste sur le développement n'a été observé lorsque le chlorhydrate d'apomorphine (0,3 , 1 et 3 mg/kg/jour) a été administré par injection sous-cutanée à des rates gravides tout au long de l'organogénèse; la plus forte dose étudiée (3 mg/kg/jour) correspondait à 1,5 fois la DMRH calculée selon la superficie corporelle en mg/m². L'administration du chlorhydrate d'apomorphine (0,3, 1, and 3 mg/kg/jour) par injection sous-cutanée à des lapines gestantes durant l'organogénèse, a résulté en 1 et 2 fœtus ayant une anomalie cardiaque ou au niveau des grands vaisseaux à des doses de 1 et 3 mg/kg/jour respectivement, comparativement à aucun dans le groupe contrôle à la dose de 0,3 mg/kg/jour.

Développement prénatal et post-natal

Le chlorhydrate d'apomorphine (0.3, 1, et 3 mg/kg/jour), administré (0.3, 1, et 3 mg/kg/jour) par voie sous-cutanée à des femelles durant la gestation et la lactation, a induit une augmentation de la mortalité de la progéniture incluant une perte totale de la portée chez les femelles traitées à une dose de 3 mg/kg/jour. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de développement ou les performances de reproduction chez la progéniture survivante. La dose sans effet toxicité sur le développement (1 mg/kg/jour) est moindre que la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle en mg/m²

RÉFÉRENCES

- 1- Alkana RL, Parker ES, Malcolm RD, Cohen HB, Birch H, Noble EP. Interaction of apomorphine and amantadine with ethanol in men. *Alcohol Clin Exp Res.* 1982;6(3):403-411.
- 2- Arnold G, Schwarz J, Macher C, Oertel WH. Domperidone is superior to ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients - A double blind study. *Parkinsonism Relat Disord.* Dec 1997;3(4):191-193.
- 3- Axelsson P, Thörn S-E, Löqvist A, Wattwil L, Wattwil M. Betamethasone does not prevent nausea and vomiting induced by the dopamine-agonist apomorphine. *Can J Anaesth.* Apr 2006;53(4):370-374.
- 4- Baas H, Harder S, Bürklin F, Demisch L, Fischer PA. Pharmacodynamics of levodopa administered with apomorphine in parkinsonian patients with end-of-dose motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(2):86-92.
- 5- Broussolle E, Cinotti L, Pollak P, *et al.* Relief of akinesia by apomorphine and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Oct 1993;8(4):459-462.
- 6- Courty E, Durif F, Zenut M, Courty P, Lavarenne J. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* Apr 1997;20(2):140-147.
- 7- Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2004;21(11):687-709.
- 8- Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* Sep 2001;58(9):1385-1392.
- 9- Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Absorption of apomorphine by various routes in parkinsonism. *Mov Disord.* 1991;6(3):212-216.
- 10- Gancher S. Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1995;45:137-141.
- 11- Harder S, Baas H, Demisch L, Simon E. Dose response and concentration response relationship of apomorphine in patients with Parkinson's disease and end-of-dose akinesia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Jul 1998;36(7):355-362.
- 12- Hofstee DJ, Neef C, van Laar T, Jansen EN. Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease: plasma and cerebrospinal fluid levels in relation to motor responses. *Clin Neuropharmacol.* Feb 1994;17(1):45-52.
- 13- Keibian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature.* Jan 1979;277:93-96.

- 14- LeWitt PA. Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism. *Neurology*. Mar 2004;62(6 Suppl 4):S8-S11.
- 15- LeWitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating "off" episodes in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(2):89-93.
- 16- Neef C, van Laar T. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of apomorphine in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet*. Sep 1999;37(3):257-271.
- 17- Nicolle E, Pollak P, Serre-Debeauvais F, *et al*. Pharmacokinetics of apomorphine in parkinsonian patients. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993;7(5):245-252.
- 18- Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH, Investigators APOS. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci*. Jul 15 2007;258(1-2):137-143.
- 19- Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL Jr, Bottini PB, Sherry JH, APO302 Study Investigators. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Mar 2007;13(2):93-100.
- 20- Sampaio C, Branco M, Rosa M, Passarinho M, Castro-Caldas A. A pharmacokinetic interaction between subcutaneous apomorphine and levodopa/carbidopa (Sinemet®). *Clin Drug Invest* 1995;363-366.
- 21- Stacy M, Silver D. Apomorphine for the acute treatment of "off" episodes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(2):85-92.
- 22- Strange PG. New insights into dopamine receptors in the central nervous system. *Neurochem Int*. Mar 1993;22(3):223-236.
- 23- Suter W, Matter-Jaeger I. Genotoxicity of apomorphine and various catecholamines in the Salmonella mutagenicity test (Ames test) and in tests for primary DNA damage using DNA repair-deficient *B. subtilis* strains (rec assay). *Mutat Res*. Jul 1984;137(1):17-28.
- 24- Van Laar T, Kruger PP, Gubbens-Stibbe JM, Boddé HE, Roos RA, Danhof M. Pharmacokinetics, enantiomer interconversion, and metabolism of R-apomorphine in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(3):159-168.
- 25- Verhagen Metman L, Locatelli ER, Bravi D, Mouradian MM, Chase TN. Apomorphine responses in Parkinson's disease and the pathogenesis of motor complications. *Neurology*. Feb 1997;48(2):369-372.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrMOVAP[®]O

Chlorhydrate d'apomorphine Injection

Fourni en ampoules

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MOVAP[®]O** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MOVAP[®]O**.

Mises en garde et précautions importantes

Vous pouvez soudainement vous endormir sans avertissement pendant que vous prenez MOVAP[®]O. Vous ne devriez pas :

- **conduire**
- **faire fonctionner des machines, ou**
- **vous adonner à des activités exigeant d'être attentif**

Vous pourriez vous exposer ou exposer les autres à un risque de blessure grave ou de mort.

Si cela vous arrive, contacter immédiatement votre professionnel de la santé.

Cet endormissement soudain sans avertissement a aussi été signalé chez des patients prenant d'autres antiparkinsoniens similaires.

Pourquoi MOVAP[®]O est-il utilisé?

MOVAP[®]O est utilisé chez les adultes, au besoin, pour traiter la perte soudaine de contrôle des mouvements du corps chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Cet état est appelé hypomobilité ou épisode « off ».

C'est une injection administrée avec d'autres médicaments oraux pour traiter la maladie de Parkinson.

Comment MOVAP[®]O agit-il?

MOVAP[®]O appartient à la famille des médicaments appelés agonistes dopaminergiques. Le mécanisme d'action exacte n'est pas connu mais il améliorerait le déséquilibre chimique dans la région du cerveau affectée par la maladie de Parkinson.

Quels sont les ingrédients de MOVAPO?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'apomorphine

Ingrédients non médicamenteux : métabisulfite de sodium et eau pour injection. Contient également de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

MOVAPO est offert sous les formes posologiques qui suivent:

Solution (fournie en ampoules) : 10 mg/mL

Ne prenez pas MOVAPO si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de MOVAPO
 - la solution dans les ampoules contient un sulfite appelé métabisulfite de sodium, qui peut causer des réactions allergiques graves, potentiellement mortelles et des crises d'asthme chez certaines personnes. Si vous avez une réaction allergique au MOVAPO, vous ne devriez pas en reprendre.
- vous êtes allergique à l'un des composants du contenant.
- vous prenez certains médicaments pour traiter les nausées ou les vomissements appelés antagonistes des 5-HT₃ tels que :
 - ondansétron ;
 - granisétron ;
 - palonosétron.

Les personnes utilisant ces médicaments avec MOVAPO peuvent subir une baisse marquée de la pression artérielle et une perte de conscience.

- vous prenez certains médicaments qui peuvent diminuer votre pression artérielle tels que des :
 - antihypertenseurs, ou
 - vasodilatateurs.
- vous avez une maladie grave du foie.
- vous avez une maladie grave des reins.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MOVAPO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail quotidien.
- souffrez d'asthme.
- avez un trouble qui entraîne une chute drastique de votre pression artérielle quand vous vous levez brusquement.
- avez déjà perdu conscience à cause d'une chute de votre pression artérielle.
- avez un historique de problèmes cardiaques tels que :
 - votre cœur ne reçoit pas suffisamment de sang à cause du blocage d'une ou plusieurs de ses artères ;
 - crise cardiaque ;
 - rythme cardiaque irrégulier.

- avez un antécédent de fibrose.
- êtes allergique aux sulfites.
- avez de graves mouvements involontaires soudains appelés dyskinésie.
- souffrez du syndrome malin des neuroleptiques : un trouble qui vous cause de la fièvre et de la raideur musculaire.
- avez tendance à vous endormir ou à somnoler.
- ne possédez pas assez de pigments (mélanine) dans votre corps. Ceci est appelé albinisme.
- présentez une condition inhabituelle liée à vos yeux ou à votre vision.
- souffrez d'un trouble mental ou avez entendu/ vu des choses qui n'existent pas (hallucinations).
- avez éprouvé des pulsions et/ou comportements inhabituels tels que :
 - jeu pathologique ;
 - hypersexualité ;
 - consommation alimentaire excessive ;
 - magasinage compulsif.

On a signalé des cas de patients devenus dépendants à la thérapie de remplacement de la dopamine. Ceci peut arriver aux patients prenant de la dopamine depuis un long moment. Cela arrive très rarement et il se peut que vous ayez du mal à reconnaître ce problème. Vous ou votre aidant devriez prévenir votre professionnel de la santé au cas où l'un de vous constatiez un changement ou un nouveau comportement.

- présentez des lésions cutanées suspectes, non diagnostiquées ou avez déjà eu un cancer de la peau (mélanome).
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Vous ne devriez pas prendre MOVAPO durant la grossesse.
- allaitez. Vous ne devriez pas prendre MOVAPO durant l'allaitement.
- avez des problèmes de foie.
- avez des problèmes rénaux.

Autres mises en garde à connaître :

- **MOVAPO en association avec L-dopa (aussi appelée lévodopa) :** MOVAPO peut intensifier les effets secondaires de la L-dopa et causer ou aggraver les mouvements saccadés incontrôlés préexistants (dyskinésie). Parlez-en à votre professionnel de la santé si cela vous arrive car la dose de vos médicaments pourrait être ajustée.
- **Réactions au site d'injection :** des ecchymoses, enflures et des démangeaisons peuvent apparaître à l'endroit où vous injectez MOVAPO. Changer le lieu d'injection chaque fois que vous prenez une dose. L'application de glace sur le point d'injection avant et après l'injection peut aider à atténuer ces effets.
- **Érections prolongées douloureuses (priapisme) :** MOVAPO peut provoquer des érections prolongées douloureuses chez certains hommes. Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, appelez immédiatement votre professionnel de la santé ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs.

Les produits qui suivent peuvent interagir avec MOVAPO

- Autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, y compris la lévodopa.
- Médicaments utilisés pour traiter les nausées ou vomissements appelés des antagonistes 5-HT₃ tels que :
 - Ondansétron ;
 - Granisétron ;
 - Palonosétron ;
- Médicaments qui peuvent diminuer votre pression artérielle tels que des :
 - antihypertenseurs, ou
 - vasodilatateurs.
- Antipsychotiques (tels que la chlorpromazine ou l'halopéridol).
- Alcool. Vous devriez éviter l'alcool quand vous prenez MOVAPO. Cela peut aggraver les effets secondaires.
- Médicaments qui ont une action sédatrice (tels que les benzodiazépines et antidépresseurs).
- Certains médicaments qui ont un effet sur votre rythme cardiaque. Cela inclut :
 - antiarythmiques (tels que la flécaïnide et la propafénone) ;
 - antipsychotiques ;
 - antidépresseurs (tels que le fluoxétine et l'amitriptyline) ;
 - opioïdes (telle que la méthadone) ;
 - quelques antibiotiques (tels que l'érythromycine, la clarithromycine et le ciprofloxacine) ;
 - antipaludéens (tels que les quinones et la chloroquine) ;
 - antifongiques (tel que le kétoconazole) ;
 - inhibiteurs de la tyrosine kinase (tel que le sunitinib) ;
 - inhibiteurs de l'histone déacétylase (tel que le vorinostat) ;
 - agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (tel que le salmétérol).

Comment prendre MOVAPO :

MOVAPO peut influencer sur votre capacité à demeurer alerte pendant que vous accomplissez vos activités quotidiennes. Vous devriez éviter de vous adonner à des activités telles que conduire une voiture, effectuer des tâches physiques ou utiliser des machines dangereuses tant que vous ne connaissez pas les effets du médicament sur vous.

Avant d'utiliser MOVAPO, assurez-vous que votre professionnel de la santé explique les informations importantes à vous et à votre aidant et vous montre comment l'utiliser correctement.

Vous ou votre aidant devriez noter, après chaque injection, la quantité de MOVAPO que vous avez prise ou qui vous a été donnée.

Votre professionnel de la santé vous prescrira normalement un autre médicament appelé «antiémétique» à prendre au moins 2 jours avant de commencer MOVAPO et durant votre

traitement. Cela aidera à réduire les symptômes de nausée et vomissement qui peuvent survenir avec MOVAPO.

MOVAPO doit être injecté uniquement sous la peau (injection sous-cutanée). N'injectez pas MOVAPO dans une veine.

Dose habituelle:

Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la fréquence qui vous convient. Prenez le médicament exactement tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé vous administrera la première dose.

Ne modifiez pas la dose de MOVAPO ou ne cessez pas le traitement sans que votre professionnel de la santé vous l'ait dit.

Mode d'emploi:

Lisez attentivement ces instructions.

Ce dont vous avez besoin :

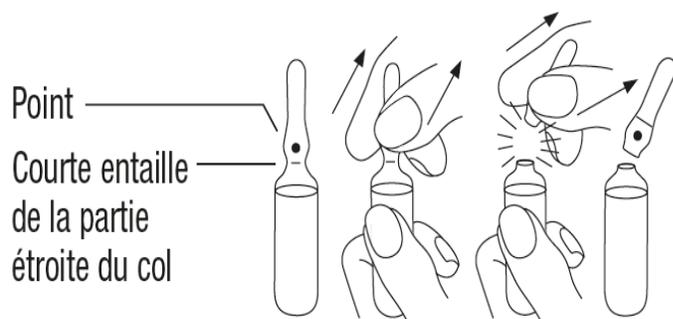
- 1 seringue de 1 mL avec une aiguille de ½ pouce
- tampons d'alcool
- 1 contenant de plastique non perforable comme un contenant pour objets tranchants/pointus afin de jeter les aiguilles, seringues et ampoules de verre. Vous pouvez vous en procurer un à la pharmacie. Autrement, vous pouvez utiliser un autre contenant adéquat.

N'utilisez les seringues et les aiguilles jetables qu'**une seule fois** et jetez-les ensuite de façon sécuritaire. **NE PARTAGEZ JAMAIS VOS AIGUILLES.**

Étape 1 : Ouverture de l'ampoule

N'utilisez pas le contenu de l'ampoule si la solution est trouble, verdâtre ou contient des particules. N'utilisez pas le produit après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Figure 1 :



- Repérez le point situé juste au-dessus de la courte entaille de la partie étroite du col. Cette rainure correspond à la ligne de cassure de l'ampoule.
- Tenez le bas de l'ampoule dans une main.
- Couvrez le point avec votre pouce et saisissez le col de l'ampoule avec votre index, tel qu'indiqué dans l'illustration.
- En maintenant votre pouce sur le point, appliquez une pression vers l'arrière pour briser la partie supérieure de l'ampoule.
- Jetez avec précaution la partie supérieure de l'ampoule dans le contenant sécurisé pour objets tranchants.

Étape 2 : Préparation de la dose

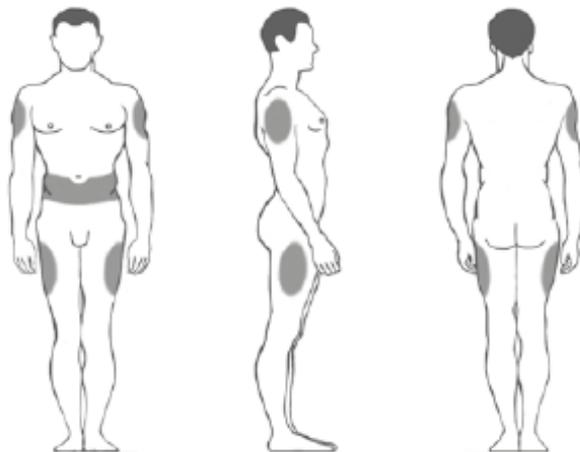
- Retirez le capuchon protecteur de la seringue.
- Insérez l'aiguille dans la solution de l'ampoule ouverte. Tirez le piston pour remplir la seringue de solution en dépassant de 0,2 à 0,3 mL la dose prescrite.
- Vérifiez la présence de bulles d'air.
 - S'il y en a, tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut et tapotez-la avec un doigt pour faire monter les bulles d'air. Tirez ensuite doucement sur le piston jusqu'à 0,2 à 0,3 mL au-delà de la dose prescrite et poussez lentement sur le piston jusqu'à ce que les bulles d'air soient expulsées. Répétez cette dernière étape au besoin pour éliminer les bulles d'air.
- Poussez lentement sur le piston de la seringue jusqu'à la marque correspondant à votre dose de MOVAPO.

Étape 3 : Injection de la dose

Rappel :

- Votre professionnel de la santé montrera, à vous et votre aidant, comment injecter votre dose correctement.
- Vous devez changer de site d'injection **chaque fois** que vous vous injectez une dose de MOVAPO afin de diminuer les réactions au site d'injection.
- Choisissez une place sur (voir **Figure 2**) :
 - votre abdomen
 - partie supérieure des bras (côté droit ou gauche)
 - partie supérieure des cuisses (côté droit ou gauche)

Figure 2:



Zones difficiles d'accès : Certaines zones du corps se prêtent plus difficilement aux auto-injections. Demandez à votre professionnel de la santé comment vous y prendre pour injecter MOVAPO dans ces zones.

- Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool et laissez sécher.
- Tenez la seringue dans une main entre votre pouce et vos doigts.
- Pincez et tenir la peau et insérez l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre professionnel de la santé ou infirmière.
- Injectez MOVAPO en poussant lentement sur le piston jusqu'à ce que tout le médicament ait été injecté.
- Retirez l'aiguille de la peau et massez doucement. Couvrez le point d'injection d'un pansement s'il continue de saigner.

Important : Utilisez le contenu de l'ampoule le jour de son ouverture. Jetez le reste. Ne réutilisez pas le contenu de l'ampoule ouverte le jour suivant.

Mise au rebut des aiguilles, seringues et ampoules :

- Jetez les aiguilles, seringues et ampoules usées dans le contenant de plastique non perforable comme le contenant pour objets tranchant/pointus.
- Gardez le couvercle de ce contenant bien fermé et **hors de la portée et de la vue des enfants**.
- Quand le contenant est plein, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmière comment vous en débarrassez correctement.

Surdosage :

Si vous avez pris une trop grande quantité de MOVAPO, les effets secondaires risquent d'être plus nombreux et plus intenses que d'habitude. Vous pourriez ressentir :

- un rythme cardiaque faible ;
- des malaises importants ;
- une somnolence excessive ;
- de la difficulté à respirer.

Vous pourriez également vous sentir faible ou étourdi, surtout lorsque vous vous levez, en raison

d'une pression artérielle basse.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MOVAPO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre dose, prenez-la la prochaine fois que vous en aurez besoin. Ne vous administrez pas une autre dose de MOVAPO **moins de 2 heures** suivant la dernière dose. N'utilisez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MOVAPO?

En prenant MOVAPO, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires incluent :

- somnolence ou endormissement ;
- mouvements involontaires soudains (dyskinésie) ;
- étourdissements ;
- évanouissements ;
- nausées ;
- vomissements ;
- bâillements ;
- confusion ;
- écoulement nasal ;
- douleurs aux articulations ;
- maux de tête ;
- insomnie ;
- enflure des mains, bras, jambes et pieds ;
- ecchymoses, enflures ou démangeaisons au site d'injection ;
- érections prolongées et douloureuses.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Dyskinésie : mouvements involontaires soudains		√	
COURANT			
Comportement compulsif : incapacité de résister à la tentation de se livrer à un acte qui pourrait nuire à soi-même ou à quelqu'un d'autre; p. ex., jeu pathologique, augmentation de la libido, envie incontrôlable de manger ou de dépenser de l'argent, exécution répétée d'actes insignifiants		√	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		√	
Syncope : évanouissement survenant au moment de se lever		√	
PEU COURANT			
Altération de certaines zones de peau pigmentée; p. ex., grains de beauté irrités, aux contours irréguliers ou qui ont changé, cancer de la peau (mélanome)		√	
Somnolence excessive ou endormissement soudain durant les activités habituelles		√	
Battements cardiaques irréguliers ou palpitations		√	
RARE			
Réactions allergiques : enflures de la peau s'accompagnant de rougeurs et de démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée ou démangeaisons intenses			√
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : pâleur de la peau, teint jaunâtre de la peau ou des yeux, coloration foncée de l'urine, sensation de fatigue ou de faiblesse, étourdissements, évanouissement, respiratoire rapide, fièvre		√	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou • Téléphonant sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>
--

Entreposage :

Conservez MOVAPO :

- à 25 °C (entreposage entre 15 à 30 °C est acceptable)
- dans sa boîte pour protéger de la lumière.

Utilisez le contenu de l'ampoule le jour de son ouverture. Jetez le reste. N'utilisez pas le contenu de l'ampoule ouverte le jour suivant.

Ne pas utiliser si la solution est verdâtre, trouble ou si elle contient des particules.

Ne pas utiliser les ampoules après la date de péremption inscrite sur l'étiquette. Cette date correspond au dernier jour du mois mentionné.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MOVAPO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant au (www.paladinlabs.com). On peut aussi se le procurer en téléphonant au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par les Laboratoires Paladin

Dernière révision : 19 octobre 2023

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrMOVAPO

Chlorhydrate d'apomorphine injection
Fourni en stylo pré-rempli

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MOVAPO** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MOVAPO**.

Mises en garde et précautions importantes

Vous pouvez soudainement vous endormir sans avertissement pendant que vous prenez MOVAPO. Vous ne devriez pas :

- **conduire**
- **faire fonctionner des machines ou**
- **vous adonner à des activités exigeant d'être attentif**

Vous pourriez vous exposer ou exposer les autres à un risque de blessure grave ou de mort.

Si cela vous arrive, contacter immédiatement votre professionnel de la santé.

Cet endormissement soudain sans avertissement a aussi été signalé chez des patients prenant d'autres médicaments antiparkinsoniens similaires.

Pourquoi MOVAPO est-il utilisé?

MOVAPO est utilisé chez les adultes, au besoin, pour traiter la perte soudaine de contrôle des mouvements du corps chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Cet état est appelé hypomobilité ou épisode « off ».

C'est une injection administrée avec d'autres médicaments oraux pour traiter la maladie de Parkinson.

Comment MOVAPO agit-il?

MOVAPO appartient à la famille des médicaments appelés agonistes dopaminergiques. Le mécanisme d'action exacte n'est pas connu mais il améliorerait le déséquilibre chimique dans la région du cerveau affectée par la maladie de Parkinson.

Quels sont les ingrédients de MOVAPO?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'apomorphine

Ingrédients non médicamenteux : bisulfite de sodium et eau pour injection. Contient également de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

MOVAPO est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution (fournie en stylo pré-rempli) : 10 mg/mL

Ne prenez pas MOVAPO si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de MOVAPO
 - la solution dans les stylos pré-remplis contient un sulfite appelé bisulfite de sodium, qui peut causer des réactions allergiques graves, potentiellement mortelles et des crises d'asthme chez certaines personnes. Si vous avez une réaction allergique au MOVAPO, vous ne devriez pas en reprendre.
- vous êtes allergique à l'un des composants du contenant.
- vous prenez certains médicaments pour traiter les nausées ou les vomissements appelés antagonistes des 5-HT₃ tels que :
 - ondansétron ;
 - granisétron ;
 - palonosétron.

Les personnes utilisant ces médicaments avec MOVAPO peuvent subir une baisse marquée de la pression artérielle et une perte de conscience.

- vous prenez certains médicaments qui peuvent diminuer votre pression artérielle tels que des :
 - antihypertenseurs, ou
 - vasodilatateurs.
- vous avez une maladie grave du foie.
- vous avez une maladie grave des reins.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MOVAPO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail quotidien.
- souffrez d'asthme.
- avez un trouble qui entraîne une chute drastique de votre pression artérielle quand vous vous levez brusquement.
- avez déjà perdu conscience à cause de la chute de votre pression artérielle.
- avez un historique de problèmes cardiaques tels que :
 - votre cœur ne reçoit pas suffisamment de sang à cause du blocage d'une ou plusieurs de ses artères ;
 - crise cardiaque ;
 - rythme cardiaque irrégulier.
- avez un antécédent de fibrose.
- êtes allergique aux sulfites.

- avez de graves mouvements involontaires soudains appelés dyskinésie.
- souffrez du syndrome malin des neuroleptiques, un trouble qui provoque de la fièvre et de la raideur musculaire.
- avez tendance à vous endormir ou à somnoler.
- ne possédez pas assez de pigments (mélanine) dans votre corps. Ceci est appelé albinisme.
- présentez une condition inhabituelle reliée à vos yeux ou à votre vision.
- souffrez d'un trouble mental ou avez entendu/vu des choses qui n'existent pas (hallucinations).
- avez éprouvé des pulsions et/ou comportements inhabituels que :
 - jeu pathologique ;
 - hypersexualité ;
 - consommation alimentaire excessive ;
 - magasinage compulsif.

On a signalé des cas de patients devenus dépendants à la thérapie de remplacement de la dopamine. Ceci peut arriver aux patients prenant de la dopamine depuis un long moment. Cela arrive très rarement et il se peut que vous ayez du mal à reconnaître ce problème. Vous ou votre aidant devriez prévenir votre professionnel de la santé au cas où l'un de vous constatiez un changement ou un nouveau comportement.

- présentez des lésions cutanées suspectes, non diagnostiquées ou avez déjà eu un cancer de la peau (mélanome).
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Vous ne devriez pas prendre MOVAPO durant la grossesse.
- allaitez. Vous ne devriez pas prendre MOVAPO durant l'allaitement.
- avez des problèmes de foie.
- avez des problèmes rénaux.

Autres mises en garde à connaître :

- **MOVAPO en association avec L-dopa (aussi appelée lévodopa) :** MOVAPO peut intensifier les effets secondaires de la L-dopa et causer ou aggraver les mouvements saccadés incontrôlés préexistants (dyskinésie). Parlez-en à votre professionnel de la santé si cela vous arrive car la dose de vos médicaments pourrait être ajustée.
- **Réactions au site d'injection :** des ecchymoses, enflures et des démangeaisons peuvent apparaître à l'endroit où vous injectez MOVAPO. Changer le lieu d'injection chaque fois que vous prenez une dose. L'application de glace sur le point d'injection avant et après l'injection peut aider à atténuer ces effets.
- **Érections prolongées douloureuses (priapisme) :** MOVAPO peut provoquer des érections prolongées douloureuses chez certains hommes. Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, appelez immédiatement votre professionnel de la santé ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.

Les produits qui suivent peuvent interagir avec MOVAPO

- Autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, y compris la lévodopa.
- Médicaments utilisés pour traiter les nausées ou vomissements appelés des antagonistes 5-HT₃ tels que
 - Ondansétron ;
 - Granisétron ;
 - palonosétron.
- Médicaments qui peuvent diminuer votre pression artérielle tels que des:
 - Antihypertenseurs, ou
 - Vasodilatateurs.
- Antipsychotiques (tels que la chlorpromazine ou l'halopéridol).
- Alcool. Vous devriez éviter l'alcool quand vous prenez MOVAPO. Cela peut aggraver les effets secondaires.
- Médicaments qui ont une action sédatrice (tels que les benzodiazépines et les antidépresseurs).
- Certains médicaments qui ont un effet sur votre rythme cardiaque. Cela inclut :
 - antiarythmiques (tels que la flécaïnide et la propafénone) ;
 - antipsychotiques ;
 - antidépresseurs (tels que le fluoxétine et l'amitriptyline) ;
 - opioïdes (telle que la méthadone) ;
 - quelques antibiotiques (tels que l'érythromycine, la clarithromycine et le ciprofloxacine) ;
 - antipaludéens (tels que les quinones et la chloroquine) ;
 - antifongiques (tel que le kétoconazole) ;
 - inhibiteurs de la tyrosine kinase (tel que le sunitinib) ;
 - inhibiteurs de l'histone déacétylase (tel que le vorinostat) ;
 - agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (tel que le salmétérol).

Comment prendre MOVAPO :

MOVAPO peut influencer sur votre capacité à demeurer alerte pendant que vous accomplissez vos activités quotidiennes. Vous devriez éviter de vous adonner à des activités telles que conduire une voiture, effectuer des tâches physiques ou utiliser des machines dangereuses tant que vous ne connaissez pas les effets du médicament sur vous.

Avant d'utiliser MOVAPO, assurez-vous que votre professionnel de la santé explique les informations importantes à vous et à votre aidant et vous montre comment l'utiliser correctement.

Vous ou votre aidant devriez noter, après chaque injection, la quantité de MOVAPO que vous avez prise ou qui vous a été donnée.

Votre professionnel de la santé vous prescrira normalement un autre médicament appelé «antiémétique» à prendre au moins 2 jours avant de commencer MOVAPO et durant votre traitement. Cela aidera à réduire les symptômes de nausée et vomissement qui peuvent survenir avec MOVAPO.

MOVAPO doit être injecté uniquement sous la peau (injection sous-cutanée). N'injectez pas MOVAPO dans une veine.

Dose habituelle:

Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la fréquence qui vous convient. Prenez le médicament exactement tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé.

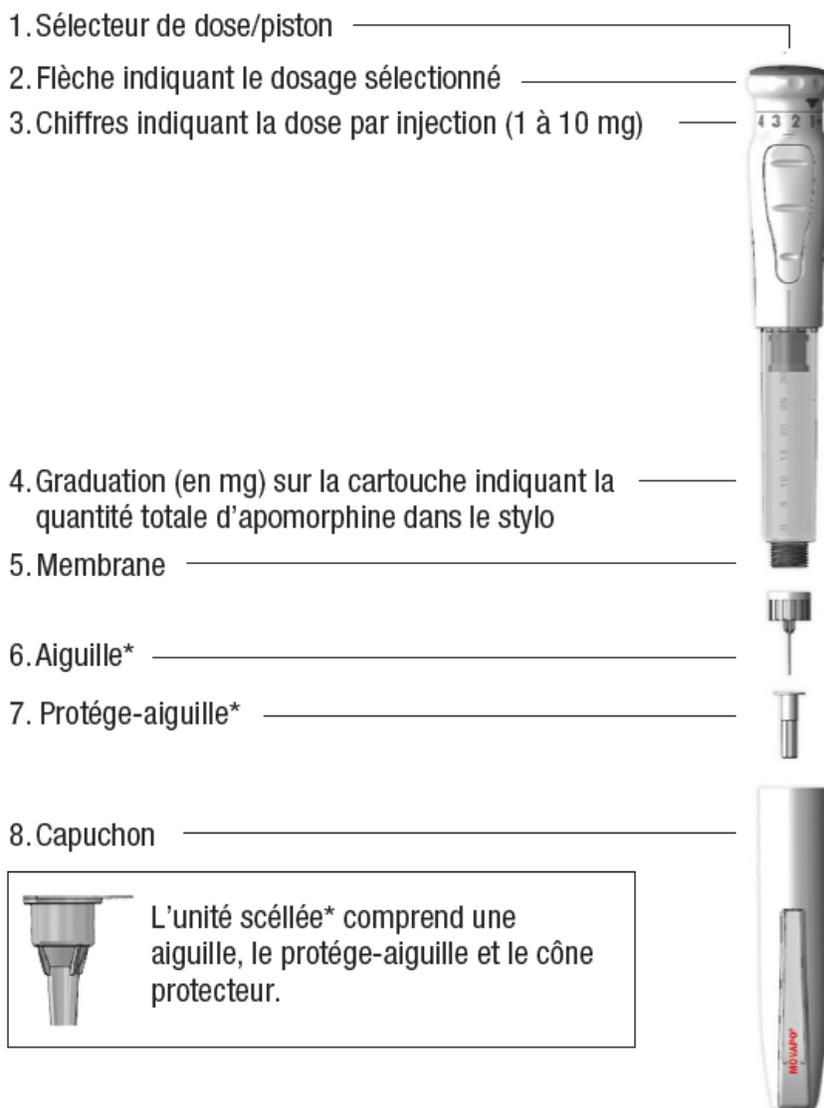
Votre professionnel de la santé vous administrera la première dose.

Ne modifiez pas la dose de MOVAPO ou ne cessez pas le traitement sans que votre professionnel de la santé vous l'ait dit.

Mode d'emploi:

La **Figure 1** présente les différents éléments du stylo. Veuillez-vous familiariser avec.

Figure 1 :



Ce dont vous avez besoin :

- 1 stylo pré-rempli

- 1 aiguille pour stylo. [Remarque : l’emballage ne contient pas d’aiguille, vous pouvez utiliser les aiguilles recommandées pour les stylos injecteurs d’insuline avec votre stylo MOVAPO.]
- 2 tampons d’alcool
- 1 contenant de plastique non perforable comme un contenant pour objets tranchants/pointus afin de jeter les aiguilles. Vous pouvez vous en procurer un à la pharmacie. Autrement, vous pouvez utiliser un autre contenant adéquat.

N’utilisez les aiguilles jetables pour le stylo qu’**une seule fois** et jetez-les ensuite de façon sécuritaire. **NE PARTAGEZ JAMAIS VOS AIGUILLES.**

Lisez attentivement ces instructions.

Important : Ne tirez pas le sélecteur de dose/piston (voir **1** sur la **Figure 1**) avant d’avoir sélectionné la dose à administrer.

Étape 1 : Fixation de l’aiguille

N’utilisez pas le stylo si la solution est trouble, verdâtre ou contient des particules.

N’utilisez pas le produit après la date de péremption inscrite sur l’étiquette.

- Avant d’attacher l’aiguille au stylo, vous aurez besoin d’un tampon d’alcool et d’une aiguille. Ne retirez pas le cône protecteur du protège-aiguille (voir **Figure 1**). Sortez le stylo de sa boîte et retirez-lui son capuchon (voir **Figure 2**).

Figure 2:



- Nettoyez la membrane (voir **Figure 3**) avec le tampon d’alcool.

Figure 3:

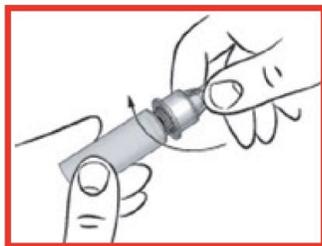


- Retirez la pellicule protectrice du cône protecteur (voir **Figure 4**). Fixez le cône à la membrane en le vissant vers la droite (dans le sens horaire) (voir **Figure 5**). Cela permettra d’attacher l’aiguille de façon sécuritaire au stylo.

Figure 4:



Figure 5:

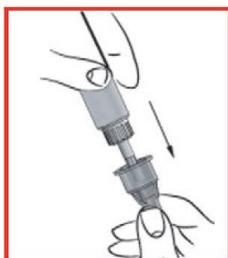


REMARQUE

Il est important de bien introduire le cône protecteur dans l'axe du stylo, comme le montre la Figure 5. L'aiguille sera ainsi fixée de façon sécuritaire. Si le cône protecteur est introduit et fixé de travers, le stylo pourrait fuir.

- Retirez le cône protecteur (voir **Figure 6**), mais ne le jetez pas. Ne retirez pas tout de suite le protège-aiguille (voir **7** sur la **Figure 1**).

Figure 6:



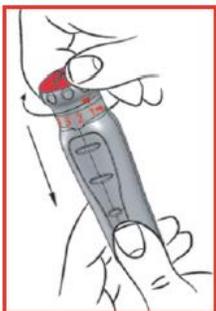
- Remettez le capuchon du stylo en place.

Étape 2 : Sélection de la dose

- **Appuyez** sur le sélecteur de dose et tournez-le **vers la droite** (dans le sens horaire) jusqu'à ce que la flèche pointe sur la dose prescrite (voir **Figure 7**).
- Relâchez la pression sur le sélecteur de dose. La dose est maintenant sélectionnée; vous n'aurez plus à sélectionner la dose pour les injections suivantes.
- **Ne jamais tirer et tourner le sélecteur de dose en même temps**

Important : Si vous dépassez la dose à sélectionner, continuez d'appuyer et de tourner dans le même sens jusqu'à ce que vous reveniez à la dose désirée.

Figure 7:



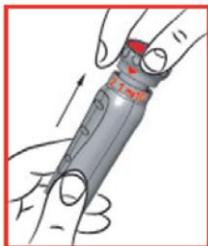
Si votre dose est de 1 mg : il sera nécessaire d'« amorcer » le stylo avant d'injecter la première dose. D'abord, chargez la dose (voir **Étape 3**). Puis retirez le protège-aiguille (voir **Figure 10**). Finalement, appuyez sur le sélecteur de dose aussi loin que possible afin de vider la première dose de 1 mg dans un mouchoir en papier.

Si votre première dose est supérieure à 1 mg, il n'est pas nécessaire d'amorcer le stylo.

Étape 3 : Charger la dose

- Chargez votre dose en tirant le sélecteur de dose (voir **Figure 8**) aussi loin que possible.
- Lorsque le sélecteur de dose est tiré au maximum, une échelle graduée apparaît sur le piston. Le chiffre visible le plus élevé doit correspondre à la dose sélectionnée sur le sélecteur de dose. Cela permet de s'assurer que la dose appropriée a été chargée. **N'injectez votre dose que si le numéro apparaissant sur l'échelle graduée est le même que celui figurant sur le sélecteur de dose.**
- Ne tentez jamais de changer la dose lorsque le stylo est en position de charge. En cas d'erreur dans la sélection de la dose, éliminez la dose incorrecte dans un mouchoir en papier puis sélectionnez la dose correcte comme décrit sous « **Étape 2** : Sélection de la dose ».

Figure 8:



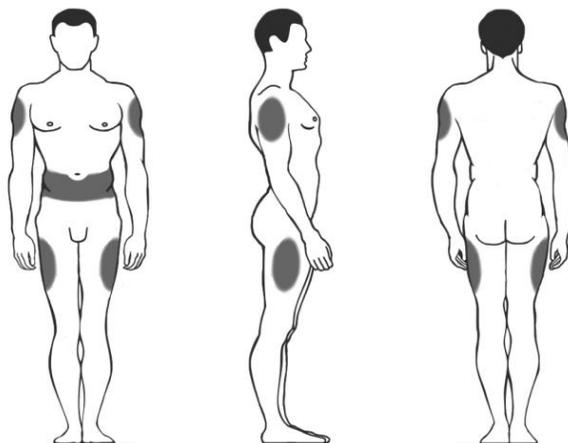
Étape 4 : Injection de la dose

Rappel:

- Votre professionnel de la santé montrera, à vous et votre aidant, comment injecter votre dose correctement.
- Vous devez changer de site d'injection **chaque fois** que vous vous injectez une dose de MOVAPO afin de diminuer les réactions au site d'injection.
- Choisissez une place sur (voir **Figure 9**) :

- votre abdomen
- partie supérieure des bras (côté droit ou gauche)
- partie supérieure des cuisses (côté droit ou gauche)

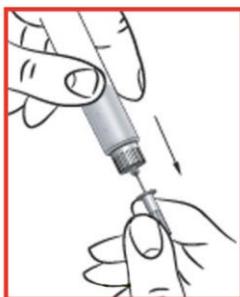
Figure 9 :



Zones difficiles d'accès : Certaines zones du corps se prêtent plus difficilement aux auto-injections. Demandez à votre professionnel de la santé comment vous y prendre pour injecter MOVAPO dans ces zones.

- À l'aide d'un tampon d'alcool, nettoyez la peau à l'endroit prévu pour l'injection et laissez sécher.
- Retirez le capuchon du stylo.
- Retirez le protège-aiguille (voir la **Figure 10**).

Figure 10:



- Insérez l'aiguille dans la peau, comme le professionnel de la santé l'a montré à vous et votre aidant (voir **Figure 11**).

Figure 11:



- Appuyez à fond sur le sélecteur de dose, en utilisant votre pouce. En maintenant le sélecteur de dose enfoncé, comptez jusqu'à 3 avant de retirer l'aiguille de la peau.
- Retirez et jetez l'aiguille:
 - attachez le cône protecteur à l'aiguille en le poussant doucement
 - une fois en place, dévissez l'aiguille en tournant vers la gauche (dans le sens antihoraire) (voir **Figures 12 et 13**)
 - jetez l'aiguille dans un contenant de plastique non perforable.

Figure 12:

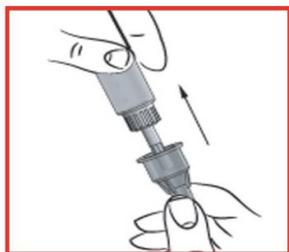


Figure 13:

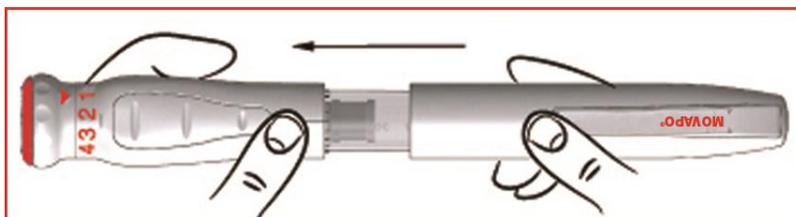


Étape 5 : Préparation du stylo pour la prochaine injection

Assurez-vous qu'il reste assez d'apomorphine dans la cartouche pour votre prochaine injection (voir **4** sur la **Figure 1**).

- Si c'est le cas, suivez les instructions de l'**Étape 1** et attachez une nouvelle aiguille. Remettez le capuchon du stylo (voir **Figure 14**). Ne jetez pas le cône protecteur.
- Si la cartouche ne contient pas suffisamment d'apomorphine pour une autre injection, préparez un nouveau stylo (voir **Étape 1** et **Étape 2**).

Figure 14:



Surdosage :

Si vous avez pris une trop grande quantité de MOVAPO, les effets secondaires risquent d'être plus nombreux et plus intenses que d'habitude. Vous pourriez ressentir :

- un rythme cardiaque faible ;
- des malaises importants ;
- une somnolence excessive ;
- de la difficulté à respirer.

Vous pourriez également vous sentir faible ou étourdi, surtout lorsque vous vous levez, en raison d'une pression sanguine basse.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MOVAPO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre dose, prenez votre dose la prochaine fois que vous en aurez besoin. Ne vous administrez pas une autre dose de MOVAPO **moins de 2 heures** suivant la dernière dose. N'utilisez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MOVAPO?

En prenant MOVAPO, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires incluent :

- somnolence ou endormissement,
- mouvements involontaires soudains (dyskinésie),
- étourdissements ;
- évanouissements ;
- nausées ;
- vomissements ;
- bâillements ;
- confusion ;
- écoulement nasal ;
- douleurs aux articulations ;
- maux de tête ;
- insomnie ;
- enflure des mains, bras, jambes et pieds ;
- ecchymoses, enflures ou démangeaisons au site d'injection ;
- érections prolongées et douloureuses.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Dyskinésie : mouvements involontaires soudains		√	
COURANT			
Comportement compulsif : incapacité de résister à la tentation de se livrer à un acte qui pourrait nuire à soi-même ou à quelqu'un d'autre; p. ex., jeu pathologique, augmentation de la libido, envie incontrôlable de manger ou de dépenser de l'argent, exécution répétée d'actes insignifiants		√	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles		√	
Syncope : évanouissement survenant au moment de se lever		√	
PEU COURANT			
Altération de certaines zones de peau pigmentée; p. ex., grains de beauté irrités, aux contours irréguliers ou qui ont changé, cancer de la peau (mélanome)		√	
Somnolence excessive ou endormissement soudain durant les activités habituelles		√	
Battements cardiaques irréguliers ou palpitations		√	
RARE			
Réactions allergiques : enflures de la peau s'accompagnant de rougeurs et de démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée ou démangeaisons intenses			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : pâleur de la peau, teint jaunâtre de la peau ou des yeux, coloration foncée de l'urine, sensation		√	

de fatigue ou de faiblesse, étourdissements, évanouissement, respiratoire rapide, fièvre			
--	--	--	--

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez MOVAPO:

- à 25 °C (entreposage entre 15 à 30 °C est acceptable)
- dans sa boîte pour protéger de la lumière.

Lorsque vous commencez à utiliser un nouveau stylo, celui-ci peut être utilisé pendant un maximum de 48 heures si conservé à température ambiante. Jetez le stylo 48 heures après sa première utilisation.

Ne pas utiliser si la solution est verdâtre, trouble ou contient des particules.

Ne pas utiliser le stylo pré-rempli après la date de péremption inscrite sur l'étiquette. Cette date correspond au dernier jour du mois mentionné.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MOVAPO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits->

pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant au (www.paladinlabs.com). On peut aussi se le procurer en téléphonant au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par les Laboratoires Paladin

Dernière révision : 19 octobre 2023