

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**  
**APOFIN 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per infusione sottocutanea**

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una fiala da 5 ml contiene:

Principio attivo: apomorfina cloridrato 50 mg.

Eccipienti con effetto noto: alcool benzilico, sodio metabisolfito e metile paraidrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile per infusione sottocutanea.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento per via infusiva sottocutanea delle fluttuazioni motorie severe, pluriquotidiane resistenti alla terapia con Levodopa e dopamino-agonisti orali, parzialmente rispondenti alle iniezioni sottocutanee di apomorfina 'al bisogno' o quando si debba ricorrere a frequenti iniezioni giornaliere per controllare la sintomatologia motoria in pazienti affetti da M. di Parkinson avanzato.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Le fiale di apomorfina devono essere somministrate mediante infusione sottocutanea nella parete addominale utilizzando una mini-pompa programmabile.

Il dosaggio orario di infusione dovrà essere ottimizzato nel singolo paziente in relazione alla risposta motoria e agli eventi avversi rilevati; è perciò consigliato un breve ricovero ospedaliero con supervisione dello specialista.

Il trattamento infusivo va iniziato in genere somministrando 1 mg / ora (0.1 ml/ora) di APOFIN; tale dosaggio potrà essere aumentato in base alla risposta terapeutica individuale; gli incrementi posologici non devono superare 0.5 mg/ora (0.05 ml/ora) ad intervalli non inferiori alle 4 ore.

Negli studi clinici sono stati utilizzati dosaggi orari compresi tra 1 e 7 mg/ora (0.1 - 0.7 ml/ora); in genere la durata dell'infusione è stata limitata alle ore di veglia sebbene in casi particolari sia stata protratta per 24 ore/die. In ogni caso il sito di inserzione dell'ago nella parete sottocutanea addominale deve essere variato ogni 12 ore.

La somministrazione di dosi supplementari (booster) di APOFIN tramite mini-pompa deve essere limitato a quando assolutamente necessario, in particolare nei pazienti in cui si sono manifestate severe discinesie.

La dose totale giornaliera di APOFIN infusa non deve superare i 100 mg/die (10 ml).

**ATTENZIONE: le fiale non vanno utilizzate per altre vie parenterali (i.m. o e.v.) né per iniezione sottocutanea in bolo.**

Periodici controlli sono consigliati nel corso del trattamento soprattutto in relazione alla possibile insorgenza di eventi avversi od alla necessità di riaggiustamenti della posologia oraria.

La somministrazione di domperidone, antagonista dopaminergico periferico, è utile per prevenire l'insorgenza di nausea e vomito.

I pazienti in terapia con apomorfina dovranno generalmente iniziare ad assumere domperidone almeno due giorni prima dell'inizio della terapia. La dose di domperidone deve essere titolata alla dose minima efficace e interrotta appena possibile. Prima di decidere di iniziare il trattamento con domperidone e apomorfina occorre valutare attentamente nel singolo paziente i fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT, per assicurare che il beneficio sia superiore al rischio (vedere paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione di APOFIN é controindicata in pazienti con depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale, in pazienti con ipersensibilità alla morfina, ai suoi derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il farmaco non deve essere inoltre somministrato in pazienti che hanno manifestato disturbi neuropsichici (confusione mentale, allucinazioni visive, psicosi acute e croniche), in pazienti in cui sono insorte severe discinesie od ipotonia dopo trattamento con levodopa, in pazienti affetti da demenza di origine degenerativa e vascolare ed in pazienti con insufficienza epatica.

Gravidanza ed allattamento (vedere anche Par. 4.6).

Uso concomitante con ondansetron (vedere paragrafo 4.5)

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il prodotto deve essere somministrato con cautela in pazienti con concomitanti malattie endocrine, renali, polmonari, cardiovascolari ed in quelli in cui é particolarmente frequente l'insorgenza di nausea e vomito.

Particolare attenzione deve essere posta nel trattamento di pazienti anziani o debilitati.

É consigliabile effettuare valutazioni periodiche della funzionalità emopoietica, epatica, renale e cardiovascolare.

Se il paziente ha manifestato ipotensione ortostatica clinicamente rilevante assumendo altri dopamino-agonisti, é opportuno un monitoraggio della pressione arteriosa sistolo-diastolica e della frequenza cardiaca all'inizio del trattamento con apomorfina.

Dal momento che apomorfina, soprattutto a dosi elevate, può causare un potenziale prolungamento dell'intervallo QT, si deve usare cautela nel trattamento di pazienti a rischio di aritmia da torsioni di punta.

In associazione con domperidone, è necessario valutare attentamente i fattori di rischio nel singolo paziente prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento. I fattori di rischio importanti includono gravi patologie cardiache di base quali insufficienza cardiaca congestizia, grave insufficienza epatica o significative alterazioni elettrolitiche. Occorre valutare anche gli eventuali farmaci in grado di interferire con l'equilibrio elettrolitico, il metabolismo del CYP3A4 o l'intervallo QT. É consigliabile monitorare l'effetto sull'intervallo QTc. Si deve effettuare un ECG:

- prima del trattamento con domperidone
- durante la fase iniziale del trattamento e
- successivamente, secondo quanto clinicamente indicato.

Il paziente deve essere avvisato che deve segnalare possibili sintomi cardiaci quali palpitazioni, sincope o quasi-sincope. Deve inoltre segnalare alterazioni cliniche che potrebbero provocare ipokaliemia, quali gastroenterite o l'avvio di una terapia diuretica.

A ogni visita medica, i fattori di rischio devono essere rivalutati.

Nel caso di contemporanea infusione di apomorfina e somministrazione di farmaci antiparkinsoniani orali, particolare attenzione dovrà essere posta all'insorgenza di eventi avversi inusuali od a segni di potenziamento degli effetti farmacologici; si dovrà in tali casi considerare una riduzione, da valutare nel singolo paziente, dei dosaggi di levodopa e/o dopamino-agonisti o la loro eventuale sospensione.

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso APOFIN. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

La sindrome della disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo additivo che porta ad uso eccessivo del prodotto riscontrato in alcuni pazienti trattati con

apomorfina. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio di sviluppare DDS.

Apomorfina può provocare sonnolenza e altri agonisti dopaminergici possono essere associati ad improvvisi attacchi di sonno, particolarmente in pazienti con Malattia di Parkinson. I pazienti in trattamento con apomorfina devono essere informati e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno avuto episodi di sonnolenza devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

APOFIN contiene 10 mg per ml di alcol benzilico. Non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età.

APOFIN contiene sodio metabisolfito. Raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

APOFIN contiene metile paraidrossibenzoato: può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci che interferiscono con i meccanismi centrali monoaminergici quali la reserpina, la tetrabenazina, la metoclopramide, i neurolettici (fenotiazine, tioxanteni, butirrofenoni), le amfetamine e la papaverina non devono essere somministrati contemporaneamente a APOFIN. Nel caso sia considerata essenziale la somministrazione di uno dei suddetti farmaci, estrema cura dovrà essere posta da parte del medico nel rilevare segni di potenziamento od antagonismo farmacologico, insorgenza di eventi avversi inusuali o possibili interazioni.

Si raccomanda di evitare la somministrazione di apomorfina con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

L'uso concomitante di apomorfina con ondansetron può causare ipotensione grave e perdita di coscienza ed è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3). Tali effetti possono inoltre verificarsi con altri antagonisti 5-HT<sub>3</sub>.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il prodotto non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vista la severità della patologia trattata, la possibile insorgenza di sonnolenza e di disturbi neuropsichiatrici (confusione mentale, allucinazioni visive), non è consigliata la guida di autoveicoli, l'utilizzo di macchinari o lo svolgimento di lavori pericolosi durante il trattamento con apomorfina.

Pazienti in trattamento con apomorfina che presentino episodi di sonnolenza devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi od altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. durante l'uso di macchinari) salvo che tali episodi di sonnolenza non si siano già risolti (vedere anche al Par. 4.4).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati nella tabella sottostante sono suddivisi secondo la classificazione per sistemi e organi definita usando la seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi ( <i>MedDRA</i> )	Frequenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico(1)</i>	
- Eosinofilia, anemia emolitica autoimmune	Non nota

<p><i>Disturbi psichiatrici(2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allucinazioni</li> <li>- Stato confusionale, allucinazione visiva</li> <li>- Aggressione, agitazione</li> </ul> <p>Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina incluso Apofin (vedere paragrafo 4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).</p>	Molto comune
<p><i>Patologie del sistema nervoso(3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Discinesia, sonnolenza</li> <li>- Sincope</li> <li>- Cefalea</li> </ul>	Non nota
<p><i>Patologie vascolari(4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipotensione ortostatica</li> </ul>	Raro
<p><i>Patologie gastrointestinali (6)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausea, vomito</li> </ul>	Non nota
<p><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo(5)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nodulo sottocutaneo (in sede di iniezione), eritema localizzato, pannicolite</li> </ul>	Non nota
<p><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione(5)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiammazione localizzata, necrosi in sede di iniezione</li> </ul>	Non nota
<p><i>Esami diagnostici(1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test di Coombs positivo</li> </ul>	Non nota

1) se insorge anemia emolitica la posologia di apomorfina e/o quella di Levodopa andrà ridotta in base alle condizioni motorie del paziente ed eventualmente si dovrà considerare la loro sospensione in caso non si ottenga un controllo soddisfacente. In caso di anemia emolitica o positività al test di Coombs è consigliabile uno screening mirato all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli periodici.

2) Nei casi di confusione mentale e allucinazioni è consigliabile una graduale riduzione della posologia oraria di apomorfina e/o dei farmaci antiparkinsoniani associati insieme ad una accurata valutazione clinica delle condizioni motorie e neuropsichiatriche del paziente.

3) In alcuni pazienti l'insorgenza di discinesie farmaco-correlate talvolta severe potrebbero comportare la sospensione del farmaco.

La sonnolenza tende spontaneamente a risolversi nel corso delle prime settimane di trattamento.

4) In genere transitoria e presumibilmente in relazione all'interruzione di domperidone.

5) Raramente è stata necessaria la sospensione della terapia. Si consiglia la rotazione ogni 12 ore del sito di infusione, diluendo le fiale di APOFIN con soluzione fisiologica in rapporto 1:1.

6) Possono verificarsi solitamente in conseguenza dell'omissione di domperidone (vedere al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di depressione respiratoria severa somministrare naloxone 0.02 mg/kg per via endovenosa; se insorge bradicardia somministrare atropina.

Nel caso di sovradosaggio o di ipersensibilità individuale ad apomorfina va presa in considerazione la somministrazione in bolo di 100 mg o più di sulpiride per via i.m. in relazione alla sintomatologia osservata nel paziente.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacodinamica: Antiparkinson ad attività dopaminergica

Codice ATC: N04BC07

L'apomorfina è un potente agonista dopaminergico D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>.

L'apomorfina è l'agonista dopaminergico sintetico più simile alla dopamina e ciò la differenzia dalla bromocriptina, agonista D<sub>2</sub> selettivo e dalla lisuride, agonista del recettore D<sub>2</sub> e di quello serotoninergico; contrariamente a queste due molecole apomorfina non è un derivato ergolinico.

Le proprietà di agonista dopaminergico diretto di apomorfina sono state dimostrate in numerosi studi biochimici, elettrofisiologici e comportamentali.

Apomorfina sembra possedere attività più selettiva sul sistema dopaminergico rispetto agli altri dopamino-agonisti disponibili e per tale motivo è il farmaco di riferimento negli studi farmacologici con dopaminomimetici.

Le proprietà antiparkinsoniane del farmaco sono correlate alla stimolazione diretta del recettore dopaminergico post-sinaptico a livello nigro-striatale, indipendentemente dalla sintesi od immagazzinamento pre-sinaptico di dopamina.

Nel modello sperimentale di M. di Parkinson da MPTP, nella scimmia la somministrazione di apomorfina ha consentito il recupero completo della funzionalità motoria compromessa dalla carenza di dopamina indotta dal trattamento con la tossina esogena.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Apomorfina cloridrato, somministrata per iniezione singola sottocutanea, è caratterizzata da una rapida insorgenza dell'effetto farmacologico (in media 2-10 minuti) e da un'emivita media di eliminazione di 34 minuti. La durata d'azione varia tra i 45 ed i 90 minuti.

Con la somministrazione infusiva sottocutanea la rapidità di insorgenza dell'azione farmacologica viene mantenuta, la durata della medesima è in relazione al numero di ore di infusione e non si osservano modificazioni dei principali parametri farmacocinetici anche dopo somministrazione a lungo termine.

Apomorfina è metabolizzata per coniugazione con acido glucuronico ed escreta nelle urine prevalentemente in forma glucuroconiugata.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL 50 di apomorfina, somministrata per via sottocutanea nel topo, è di 165 mg/kg.

In uno studio di tossicità subacuta effettuato nel ratto, l'infusione sottocutanea di apomorfina non ha evidenziato alterazioni indicative di lesioni morfologiche o funzionali a carico del rene. Apomorfina, quando protetta dall'ossidazione, non presenta attività mutagena.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool benzilico, sodio metabisolfito, metile paraidrossibenzoato, sodio edetato, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

#### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il prodotto va conservato al riparo dalla luce e a temperatura inferiore a 25°C.

La soluzione deve essere utilizzata entro 24 ore dall'apertura.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore primario: Fiala in vetro giallo classe I<sup>a</sup> FU.

Contenitore secondario: Cassonetto in PVC. Astuccio in cartoncino stampato.

Astuccio di 5 fiale da 5 ml

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere Paragrafo 4.2

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHIESI ITALIA S.p.A., Via Giacomo Chiesi, 1- 43122 Parma

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

APOFIN 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per infusione sottocutanea, 5 fiale

AIC N. 033403015

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

02/07/1999

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

APOFIN 30 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una penna preriempita da 3 ml contiene:

Principio attivo: apomorfina cloridrato 30 mg.

Eccipiente con effetto noto: sodio metabisolfito.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo all'1%.

APOFIN è costituito da un iniettore (penna) per iniezioni sottocutanee contenente una cartuccia preriempita, multidose e non ricaricabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento "al bisogno" delle fluttuazioni motorie resistenti alla terapia con levodopa e altri dopamino-agonisti, in pazienti affetti da Malattia di Parkinson (fenomeno "on-off").

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

APOFIN deve essere impiegato per via iniettiva sottocutanea (preferibilmente nei quadranti addominali) mediante somministrazioni intermittenti "al bisogno".

Il trattamento iniziale prevede un'iniezione sottocutanea di 1 mg (o 20 µg/kg); nel caso in cui tale dose iniziale risulti insufficiente, sono consigliati graduali incrementi posologici di 1 mg fino ad ottenere un'adeguata risposta terapeutica (effetto di sblocco).

La posologia dovrà essere ottimizzata nel singolo paziente in relazione alla risposta motoria. L'intervallo di dosi comunemente utilizzato è compreso da 3 mg a 30 mg al giorno da ripartirsi in varie somministrazioni giornaliere. La frequenza di somministrazione può variare da 1 a 10 iniezioni giornaliere.

Di norma, la posologia efficace per un singolo paziente resta invariata da un'iniezione all'altra (V. par. 6.6 "Istruzioni per l'uso").

La somministrazione di domperidone, antagonista dopaminergico periferico, è utile per prevenire l'insorgenza di nausea e vomito.

I pazienti in terapia con apomorfina dovranno generalmente iniziare ad assumere domperidone almeno due giorni prima dell'inizio della terapia. La dose di domperidone deve essere titolata alla dose minima efficace e interrotta appena possibile. Prima di decidere di iniziare il trattamento con domperidone e apomorfina occorre valutare attentamente nel singolo paziente i fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT, per assicurare che il beneficio sia superiore al rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione di APOFIN è controindicata in pazienti con depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale, in pazienti con ipersensibilità alla morfina, ai suoi derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il farmaco non deve essere inoltre somministrato in pazienti che hanno manifestato disturbi neuropsichici (confusione mentale, allucinazioni visive, psicosi acute e croniche), in pazienti in cui sono insorte severe discinesie od ipotonia dopo trattamento con levodopa, in pazienti affetti da demenza di origine degenerativa e vascolare ed in pazienti con insufficienza epatica.

Gravidanza ed allattamento (vedere anche Par. 4.6).

Uso concomitante con ondansetron (vedere paragrafo 4.5)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il prodotto deve essere somministrato con cautela in pazienti con concomitanti malattie endocrine, renali, polmonari, cardiovascolari ed in quelli in cui è particolarmente frequente l'insorgenza di nausea e vomito.

Particolare attenzione deve essere posta nel trattamento di pazienti anziani o debilitati.

È consigliabile effettuare valutazioni periodiche della funzionalità emopoietica, epatica, renale e cardiovascolare.

Se il paziente ha manifestato ipotensione ortostatica clinicamente rilevante assumendo altri dopamino-agonisti, è opportuno un monitoraggio della pressione arteriosa sistolo-diastolica e della frequenza cardiaca all'inizio del trattamento con apomorfina.

Dal momento che apomorfina, soprattutto a dosi elevate, può causare un potenziale prolungamento dell'intervallo QT, si deve usare cautela nel trattamento di pazienti a rischio di aritmia da torsioni di punta.

In associazione con domperidone, è necessario valutare attentamente i fattori di rischio nel singolo paziente prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento. I fattori di rischio importanti includono gravi patologie cardiache di base quali insufficienza cardiaca congestizia, grave insufficienza epatica o significative alterazioni elettrolitiche. Occorre valutare anche gli eventuali farmaci in grado di interferire con l'equilibrio elettrolitico, il metabolismo del CYP3A4 o l'intervallo QT. È consigliabile monitorare l'effetto sull'intervallo QTc. Si deve effettuare un ECG:

- prima del trattamento con domperidone
- durante la fase iniziale del trattamento e
- successivamente, secondo quanto clinicamente indicato.

Il paziente deve essere avvisato che deve segnalare possibili sintomi cardiaci quali palpitazioni, sincope o quasi-sincope. Deve inoltre segnalare alterazioni cliniche che potrebbero provocare ipokaliemia, quali gastroenterite o l'avvio di una terapia diuretica.

A ogni visita medica, i fattori di rischio devono essere rivalutati.

Nel caso di contemporanea somministrazione di apomorfina e di farmaci antiparkinsoniani orali, particolare attenzione dovrà essere posta all'insorgenza di eventi avversi inusuali od a segni di potenziamento degli effetti farmacologici dopaminergici; si dovrà in tali casi considerare una riduzione, da valutare nel singolo paziente, dei dosaggi di levodopa e/o dopamino-agonisti o la loro eventuale sospensione.

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso APOFIN. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

La sindrome della disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo additivo che porta ad uso eccessivo del prodotto riscontrato in alcuni pazienti trattati con apomorfina. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio di sviluppare DDS.

Apomorfina può provocare sonnolenza e altri agonisti dopaminergici possono essere associati ad improvvisi attacchi di sonno, particolarmente in pazienti con Malattia di Parkinson. I pazienti in trattamento con apomorfina devono essere informati e avvertiti



di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno avuto episodi di sonnolenza devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Come altri strumenti di precisione, APOFIN deve essere conservato con cura. Occorre proteggere APOFIN dalla polvere e ripararlo da temperature estreme. Quando non utilizzato, assicurarsi che l'apposito cappuccio sia inserito sullo Stylo.

In seguito ad una caduta accidentale, è importante verificare il buon funzionamento di APOFIN e l'assenza di possibili perdite di farmaco.

È importante che un familiare del paziente sia in grado di utilizzare APOFIN nel caso in cui il paziente non sia in grado di effettuare da solo l'iniezione.

Attenersi strettamente alle istruzioni d'uso di APOFIN.

APOFIN contiene sodio metabisolfito. Raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci che interferiscono con i meccanismi centrali monoaminergici quali la reserpina, la tetrabenazina, la metoclopramide, i neurolettici (fenotiazine, tioxanteni, butirrofenoni), le amfetamine e la papaverina non dovrebbero essere somministrati contemporaneamente ad APOFIN. Nel caso sia considerata essenziale la somministrazione di uno dei suddetti farmaci, estrema cura dovrà essere posta da parte del medico nel rilevare segni di potenziamento od antagonismo farmacologico, insorgenza di eventi avversi inusuali o possibili interazioni.

Si raccomanda di evitare la somministrazione di apomorfina con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

L'uso concomitante di apomorfina con ondansetron può causare ipotensione grave e perdita di coscienza ed è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3). Tali effetti possono inoltre verificarsi con altri antagonisti 5-HT<sub>3</sub>.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Il prodotto non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vista la severità della patologia trattata, la possibile insorgenza di sonnolenza e di disturbi neuropsichiatrici (confusione mentale, allucinazioni visive), non è consigliata la guida di autoveicoli, l'utilizzo di macchinari o lo svolgimento di lavori pericolosi durante il trattamento con apomorfina.

Pazienti in trattamento con apomorfina che presentino episodi di sonnolenza devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi od altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. durante l'uso di macchinari) salvo che tali episodi di sonnolenza non si siano già risolti (vedere anche Paragrafo 4.4).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati nella tabella sottostante sono suddivisi secondo la classificazione per sistemi e organi definita usando la seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Frequenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico(1)</i>	
- Eosinofilia, anemia emolitica autoimmune	Non nota
<i>Disturbi psichiatrici(2)</i>	
- Allucinazioni	Molto comune

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stato confusionale, allucinazione visiva</li> <li>- Aggressione, agitazione</li> <li>- Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina incluso Apofin (vedere paragrafo 4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).</li> </ul>	Non nota
<p><i>Patologie del sistema nervoso(3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Discinesia, sonnolenza</li> <li>- Sincope</li> <li>- Cefalea</li> </ul>	Non nota
<p><i>Patologie vascolari(4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipotensione ortostatica</li> </ul>	Raro
<p><i>Patologie gastrointestinali(6)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausea, vomito</li> </ul>	Non nota
<p><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo(5)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prurito, nodulo sottocutaneo (in sede di iniezione), eritema localizzato, pannicolite</li> </ul>	Non nota
<p><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione(5)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiammazione localizzata, necrosi in sede di iniezione</li> </ul>	Non nota
<p><i>Esami diagnostici(1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test di Coombs positivo</li> </ul>	Non nota

1) se insorge anemia emolitica la posologia di apomorfina e/o quella di Levodopa andrà ridotta in base alle condizioni motorie del paziente ed eventualmente si dovrà considerare la loro sospensione in caso non si ottenga un controllo soddisfacente. In caso di anemia emolitica o positività al test di Coombs è consigliabile uno screening mirato all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli periodici.

2) Nei casi di confusione mentale e allucinazioni è consigliabile una graduale riduzione della posologia oraria di apomorfina e/o dei farmaci antiparkinsoniani associati insieme ad una accurata valutazione clinica delle condizioni motorie e neuropsichiatriche del paziente.

3) In alcuni pazienti l'insorgenza di discinesie farmaco-correlate talvolta severe potrebbero comportare la sospensione del farmaco. La sonnolenza tende spontaneamente a risolversi nel corso delle prime settimane di trattamento.

4) In genere transitoria e presumibilmente in relazione all'interruzione di domperidone.

5) Raramente è stata necessaria la sospensione della terapia.

6) Possono verificarsi solitamente in conseguenza dell'omissione di domperidone (vedere al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio accidentale rivolgersi al più vicino ospedale.

In caso di depressione respiratoria severa somministrare naloxone 0.02 mg/kg per via endovenosa; se insorge bradicardia somministrare atropina.

Nel caso di sovradosaggio o di ipersensibilità individuale ad apomorfina va presa in considerazione la somministrazione in bolo di 100 mg o più di sulpiride per via i.m. in relazione alla sintomatologia osservata nel paziente.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacodinamica: Antiparkinson ad attività dopaminergica.

Codice ATC: N04BC07.

L'apomorfina è un potente agonista dopaminergico D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>.

L'apomorfina è l'agonista dopaminergico sintetico più simile alla dopamina e ciò la differenzia dalla bromocriptina, agonista D<sub>2</sub> selettivo e dalla lisuride, agonista del recettore D<sub>2</sub> e di quello serotoninergico; contrariamente a queste due molecole apomorfina non è un derivato ergolinico.

Le proprietà di agonista dopaminergico diretto di apomorfina sono state dimostrate in numerosi studi biochimici, elettrofisiologici e comportamentali.

Apomorfina sembra possedere attività più selettiva sul sistema dopaminergico rispetto agli altri dopamino-agonisti disponibili e per tale motivo è il farmaco di riferimento negli studi farmacologici con dopaminomimetici.

Le proprietà antiparkinsoniane del farmaco sono correlate alla stimolazione diretta del recettore dopaminergico post-sinaptico a livello nigro-striatale, indipendentemente dalla sintesi od immagazzinamento pre-sinaptico di dopamina.

Nel modello sperimentale di M. di Parkinson da MPTP, nella scimmia la somministrazione di apomorfina ha consentito il recupero completo della funzionalità motoria compromessa dalla carenza di dopamina indotta dal trattamento con la tossina esogena.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Apomorfina cloridrato, somministrata per iniezione singola sottocutanea, è caratterizzata da una rapida insorgenza dell'effetto farmacologico (in media 2-10 minuti) e da un'emivita media di eliminazione di 34 minuti. La durata d'azione varia tra i 45 ed i 90 minuti.

Con la somministrazione infusiva sottocutanea la rapidità di insorgenza dell'azione farmacologica viene mantenuta, la durata della medesima è in relazione al numero di ore di infusione e non si osservano modificazioni dei principali parametri farmacocinetici anche dopo somministrazione a lungo termine.

Apomorfina è metabolizzata per coniugazione con acido glucuronico ed escreta nelle urine prevalentemente in forma glucuroconiugata.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL 50 di apomorfina, somministrata per via sottocutanea nel topo, è di 165 mg/kg.

In uno studio di tossicità subacuta effettuato nel ratto, l'infusione sottocutanea di apomorfina non ha evidenziato alterazioni indicative di lesioni morfologiche o funzionali a carico del rene. Apomorfina, quando protetta dall'ossidazione, non presenta attività mutagena.

### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio metabisolfito, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Il prodotto va utilizzato entro 30 giorni dalla prima iniezione.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato al riparo dalla luce e a temperatura inferiore a 25° C.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

APOFIN è costituito da una penna per autoiniezione con cartuccia in vetro pre-riempita da 3 ml di soluzione 1% (pari a 30 mg di apomorfina cloridrato), multidose (dosi da 1 a 10 mg regolabili mediante graduazioni da 1 mg) e non ricaricabile.

Astuccio da 1 penna preriempita da 3 ml per iniezioni sottocutanee.

Astuccio da 5 penne preriempite da 3 ml per iniezioni sottocutanee.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

##### PRESENTAZIONE

APOFIN è stato concepito per facilitare le iniezioni di apomorfina, evitando manovre complicate.

APOFIN va utilizzato congiuntamente ad aghi sterili per penne da iniezioni sottocutanee preferibilmente di tipo 28G, da acquistarsi separatamente. (In alternativa possono essere usati aghi di tipo 29G).

APOFIN contiene già una cartuccia da 3 ml di soluzione 1% (pari a 30 mg di apomorfina cloridrato) ed è quindi pronto per un immediato utilizzo.

La dose prescritta dal medico è facilmente regolabile grazie all'indicatore blu (2) situato sul tasto-erogatore (1). Il numero selezionato stabilisce la dose: è possibile selezionare una dose (3) compresa fra 1 e 10 mg, mediante graduazioni da 1 mg.

APOFIN è multi-dose, cioè consente di effettuare diverse iniezioni.

La cartuccia non è ricaricabile e quando risulta vuota o quando la quantità di apomorfina disponibile non è più sufficiente per l'iniezione, APOFIN deve essere sostituito.

Dopo ogni iniezione, grazie alla scala graduata della cartuccia (4), è possibile verificare se la quantità di apomorfina residua permette di effettuare un'ulteriore iniezione.

##### IMPORTANTE:

Prima di utilizzare APOFIN per la prima volta, occorre seguire attentamente le istruzioni di seguito riportate.

È importante che un familiare del paziente sia in grado di utilizzare APOFIN nel caso in cui il paziente non sia in grado di effettuare da solo l'iniezione.

- (1) Tasto-erogatore
- (2) Indicatore blu della dose selezionata
- (3) Numero indicante la dose da iniettare (da 1 a 10 mg)
- ⊗ Pistone in bromobutile
- (4) Graduazioni della cartuccia indicanti la quantità di apomorfina residua (da 30 a 0 mg)
- (5) Cartuccia in vetro contenente apomorfina
- (6) Membrana della cartuccia in bromobutile
- (7) Ago in acciaio inossidabile \*
- (8) Protezione dell'ago
- (9) Cappuccio dello Stylo
- (10) Membrana di protezione in carta dell'ago
- (11) Cappuccio dell'ago

\* Lo Stylo deve essere utilizzato con aghi sterili per penne da iniezioni sottocutanee, preferibilmente di tipo 28 G, venduti separatamente. (In alternativa possono essere usati aghi di tipo 29G).

#### MANUTENZIONE DI APOFIN

- Come tutti gli strumenti di precisione, APOFIN deve essere conservato con cura.

- Evitare di esporre APOFIN a polvere e a temperature estreme. Fra un'iniezione e l'altra, assicurarsi che il cappuccio (9) sia inserito.
- In seguito a caduta accidentale, è importante verificare il buon funzionamento di APOFIN e l'assenza di perdite di farmaco. In presenza di dubbi, è necessario contattare il farmacista.

## PRIMO UTILIZZO DI APOFIN

### I - POSIZIONAMENTO DELL'AGO

- 1 - Appoggiare l'ago, un batuffolo di cotone e dell'alcool su una superficie pulita. Prendere APOFIN.
- 2 - Togliere il cappuccio (9) dello Stylo.
- 3 - Disinfettare la membrana (6) della cartuccia con il batuffolo di cotone imbevuto d'alcool.
- 4 - Prendere l'ago.
- 5 - Eliminare la membrana di protezione in carta. (10)
- 6 - Tenendo APOFIN, avvitare a fondo in senso orario l'ago sulla membrana (6).

#### IMPORTANTE:

L'ago deve essere assolutamente introdotto parallelamente all'asse della penna. Non introdurre l'ago obliquamente rimettendolo successivamente in asse; ciò danneggerebbe la membrana all'estremità della penna e potrebbe causare perdite di farmaco.

### II - REGOLAZIONE DELLA DOSE

La dose da iniettare è indicata con numeri (3) dall' "1" (cioè 1 mg) al "10" (cioè 10 mg). Premere e contemporaneamente ruotare il tasto-erogatore (1) in senso orario fino a portare l'indicatore blu (2) della dose selezionata in corrispondenza con il numero (3) relativo alla dose prescritta dal medico.

#### Verificare il dosaggio selezionato.

I "clic" sonori indicano soltanto che l'indicatore della dose (2) è posizionato correttamente in corrispondenza del numero (3) selezionato.

#### IMPORTANTE:

Quando si utilizza lo Stylo per la prima volta se la dose prescritta è di 1 mg (dose "1") e solo in questo caso, non iniettare la prima dose, ma eliminarla (ad esempio, su un pezzo di carta assorbente).

Se viene oltrepassata la dose da selezionare, è sufficiente continuare a ruotare il tasto-erogatore (1) sempre nello stesso senso (orario) fino a raggiungere la dose desiderata.

### III - INIEZIONE

- 1 - Verificare, controllando la scala graduata (4) che la dose da iniettare sia completamente disponibile.
- 2 - Tirare delicatamente il tasto-erogatore (1) fino all'arresto. Il trattino della graduazione corrispondente alla dose prescelta apparirà sul limite del corpo.
- 3 - Disinfettare la cute nel sito dove verrà praticata l'iniezione.
- 4 - Togliere il cappuccio (11) dall'ago.
- 5 - Togliere la protezione (8) dall'ago.
- 6 - Inserire l'ago nel sito dell'iniezione come consigliato dal medico. Per l'iniezione, premere il tasto-erogatore (1) a fondo fino all'arresto, preferibilmente con il pollice. Raggiunto il punto di arresto, contare fino a 3 prima di retrarre APOFIN dal sito d'iniezione.
- 7 - Rimettere l'apposito cappuccio (11) sull'ago utilizzato.
- 8 - Svitare il tutto in senso antiorario, tenendo fermo APOFIN; eliminare l'ago con il suo cappuccio.
- 9 - Rimettere il cappuccio (9) di APOFIN.

APOFIN è pronto per l'iniezione successiva.

## UTILIZZAZIONI SUCCESSIVE DI APOFIN

### I - REGOLAZIONE DELLA DOSE

In generale, una volta fissata la dose, non occorre modificarla, se non diversamente prescritto dal medico. È consigliabile verificare ulteriormente che l'indicatore blu della dose (2) sia posizionato correttamente in corrispondenza della dose (3) prescritta dal medico.

## **II - INIEZIONE**

Tirare delicatamente il tasto-erogatore (1) fino all'arresto: se la dose da iniettare è disponibile, il trattino della graduazione corrispondente alla dose scelta comparirà sul limite del corpo di APOFIN. Posizionare quindi l'ago e fare riferimento a quanto descritto per il primo utilizzo.

Se la dose da iniettare non è più disponibile, il trattino della graduazione corrispondente alla dose scelta non apparirà più sul limite del corpo. In tal caso si avrà una conferma osservando la graduazione (4) sulla cartuccia. Rimettere quindi il cappuccio (9) su APOFIN ed eliminarlo. Utilizzare un nuovo APOFIN per iniettare la dose prescritta.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHIESI ITALIA S.p.A., Via Giacomo Chiesi, 1- 43122 Parma

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:**

Astuccio da 1 penna preriempita da 3 ml per iniezioni sottocutanee: 033403039

Astuccio da 5 penne preriempite da 3 ml per iniezioni sottocutanee: 033403041

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17/09/1999

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**