RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kynmobi 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg e 30 mg film sublinguale

Confezione di inizio trattamento
Kynmobi 10 mg film sublinguale
Kynmobi 15 mg film sublinguale
Kynmobi 20 mg film sublinguale
Kynmobi 25 mg film sublinguale
Kynmobi 30 mg film sublinguale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni film contiene 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg o 30 mg di apomorfina cloridrato (equivalenti, rispettivamente, a 8,8 mg, 13,2 mg, 17,6 mg, 22,0 mg e 26,4 mg di apomorfina).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni film da 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg e 30 mg contiene, rispettivamente, 0,27 mg, 0,40 mg, 0,54 mg, 0,67 mg e 0,81 mg di metabisolfito e contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Film sublinguale

Kynmobi film sublinguale è un film rettangolare di colore da blu a verde, con stampato un numero bianco che identifica il dosaggio (ad es., "10" è 10 mg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kynmobi è indicato per il trattamento intermittente degli episodi "OFF" in pazienti adulti con malattia di Parkinson (Parkinson's disease - PD) non sufficientemente controllata da farmaci orali anti-Parkinson.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Selezione dei pazienti idonei per Kynmobi

I pazienti selezionati per il trattamento con Kynmobi devono essere in grado di riconoscere l'esordio dei sintomi "OFF".

Se domperidone (un antiemetico) è considerato giustificato da un punto di vista medico, deve essere utilizzata la minima dose efficace di domperidone e l'uso deve essere interrotto il più presto possibile. Prima di decidere di iniziare il trattamento con domperidone e apomorfina, devono essere valutati

attentamente i fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT nel singolo paziente, per assicurarsi che il beneficio superi il rischio (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con Kynmobi deve essere iniziato nell'ambiente controllato di una clinica specialistica. Il paziente deve essere sorvegliato da un medico esperto nel trattamento della PD (ad es. un neurologo).

Posologia

Titolazione

La dose appropriata per ogni paziente va stabilita secondo uno schema di dosaggio crescente. Si raccomanda lo schema seguente:

La dose iniziale di Kynmobi è di 10 mg. Iniziare il trattamento quando il paziente presenta un episodio "OFF". Se il paziente tollera la dose da 10 mg e risponde adeguatamente (risposta motoria soddisfacente entro 30 minuti), la dose di mantenimento deve essere di 10 mg. Se la dose è tollerata ma la risposta è insufficiente, continuare la titolazione con incrementi di 5 mg quando il paziente presenta un episodio "OFF" e valutare la risposta fino al raggiungimento di una dose efficace e tollerabile, fino a un massimo di 30 mg per dose, fino a cinque volte al giorno. L'intervallo minimo tra le dosi è di 2 ore; non somministrare più di una dose di Kynmobi per ogni episodio "OFF".

Kynmobi è disponibile come confezione di inizio trattamento, contenente due film sublinguali per ogni dosaggio. La confezione di inizio trattamento viene in genere usata all'inizio del trattamento per determinare una dose efficace e tollerabile. A seconda della risposta del paziente, è possibile che non tutte le dosi contenute in questa confezione vengano utilizzate.

Se si ottiene una risposta "ON", considerare un'ulteriore aumento graduale della dose, tenendo conto della tollerabilità, per ottenere una migliore risposta "ON", se giustificato per ragioni cliniche.

Mantenimento

Una volta stabilita la dose appropriata, Kynmobi può essere assunto, secondo necessità, fino a 30 mg e fino a cinque volte al giorno. L'intervallo minimo tra le dosi è di 2 ore. La massima dose giornaliera totale è di 150 mg.

Una volta stabilita la dose ottimale di Kynmobi, questa rimane relativamente costante per ogni paziente.

Popolazioni speciali

Anziani
Gli anziani sono ben rappresentati nella popolazione di pazienti con PD e costituiscono una percentuale elevata dei soggetti inclusi negli studi clinici su Kynmobi. La gestione dei pazienti anziani trattati con Kynmobi non è stata diversa da quella dei pazienti più giovani. I pazienti anziani sono maggiormente a rischio di ipotensione ortostatica, e pertanto occorre particolare cautela all'inizio del trattamento.

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun adattamento della dose. Non esiste alcuna esperienza clinica in pazienti con compromissione renale grave. L'uso di Kynmobi non è raccomandato in pazienti con nefropatia grave in stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) (ClCr < 30 mL/min).

Compromissione epatica
Non esiste alcuna esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica, pertanto l'uso di Kynmobi non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso specifico di Kynmobi nella popolazione pediatrica per l'indicazione malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie.

Modo di somministrazione

Per uso sublinguale.

Il film sublinguale deve essere sciolto sotto la lingua. Deve essere somministrato intero e non deve essere tagliato, masticato o deglutito.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione concomitante con antagonisti 5HT3 (ad es. granisetron, dolasetron, palonosetron e alosetron) (vedere paragrafo 4.5).
- Uso concomitante con ondansetron (vedere paragrafo 4.5)
- Demenza;
- Disturbo psicotico;
- Afte o ulcere della bocca
- Compromissione epatica
- Depressione respiratoria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Kynmobi deve essere somministrato con cautela ai pazienti con malattie polmonari o cardiovascolari e alle persone predisposte alla nausea e al vomito.

Sincope, ipotensione o ipotensione ortostatica
Kynmobi può causare sincope, ipotensione o ipotensione ortostatica. I pazienti devono essere esortati ad alzarsi lentamente dalla posizione seduta o coricata dopo aver assunto Kynmobi. Prestare attenzione nei pazienti con ipotensione ortostatica preesistente. L'effetto ipotensivo di Kynmobi può essere aumentato dall'uso concomitante di farmaci antipertensivi, vasodilatatori (in particolare nitrati) e alcol (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi cardiaci e altre patologie associate
I pazienti devono essere esortati a segnalare possibili sintomi cardiaci, incluse palpitazioni, sincope o presincope. Devono inoltre segnalare eventuali cambiamenti clinici che possono portare a ipokaliemia, quali una gastroenterite o l'inizio di una terapia con diuretici.

QTc prolungato e potenziali effetti proaritmici

Poiché l'apomorfina può potenzialmente prolungare l'intervallo QT, in particolare a dosi elevate, si deve prestare cautela nel trattamento di pazienti a rischio di aritmie del tipo torsione di punta (*torsades de pointes*).
La palpitazioni e la sincope possono essere segni di un episodio di *torsione di punta*. I rischi e i benefici del trattamento con Kynmobi devono essere considerati prima di iniziare il trattamento con Kynmobi in pazienti con fattori di rischio per il QTc prolungato.

Eventi avversi orofaringei
Kynmobi può causare irritazione della mucosa orale, inclusi eritema della cavità orale (lingua, labbra, gengive), gonfiore dei tessuti molli orali (labbra, lingua, gengive) e, non frequentemente, ipersensibilità sistemica, inclusi vampate di calore al volto, aumento della lacrimazione, gonfiore del viso o orticaria. Non è noto se tali eventi siano associati all'apomorfina o ad uno degli eccipienti. Una nuova somministrazione di Kynmobi dopo l'interruzione del trattamento non è raccomandata, poiché le reazioni avverse orali possono ripresentarsi ed essere più severe rispetto alla reazione iniziale.

Disturbi neuropsichiatrici
Molti pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato presentano anche problemi neuropsichiatrici. Alcune evidenze indicano che, in alcuni pazienti, i disturbi neuropsichiatrici possono essere esacerbati dall'apomorfina. Per l'uso dell'apomorfina in questi pazienti è richiesta particolare cautela. Kynmobi non deve essere preso in considerazione per pazienti con disturbi psicotici maggiori, a meno che i potenziali benefici non superino i rischi e le incertezze.

Comparsa improvvisa di sonno e sonnolenza
L'apomorfina è stata associata alla comparsa di fenomeni di sonnolenza e di addormentamento improvviso, in particolare in pazienti con malattia di Parkinson. I pazienti devono essere informati ed esortati a essere prudenti in caso di guida di veicoli o uso di macchinari durante il trattamento con apomorfina. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di addormentamento improvviso devono astenersi dalla guida di veicoli e dall'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7). Inoltre, può essere considerata una riduzione della dose.

Disturbi del controllo degli impulsi
I pazienti devono essere monitorati regolarmente in merito alla comparsa di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere informati del fatto che, nei pazienti trattati con agonisti della dopamina, apomorfina inclusa, possono manifestarsi sintomi relativi a disturbi del controllo degli impulsi, inclusi il gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e compulsiva. In presenza di sintomi di questo tipo devono essere prese in considerazione una riduzione o un'interruzione graduale della dose.

Sindrome da alterata regolazione della dopamina (dopamine dysregulation syndrome, DDS)
Questo disturbo da dipendenza patologica, che porta a un uso eccessivo del medicinale, è stato osservato in alcuni pazienti trattati con apomorfina. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere informati del potenziale rischio di DDS.

Sindrome da astinenza da dopamino-agonisti (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)
Durante la riduzione graduale della dose o dopo l'interruzione degli agonisti della dopamina è stata segnalata una sindrome da astinenza. I sintomi da astinenza non rispondono alla levodopa e possono includere apatia, ansia, depressione, stanchezza, sudorazione, attacchi di panico, insonnia, irritabilità e dolore. Questa sindrome è stata segnalata in pazienti con e senza disturbi del controllo degli impulsi. Prima dell'interruzione, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi da astinenza e monitorati attentamente durante la riduzione graduale della dose e dopo l'interruzione del trattamento. In caso di

sintomi da astinenza gravi, si può considerare una temporanea ri-somministrazione di Kynmobi alla dose minima efficace per la gestione di questi sintomi.

Sindrome neurolettica maligna
In associazione con una rapida riduzione della dose, con l'interruzione o con modifiche della terapia antiparkinsoniana è stato segnalato un complesso di sintomi simile alla sindrome neurolettica maligna (caratterizzato da temperatura elevata, rigidità muscolare, stato di coscienza alterato, aumento dei livelli sierici di creatinchinasi e instabilità autonomica), in assenza di un'altra eziologia evidente.

Anemia emolitica e trombocitopenia
Anemia emolitica e trombocitopenia sono state segnalate in pazienti trattati con apomorfina. Devono essere effettuati esami ematologici a intervalli regolari, come con la levodopa, quando somministrata in concomitanza con apomorfina.

Altro
L'uso di apomorfina è associato a un aumento dell'incidenza di erezione del pene. In alcuni pazienti, le erezioni possono essere prolungate e dolorose. In caso di priapismo grave può essere necessario consultare un medico.

Eccipienti
Kynmobi contiene sodio metabisolfito, che raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per film, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di antagonisti 5HT3, antiemetici inclusi, è controindicato. Sono stati segnalati casi di ipotensione marcata e perdita di coscienza in caso di somministrazione sottocutanea di apomorfina insieme a un antagonista 5HT3 (ad es. granisetron, dolasetron, palonosetron e alosetron) (vedere paragrafo 4.3).

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-HT3.

I pazienti selezionati per il trattamento con Kynmobi assumono quasi certamente altri medicinali contro la malattia di Parkinson. Nelle fasi iniziali della terapia, i pazienti devono essere monitorati in merito agli effetti indesiderati inusuali o ai segni di potenziamento dell'effetto.

I neurolettici possono avere un effetto antagonistico se utilizzati insieme all'apomorfina. Alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle psicosi possono esacerbare i sintomi della PD e ridurre l'efficacia di Kynmobi. Si deve prestare particolare cautela quando l'apomorfina viene usata in questi pazienti. Esiste una potenziale interazione tra clozapina e apomorfina; tuttavia, la clozapina può anche essere utilizzata per ridurre i sintomi delle complicanze neuropsichiatriche.

Quando apomorfina viene usata in associazione con domperidone, devono essere valutati attentamente i fattori di rischio del singolo paziente. Tale valutazione va effettuata prima dell'inizio e durante il trattamento. I fattori di rischio importanti comprendono gravi patologie cardiache di base, come l'insufficienza cardiaca congestizia, una compromissione epatica grave o squilibri elettrolitici significativi. Inoltre, vanno valutati i medicinali che possono influire sull'equilibrio elettrolitico, sul metabolismo mediato dal CYP3A4 o sull'intervallo QT. È opportuno il monitoraggio degli effetti

sull'intervallo QTc. Deve essere effettuato un ECG prima del trattamento con domperidone, durante la fase iniziale del trattamento o in seguito come clinicamente indicato.

Gli effetti ipotensivi di Kynmobi possono essere potenziati dall'uso concomitante di alcol, antipertensivi, vasodilatatori (in particolare nitrati) e medicinali cardioattivi, anche quando co-somministrati con domperidone (vedere paragrafo 4.4.). I pazienti devono evitare di assumere alcol quando assumono Kynmobi. Monitorare la pressione arteriosa per rilevare un'eventuale ipotensione e ipotensione ortostatica nei pazienti che stanno assumendo Kynmobi in concomitanza con antipertensivi e/o vasodilatatori.

Negli studi *in vitro* su colture primarie di epatociti umani, l'apomorfina solfato ha indotto il CYP1A2 in misura concentrazione-dipendente. Benché i risultati relativi all'induzione, basati su esperimenti *in vitro,* non siano necessariamente predittivi della risposta *in vivo,* occorre procedere con cautela in caso di co-somministrazione di Kynmobi alla massima dose giornaliera con medicinali la cui clearance dipende da questo enzima.

I possibili effetti dell'apomorfina sulle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali non sono stati studiati. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di associazione dell'apomorfina con altri medicinali, in particolare se hanno un indice terapeutico ristretto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati relativi all'uso di apomorfina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Kynmobi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento
Non è noto se apomorfina/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.
Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Kynmobi tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
L'apomorfina non ha alterato la fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

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

Kynmobi altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
L'apomorfina può causare capogiro, ortostatismo sintomatico e sonnolenza. Pertanto, è necessario prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari. I pazienti trattati con apomorfina che presentano sonnolenza e/o episodi di addormentamento improvviso devono essere esortati a non guidare e a non dedicarsi ad attività (ad es. uso di macchinari) in cui l'alterata capacità di attenzione possa esporre loro stessi o altre persone al rischio di gravi incidenti o morte, fino a che tali episodi e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate nelle analisi raggruppate di due studi clinici di fase II e due studi clinici di fase III sono state nausea (20,5%) durante la fase di titolazione e nausea (22,0%), sonnolenza (8,5%) e capogiro (5,9%) durante la fase di mantenimento. Anche eventi avversi orofaringei (gonfiore, edema, dolore, irritazione, ulcerazione) sono stati osservati comunemente nei pazienti trattati con Kynmobi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate nella seguente tabella 1 in base alla classificazione per sistemi ,organi e frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco in base ai dati raggruppati degli studi di fase II e III

	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni		Candidosi orale	Gengivite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni	Ansia Stato confusionale Disturbo ossessivo compulsivo Disturbo psicotico Sindrome da alterata regolazione della dopamina Agitazione		Disturbi del controllo degli impulsi: Disturbo da gioco d'azzardo Libido aumentata Ipersessualità Acquisti compulsivi Alimentazione incontrollata Aggressione
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Capogiro Discinesia Cefalea Sincope Sedazione transitoria[#]	Sbavamento Sedazione Insorgenza improvvisa di sonno		
Patologie dell'occhio		Visione offuscata	Lacrimazione aumentata		
Patologie cardiache			Arresto cardiaco Fibrillazione atriale		

Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica Ipotensione Vampata di calore Ipertensione Rossore	Pallore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sbadigli	Rinorrea Dispnea	Congestione nasale		
Patologie gastrointestinali	Nausea Segni e sintomi dei tessuti molli orali* Stomatite e ulcerazione Malattie della lingua	Vomito Tumefazione e edema dei tessuti molli della bocca Secchezza orale e saliva alterata Disturbi dei tessuti molli della bocca Conati di vomito Disturbi gengivali, segni e sintomi	Cheilite angolare Stipsi Dispepsia Eruttazione Disfagia Alterazione del colore dentale Carie dentaria Polipo della lingua		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Iperidrosi Sudore freddo			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Erezione spontanea del pene		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Brividi	Malessere Astenia Sensazione di ebrezza Edema periferico		
Esami diagnostici			Frequenza cardiaca diminuita		

			Vitamina B6 aumentata QT dell'elettrocardiogramma prolungato		
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Caduta			
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia emolitica e trombocitopenia	Eosinofilia	
Esami diagnostici			Test di Coombs positivo		

Eventi avversi orofaringei (*)
Poiché Kynmobi viene somministrato per via sublinguale, negli studi clinici sono stati osservati irritazione, eritema, edema, ulcerazione, dolore, parestesia/disestesia della cavità orale, alterazione del colore dei denti, carie, alterazioni della secrezione delle ghiandole salivari. I segni e sintomi a carico dei tessuti molli buccali*, osservati comunemente in pazienti trattati con Kynmobi, comprendevano eritema della mucosa orale, ipoestesia orale, fastidio orale, eruzione vescicolare della mucosa orale e, non comunemente, contusione orale, esfoliazione delle labbra, disestesia orale, iperestesia orale, alterazione del colore della mucosa orale ed esfoliazione della mucosa orale.
Tali eventi sono stati di entità da lieve a moderata. Nella maggior parte dei soggetti, gli eventi sono stati tollerati o si sono risolti spontaneamente o poco dopo l'interruzione del trattamento. Una nuova somministrazione di Kynmobi dopo l'interruzione del trattamento non è raccomandata, poiché le reazioni avverse orali possono ripresentarsi ed essere più gravi rispetto alla reazione iniziale.

Sedazione transitoria (#)
All'inizio della terapia può verificarsi sedazione transitoria con ciascuna dose di apomorfina cloridrato; questo effetto si risolve in genere nelle prime settimane.

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

L'esperienza clinica con il sovradosaggio di apomorfina somministrata per via sublinguale è limitata. I sintomi del sovradosaggio possono essere trattati empiricamente, come suggerito di seguito:

- l'emesi eccessiva può essere trattata con domperidone
- la depressione respiratoria può essere trattata con naloxone

- ipotensione: devono essere adottate misure appropriate, ad es. alzare i piedi del letto
- la bradicardia può essere trattata con atropina

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC07

Meccanismo d'azione

L'apomorfina è uno stimolatore diretto dei recettori dopaminergici e, pur possedendo proprietà da agonista sia dei recettori D1 che D2, non condivide alcuna via di trasporto o metabolica con la levodopa. Benché, in animali da laboratorio intatti, la somministrazione di apomorfina sopprima la frequenza di scarica delle cellule nigro-striatali e riduca, a dosi basse, l'attività locomotoria (che si pensa rappresenti l'inibizione presinaptica del rilascio endogeno di dopamina), i suoi effetti sulla disabilità motoria parkinsoniana sono verosimilmente mediati a livello dei recettori post-sinaptici. Questo effetto bifasico si osserva anche negli esseri umani.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Kynmobi (apomorfina sublinguale) nel trattamento intermittente degli episodi "OFF" in pazienti adulti con malattia di Parkinson (PD) è stata dimostrata in due studi di fase III: uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 1) e uno studio in aperto, randomizzato, in crossover, con comparatore attivo (apomorfina sottocutanea) e valutazione in singolo cieco (Studio 2). Questi studi avevano un disegno simile, con una fase di titolazione fino al raggiungimento di una dose efficace e tollerabile, compresa tra 10 mg e 35 mg di Kynmobi (Studio 1) e tra 10 mg e 30 mg (Studio 2). La fase di titolazione era seguita da una fase di mantenimento di 12 settimane (Studio 1) o 4 settimane (Studio 2). Anche l'esperienza clinica e di sicurezza dell'apomorfina cloridrato somministrata per via sottocutanea nella malattia di Parkinson è stata considerata a sostegno dell'indicazione di Kynmobi.

Nello Studio 1 sono stati randomizzati in totale 109 soggetti nella fase di mantenimento (54 con Kynmobi e 55 con placebo). L'età media dei soggetti era di 62,7 anni (intervallo da 43 a 79 anni). Il tempo medio dalla diagnosi di PD era di 9,0 anni (intervallo da 2 a 22 anni) e il tempo medio dall'esordio delle fluttuazioni motorie era di 4,61 anni (intervallo da 0,5 a 22 anni). All'inizio dello studio, i soggetti avevano in genere una media di 3,9 episodi "OFF" al giorno. Lo stadio di gravità della malattia era compreso tra 1 e 3 (modificato secondo Hoehn e Yahr) in fase ON, con la maggior parte dei soggetti in stadio 2 (72,5%). Tutti i soggetti inclusi nello studio ricevevano in concomitanza levodopa/DDCI al basale, con una dose mediana di levodopa di 950 mg al giorno. Il 56% dei soggetti assumeva in concomitanza un agonista della dopamina, il 42% assumeva inibitori delle monoaminossidasi B, il 22% assumeva derivati dell'amantadina e il 9,2% altri agenti dopaminergici (inclusi gli inibitori COMT). L'endpoint primario dello Studio 1, la variazione media dalla fase pre-dose nel punteggio MDS-UPDRS parte III a 30 minuti dopo la somministrazione alla settimana 12, era statisticamente significativo a favore di Kynmobi rispetto al placebo (differenza media LS: -7,6; IC 95%: -11,5; -3,7; *P* = 0,0002) (Tabella 2). La percentuale di soggetti che hanno ottenuto una risposta full ON, a giudizio del soggetto stesso, entro 30 minuti alla settimana 12, era statisticamente superiore con Kynmobi vs placebo in ospedale (P = 0,0426; endpoint secondario principale).

Tabella 2: Variazione dalla fase pre-dose nel punteggio MDS-UPDRS parte III a 30 minuti dopo la dose alla settimana 12 della fase di mantenimento (popolazione mITT) (Studio 1)

Visita	Statistica [a)]	Placebo (N = 55)	Kynmobi (N = 54)
Settimana 12	**Media LS (ES)**	-3,5 (1,29)	-11,1 (1,46)
	IC 95%	6,1; -0,9	-14,0; -8,2
	Differenza media LS (Kynmobi – placebo) (ES)		-7,6 (1,96)
	IC 95%		-11,5; -3,7
	Valore *P*		0,0002

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati (*least squares*); MDS-UPDRS parte III= scala di valutazione *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III Motor Examination*; mITT = *intent-to treat* modificata (*modified Intent-to-Treat*); MMRM = modello misto per misurazioni ripetute (*mixed model for repeated measures*); ES = errore standard.

Nota: la visita al basale si riferisce all'ultima visita di titolazione nella quale la dose assegnata nella fase di mantenimento viene somministrata fino alla TV6.

[a] Le analisi statistiche derivano da un MMRM comprendente la variazione osservata dalla fase pre-dose nel punteggio MDS-UPDRS parte III dopo 30 minuti alla MV4 (settimana 12) come valore di risposta. Il modello include il gruppo di trattamento (Kynmobi o placebo), la visita (MV4) e l'interazione tra il gruppo di trattamento e la visita come fattori fissi, e la variazione dalla fase pre-dose nel punteggio MDS-UPDRS parte III dopo 30 minuti alla visita al basale come covarianza. Una matrice di covarianza non strutturata serve come modello di correlazione tra le misurazioni ripetute e i gradi di libertà al denominatore sono calcolati in base al metodo Kenward-Roger.

Nello Studio 2, un totale di 74 soggetti ha iniziato la fase di mantenimento, con 37 soggetti randomizzati a 4 settimane di trattamento con Kynmobi seguite da 4 settimane di trattamento con apomorfina sottocutanea, e 37 soggetti randomizzati a 4 settimane di trattamento con apomorfina sottocutanea seguite da 4 settimane di trattamento con Kynmobi. L'età media dei soggetti era di 64,3 anni (intervallo da 44 a 79 anni). Il tempo medio dalla diagnosi di PD era di 9,8 anni (intervallo da 2 a 23 anni) e il tempo medio dall'esordio delle fluttuazioni motorie era di 3,72 anni (intervallo da 0,5 a 13 anni). All'inizio dello studio, i soggetti avevano in genere una media di 4,1 episodi "OFF" al giorno. La maggior parte dei soggetti aveva uno stadio "ON" secondo la scala modificata di Hoehn e Yahr di 2 (44,6%) o 2,5 (20,3%). Tutti i soggetti dello studio ricevevano in concomitanza levodopa/DDCI al basale, con una dose mediana di levodopa di 687,5 mg al giorno. L'85,1% dei soggetti assumeva in concomitanza un agonista della dopamina, il 48,6% assumeva inibitori delle monoaminossidasi B, il 20,3% assumeva derivati dell'amantadina e il 24,3% altri agenti dopaminergici (inclusi gli inibitori COMT).
Nello Studio 2, Kynmobi ha mostrato un'efficacia terapeutica paragonabile a quella dell'apomorfina sottocutanea, con variazioni medie LS numericamente simili (variazione media LS: -13,55; IC 95%: -16,39; -10,70 per Kynmobi e variazione media LS: -13,78; IC 95%: -16,65; -10,90 per l'apomorfina sottocutanea) nei punteggi MDS-UPDRS parte III dalla fase pre-dose a 90 minuti dopo la dose alla settimana 4 (endpoint primario valutato dopo 4 settimane in ciascun periodo di crossover).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sublinguale di 15 mg di apomorfina, il tempo alla concentrazione massima (t_{max}) è stato compreso tra 0,5 e 1 ora. Apomorfina mostra un incremento inferiore dell'esposizione dose-proporzionale per un intervallo di dosi da 10 mg e 35 mg dopo una singola somministrazione sublinguale di Kynmobi in pazienti con PD.

Distribuzione
Dopo somministrazione sublinguale di 15 mg di apomorfina, la media geometrica (CV%) del volume di distribuzione apparente è stata di 3.630 L (66%).

Biotrasformazione
L'apomorfina viene metabolizzata prevalentemente a livello epatico e le vie metaboliche principali dell'apomorfina sublinguale sono la solfatazione da parte di diversi enzimi sulfotransferasi (SULT), la glucuronidazione da parte di diversi enzimi glicosiltransferasi (UGT) e la N-demetilazione catalizzata da diversi enzimi, inclusi CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4/5, seguite da coniugazione. Il metabolismo dell'apomorfina sublinguale dà origine a tre principali metaboliti inattivi: apomorfina solfato, apomorfina glucuronide e norapomorfina glucuronide.

Eliminazione
Dopo somministrazione sublinguale di 15 mg di apomorfina, la media geometrica (CV%) della clearance apparente è stata di 1.440 L/h (68%) e la media geometrica dell'emivita di eliminazione terminale è di circa 1,7 ore (intervallo da circa 0,8 ore a 3 ore).

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti:
La clearance apparente dell'apomorfina non sembra essere influenzata da età, genere, etnia, peso, durata della PD, dose di levodopa o durata della terapia.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi con Kynmobi in pazienti con compromissione epatica.
In uno studio con apomorfina sottocutanea, volto a paragonare pazienti con compromissione epatica moderata (secondo la classificazione di Child-Pugh) e corrispondenti volontari sani, i valori di $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} sono aumentati, rispettivamente, del 10% e 25% circa, dopo una singola somministrazione. Si ritiene che tali variazioni non siano clinicamente significative per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Compromissione renale
Negli studi clinici condotti con Kynmobi sono stati inclusi soltanto pazienti con compromissione renale lieve o moderata (in base alla stima della clearance della creatinina). In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi sono state differenze nell'esposizione all'apomorfina dopo somministrazione di Kynmobi in pazienti con compromissione renale lieve o moderata rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale ($ClCr \geq 90$ mL/min).
In uno studio con apomorfina sottocutanea, volto a paragonare pazienti con compromissione renale moderata (in base alla stima della clearance della creatinina) e corrispondenti volontari sani, i valori di $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} sono aumentati, rispettivamente, del 16% e 50% circa, dopo una singola somministrazione. Il tempo medio alle concentrazioni massime e l'emivita terminale media dell'apomorfina non sono stati modificati dallo stato di funzionalità renale del soggetto. Poiché la C_{max} e l'$AUC_{0-\infty}$ dell'apomorfina dopo somministrazione sublinguale sono inferiori rispetto alla via di somministrazione sottocutanea e la dose di Kynmobi viene titolata su base individuale, si ritiene che tali variazioni non siano clinicamente significative per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, tolleranza orale locale e potenziale cancerogeno.

Gli studi di genotossicità *in vitro* hanno evidenziato effetti mutageni e clastogenici, probabilmente dovuti a prodotti di ossidazione dell'apomorfina. Tuttavia, l'apomorfina non è risultata genotossica negli studi effettuati *in vivo*.
La tossicità riproduttiva non è stata valutata dopo somministrazione orale. La somministrazione sottocutanea di apomorfina non ha avuto effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionale precoce e non è stata teratogena nel ratto, ma ha aumentato l'incidenza di malformazioni cardiache e/o a carico dei grandi vasi in femmine di coniglio in gravidanza a dosi clinicamente rilevanti, che erano associate a tossicità materna. La somministrazione sottocutanea di apomorfina durante la gestazione e l'allattamento nel ratto ha indotto mortalità nella prole, associata a tossicità materna, in assenza di effetti sullo sviluppo o sulle prestazioni riproduttive nella prole sopravvissuta.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment*, ERA)

La valutazione del rischio ambientale ha evidenziato che l'apomorfina cloridrato può costituire un rischio per l'ambiente acquatico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato (E385)
Blu FD&C #1 (E133)
Glicerolo (E422)
Glicerolo monostearato (E471)
Idrossietilcellulosa 250 G e 250 L (E1525)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Maltodestrina
Levomentolo
Piridossina cloridrato (per regolare il pH)
Sodio idrossido (E524) (per regolare il pH)
Sodio metabisolfito (E223)
Sucralosio (E955)
Inchiostro bianco (gomma lacca (E904), etanolo anidro (E1510), alcool isopropilico, alcool butilico, glicole propilenico (E1520), ammoniaca soluzione concentrata (E527), acqua purificata, potassio idrossido (E525), biossido di titanio (E171))

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella bustina per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina sigillata (PET (polietilene tereftalato) rivestito, LDPE, alluminio, componente ad alte prestazioni, film coex removibile) contenente 1 film sublinguale.

La confezione di inizio trattamento contiene 10 film sublinguali, con 2 film sublinguali per ogni dosaggio da 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg.

Confezioni con 15 e 30 film sublinguali da 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg e 30 mg ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può costituire un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bial - Portela & Cª, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portogallo
Tel:+351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 90
e-mail: info@bial.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione di inizio trattamento da 10 unità (2 x 10 mg, 2 x 15 mg, 2 x 20 mg, 2 x 25 mg, 2 x 30 mg)

050407016 - "10 Mg Film Sublinguali " 15 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407028 - "10 Mg Film Sublinguali " 30 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407030 - "15 Mg Film Sublinguali " 15 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407042 - "15 Mg Film Sublinguali " 30 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407055 - "20 Mg Film Sublinguali " 15 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407067 - "20 Mg Film Sublinguali " 30 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407079 - "25 Mg Film Sublinguali " 15 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407081 - "25 Mg Film Sublinguali " 30 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407093 - "30 Mg Film Sublinguali " 15 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407105 - "30 Mg Film Sublinguali " 30 Film In Bustina Pet/Ldpe/Al
050407117 - "10 Mg + 15 Mg + 20 Mg + 25 Mg + 30 Mg Film Sublinguali " 2 Film Da 10 Mg In Bustina Pet/Ldpe/Al+ 2 Film Da 15 Mg In Bustina Pet/Ldpe/Al+ 2 Film Da 20 Mg In Bustina Pet/Ldpe/Al+ 2 Film Da 25 Mg In Bustina Pet/Ldpe/Al+ 2 Film Da 30 Mg In Bustina Pet/Ldpe/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 marzo 2023
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO