

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kynmobi 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg e 30 mg película sublingual

Embalagem de início de tratamento
Kynmobi 10 mg película sublingual
Kynmobi 15 mg película sublingual
Kynmobi 20 mg película sublingual
Kynmobi 25 mg película sublingual
Kynmobi 30 mg película sublingual

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada película contém 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg ou 30 mg de cloridrato de apomorfina (equivalentes a 8,8 mg, 13,2 mg, 17,6 mg, 22,0 mg e 26,4 mg de apomorfina, respetivamente).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada película de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg e 30 mg contém 0,27 mg, 0,40 mg, 0,54 mg, 0,67 mg e 0,81 mg de metabissulfito, respetivamente, e contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Película sublingual

Kynmobi película sublingual é uma película retangular azul a verde com um número impresso a branco que identifica a dose (p. ex., “10” significa 10 mg).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kynmobi é indicado no tratamento intermitente de episódios “OFF” em doentes adultos com doença de Parkinson (DP) não suficientemente controlados com medicação antiparkinsoniana oral.

4.2 Posologia e modo de administração

Seleção de doentes adequados para Kynmobi

Os doentes selecionados para o tratamento com Kynmobi devem ser capazes de reconhecer o início dos sintomas “OFF”.

Se a domperidona (um antiemético) for considerada clinicamente justificada, deverá utilizar-se a dose mínima eficaz de domperidona e descontinuar a mesma o mais cedo possível. Antes da decisão de iniciar o tratamento com domperidona e apomorfina, os fatores de risco para prolongamento do intervalo QT devem ser cuidadosamente avaliados em cada doente para garantir que o benefício supera o risco (ver secção 4.5).

Kynmobi deve ser iniciado no ambiente controlado de uma clínica especializada. O doente deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento da DP (p. ex., neurologista).

Posologia

Titulação

A dose adequada para cada doente é estabelecida mediante esquemas posológicos graduais. Recomenda-se o seguinte esquema posológico:

A dose inicial de Kynmobi é de 10 mg. O início da administração deve ocorrer quando o doente está a ter um episódio “OFF”. Se o doente tolerar a dose de 10 mg, e responder adequadamente (resposta motora satisfatória no prazo de 30 minutos), a dose de manutenção deve ser de 10 mg. Se a dose for tolerada mas a resposta for insuficiente, deve continuar-se a titular em incrementos de 5 mg quando o doente estiver a ter um episódio “OFF” e avaliar-se a resposta até ser alcançada uma dose eficaz e tolerável de até, no máximo, 30 mg por dose, até cinco vezes por dia. O intervalo mínimo entre doses é de 2 horas, com não mais do que uma dose de Kynmobi para cada episódio “OFF”.

Kynmobi está disponível na forma de embalagem de início do tratamento, contendo dois películas sublinguais de cada dosagem. A embalagem de início do tratamento é normalmente utilizada no início do tratamento para determinar a dose eficaz e tolerável. Dependendo da resposta do doente, poderão não ser necessárias todas as doses desta embalagem.

Se for obtida uma resposta “ON”, deve considerar-se a titulação crescente adicional, conforme tolerado, para alcançar uma melhor resposta “ON”, se for clinicamente justificada.

Manutenção

Uma vez determinada a dose adequada, Kynmobi pode ser tomado, de acordo com a necessidade, até 30 mg e até cinco vezes ao dia. O intervalo mínimo entre doses é de 2 horas. A dose diária total máxima é de 150 mg.

Uma vez estabelecida a dose ideal de Kynmobi, esta permanece relativamente constante para cada doente.

Populações especiais

Idosos

Os idosos encontram-se bem representados na população de doentes com DP e constituem uma proporção elevada dos doentes estudados nos estudos clínicos de Kynmobi. O tratamento de doentes idosos tratados com Kynmobi não diferiu do de doentes mais jovens. Existe um risco mais elevado de hipotensão postural em doentes idosos, pelo que se deve ter uma especial precaução durante o início do tratamento.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso renal grave. A utilização de Kynmobi não é recomendada em doentes com doença renal em fase terminal grave (ClCr <30 ml/min).

Compromisso hepático

Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático, pelo que, a utilização de Kynmobi não é recomendada nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Kynmobi na população pediátrica para a indicação de doença de Parkinson e flutuações motoras.

Modo de administração

Via sublingual.

A película sublingual deve dissolver-se sob a língua. Deve ser administrado inteiro, não podendo ser cortado, mastigado ou engolido.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Administração concomitante com antagonistas da 5-HT₃ (p.ex. granisetrom, dolasetrona, palonossetrom e alossetrona) (ver secção 4.5)
- Uso concomitante com ondansetrona (ver secção 4.5)
- Demência
- Perturbação psicótica
- Aftas ou úlceras bucais
- Compromisso hepático
- Depressão respiratória

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Kynmobi deve ser administrado com precaução em doentes com doença pulmonar ou cardiovascular e em pessoas com tendência para náuseas e vômitos.

Síncope, hipotensão ou hipotensão ortostática

Kynmobi pode causar síncope, hipotensão ou hipotensão ortostática. Os doentes devem ser instruídos a levantarem-se lentamente depois de se terem sentado ou deitado para tomar Kynmobi. Deve ter-se cuidado em doentes com hipotensão postural preexistente. Os efeitos hipotensivos de Kynmobi podem aumentar com a utilização concomitante de medicamentos anti-hipertensores, vasodilatadores (especialmente nitratos) e álcool (ver secção 4.5).

Sintomas cardíacos e outros distúrbios relacionados

O doente deve ser instruído a notificar possíveis sintomas cardíacos, incluindo palpitações, síncope ou pré-síncope. Também devem notificar alterações clínicas que possam provocar hipocaliemia, tais como gastroenterite ou o início de uma terapêutica diurética.

Prolongamento do QTc e potencial para efeitos pró-arrítmicos

Uma vez que a apomorfina, especialmente em doses elevadas, pode causar prolongamento do QT, deve-se ter precaução no tratamento de doentes em risco de arritmia *torsades de pointes*. Palpitações e síncope podem ser sinais de um episódio de *torsade de pointes*. Os riscos e benefícios do tratamento com Kynmobi devem ser considerados antes do início do tratamento em doentes com fatores de risco para prolongamento do QTc.

Acontecimentos adversos orofaríngeos

Kynmobi pode causar irritação da mucosa oral, incluindo eritema na cavidade oral (língua, lábios, gengiva), tumefação dos tecidos moles orais (lábios, língua, gengivas) e com pouca frequência hipersensibilidade sistémica, incluindo rubor facial, aumento da lacrimação, tumefação da face ou urticária. Desconhece-se se estes acontecimentos estão relacionados com a apomorfina ou qualquer outro excipiente. A repetição do tratamento com Kynmobi não é recomendada após a descontinuação, uma vez que pode haver recorrência das reações adversas orais, podendo estas ser mais graves do que a reação inicial.

Perturbações neuropsiquiátricas

Muitos doentes com doença de Parkinson avançada apresentam coexistência de problemas neuropsiquiátricos. Existem evidências de que em alguns doentes a apomorfina pode exacerbar as perturbações neuropsiquiátricas. Deve ter-se um cuidado especial quando se utiliza apomorfina nestes doentes. Kynmobi não deve ser considerado para doentes com uma perturbação psicótica aguda, a menos que os possíveis benefícios superem os riscos e incertezas.

Ataque súbito de sono e sonolência

A apomorfina foi associada a sonolência e a episódios de ataque súbito de sono, particularmente em doentes com doença de Parkinson. Os doentes devem ser informados sobre este efeito e aconselhados a ter precaução enquanto conduzem ou utilizam máquinas durante o tratamento com apomorfina. Os doentes que tenham tido sonolência e/ou um episódio de ataque súbito de sono devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7). Além disso, deve ser considerada a redução da dose.

Perturbações do controlo dos impulsos

Os doentes devem ser regularmente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos. Os doentes e os seus cuidadores devem ser advertidos de que podem ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo patologia do jogo, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas, compulsão alimentar e compulsão alimentar periódica nos doentes tratados com agonistas da dopamina, incluindo a apomorfina. Deve considerar-se a redução da dose/descontinuação gradual no caso de desenvolvimento desses sintomas.

Síndrome de desregulamento da dopamina (SDD)

Trata-se de um distúrbio aditivo que resulta na utilização excessiva do medicamento, observado em alguns doentes tratados com apomorfina. Antes do início do tratamento, os doentes e os seus cuidadores devem ser avisados sobre o possível risco de desenvolver SDD.

Síndrome de abstinência de agonistas da dopamina (SPAD)

Foi notificada uma síndrome de abstinência medicamentosa durante a redução gradual ou após a descontinuação dos agonistas da dopamina. Os sintomas de abstinência não respondem à levodopa, e podem incluir apatia, ansiedade, depressão, fadiga, transpiração, ataques de pânico, insónia, irritabilidade e dor. A síndrome foi notificada tanto em doentes que desenvolveram como em doentes que não desenvolveram perturbações do controlo dos impulsos. Antes da descontinuação, os doentes devem ser informados sobre os possíveis sintomas de abstinência, e monitorizados atentamente durante a redução gradual e após a descontinuação. No caso de sintomas de abstinência graves, poderá ser considerada a readministração temporária de Kynmobi com a dose mínima eficaz para controlar estes sintomas.

Síndrome neuroléptica maligna

Foi notificado um complexo de sintomas que se assemelha à síndrome neuroléptica maligna (caracterizada por aumento da temperatura, rigidez muscular, alteração da consciência, aumento da creatinina cinase sérica e instabilidade autonómica), sem qualquer outra etiologia óbvia, em associação com uma redução rápida da dose, interrupção ou alterações na terapêutica antiparkinsonica.

Anemia hemolítica e trombocitopenia

Foram notificadas anemia hemolítica e trombocitopenia em doentes tratados com apomorfina. Devem ser realizados testes hematológicos em intervalos regulares como com a levodopa, quando administrada concomitantemente com apomorfina.

Outros

A utilização de apomorfina está associada ao aumento da incidência de ereções penianas. Em alguns doentes, estas podem evoluir para ereções dolorosas prolongadas. O priapismo grave pode exigir assistência médica.

Excipientes

Kynmobi contém metabissulfito de sódio, que em casos raros pode causar reações alérgicas graves e broncoespasmo. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização concomitante de antagonistas da 5-HT₃, incluindo antieméticos, é contraindicada. Houve notificações de hipotensão profunda e perda de consciência com a administração de apomorfina por

via subcutânea com um antagonista da 5-HT₃ (p.ex. granisetrom, dolasetrona, palonossetrom e alosetrona) (ver secção 4.3).

O uso concomitante de apomorfina com ondansetrona pode resultar em hipotensão grave e perda de consciência, sendo por isso contraindicado (ver secção 4.3). Tais efeitos também podem ocorrer com outros antagonistas da 5-HT₃.

É muito provável que os doentes selecionados para o tratamento com Kynmobi estejam a tomar medicação concomitante para a doença de Parkinson. Nas fases iniciais da terapêutica, o doente deve ser monitorizado relativamente a efeitos indesejáveis involuntários ou sinais de potenciação do efeito.

Os medicamentos neurolépticos podem ter um efeito antagonista se utilizados com apomorfina. Determinados medicamentos utilizados no tratamento da psicose podem exacerbar os sintomas da DP, podendo diminuir a eficácia de Kynmobi. Deve ter-se um cuidado especial quando se utiliza apomorfina nestes doentes. Existe uma possível interação entre a clozapina e a apomorfina, contudo, a clozapina também pode ser utilizada para reduzir os sintomas de complicações neuropsiquiátricas.

Quando a apomorfina é utilizada em associação com a domperidona, os fatores de risco devem ser cuidadosamente avaliados em cada doente. Tal deverá ser feito antes do início do tratamento e durante o tratamento. Os fatores de risco importantes incluem doenças cardíacas subjacentes graves, tais como insuficiência cardíaca grave, compromisso hepático grave ou distúrbios eletrolíticos significativos. De igual forma, deve avaliar-se a medicação que possa afetar o equilíbrio eletrolítico, o metabolismo do CYP3A4 ou o intervalo QT. Aconselha-se a monitorização relativamente a um efeito no intervalo QTc. Deve realizar-se um ECG antes do tratamento com domperidona, durante a fase de início do tratamento ou conforme clinicamente indicado daí em diante.

Os efeitos hipotensivos de Kynmobi podem ser aumentados pela utilização concomitante de álcool, medicamentos anti-hipertensores, vasodilatadores (especialmente nitratos) e medicamentos de ação cardíaca, mesmo quando administrados concomitantemente com domperidona (ver secção 4.4). Os doentes devem evitar o álcool durante a utilização de Kynmobi. A pressão arterial deve ser monitorizada relativamente a hipotensão e hipotensão ortostática em doentes a tomar Kynmobi com medicação anti-hipertensora e/ou vasodilatadora concomitante.

Em estudos *in vitro* que utilizaram culturas primárias de hepatócitos humanos, o sulfato de apomorfina demonstrou induzir o CYP1A2 num modo dependente da concentração. Embora os resultados da indução com base em experiências *in vitro* não sejam necessariamente preditivos de resposta *in vivo*, deve ser tomada precaução quando Kynmobi na dose máxima diária é administrado concomitantemente com fármacos que dependem desta enzima para a depuração.

Os possíveis efeitos da apomorfina nas concentrações plasmáticas de outros medicamentos não foram estudados. Assim, aconselha-se precaução ao combinar apomorfina com outros medicamentos, especialmente medicamentos com um intervalo terapêutico estreito.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de apomorfina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que se refere a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Kynmobi não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se a apomorfina/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Kynmobi tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A apomorfina não afetou a fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kynmobi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

A apomorfina pode causar tonturas, ortostatismo sintomático e sonolência. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes em tratamento com apomorfina e que apresentam sonolência e/ou episódios de sono súbito têm de ser informados para não conduzirem ou participarem em atividades (p. ex., utilizar máquinas) em que a vigilância diminuída os possa colocar a eles próprios ou a outros em risco de ferimentos graves ou morte, até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham desaparecido (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas em análises agrupadas de dois estudos clínicos de fase II e dois estudos clínicos de fase III foram náuseas (20,5%) durante a fase de titulação, e náuseas (22,0%), sonolência (8,5%) e tonturas (5,9%) durante a fase de manutenção. Também foram observados acontecimentos adversos orofaríngeos (tumefação, edema, dor, irritação, ulceração) em doentes tratados com Kynmobi.

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 1 abaixo. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas com base em dados agrupados de estudos de fase II e III

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Infeções e infestações		Candidíase oral	Gengivite		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Apetite diminuído		
Perturbações do foro psiquiátrico		Alucinação	Ansiedade Estado confusional Distúrbio obsessivo-compulsivo Perturbação psicótica Síndrome de desregulamento da dopamina Agitação		Perturbações do controlo dos impulsos: Patologia do jogo Libido aumentada Hipersexualidade e Compras compulsivas Compulsão alimentar

					Agressividade
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Tonturas Discinesia Cefaleia Síncope Sedação transitória [#]	Hipersialorreia Sedação Ataque súbito de sono		
Afeções oculares		Visão turva	Hipersecreção lacrimal		
Cardiopatias			Paragem cardíaca Fibrilhação auricular		
Vasculopatias		Hipotensão ortostática Hipotensão Rubor quente Hipertensão Afrontamento	Palidez		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Bocejar	Rinorreia Dispneia	Congestão nasal		
Doenças gastrointestinais	Náuseas Sinais e sintomas dos tecidos moles orais* Estomatite e ulceração bucal Doenças da língua	Vômito Tumefação e edema dos tecidos moles da boca Secura da boca e alteração da saliva Distúrbios dos tecidos moles orais Esforços para vomitar Afeções gengivais, sinais e sintomas	Quelíte angular Obstipação Dispepsia Eructação Disfagia Cor dos dentes alterada Cárie dentária Pólipo da língua		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Hiperidrose Suores frios			
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ereção espontânea do pénis		
Perturbações gerais e alterações no local de		Fadiga Sensação anormal	Mal-estar geral Astenia Sensação de embriaguez		

administração		Sensação de frio Arrepios	Edema periférico		
Exames complementares de diagnóstico			Frequência cardíaca diminuída Vitamina B6 aumentada Intervalo QT prolongado do ECG		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda			
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia hemolítica e trombocitopenia	Eosinofilia	
Exames complementares de diagnóstico			Teste de Coombs positivo		

Acontecimentos adversos orofaríngeos (*)

Uma vez que Kynmobi é administrado por via sublingual, em estudos clínicos foram observados irritação, eritema, edema, ulceração, dor, parestesia e disestesia da cavidade oral, alteração da cor dos dentes, cáries, alterações na secreção da glândula salivar. Os sinais e sintomas dos tecidos moles orais* observados com frequência em doentes tratados com Kynmobi incluíram eritema da mucosa bucal, hipoestesia oral, mal-estar bucal, vesículas da mucosa bucal e com pouca frequência contusão oral, exfoliação dos lábios, disestesia oral, hiperestesia oral, descoloração da mucosa bucal e esfoliação da mucosa oral.

Estes acontecimentos foram de gravidade ligeira a moderada. Na maioria dos indivíduos, os acontecimentos foram tolerados ou desapareceram espontaneamente ou pouco depois da descontinuação do tratamento. A repetição do tratamento com Kynmobi não é recomendada após a descontinuação, uma vez que pode haver recorrência das reações adversas orais, podendo estas ser mais graves do que a reação inicial.

Sedação transitória (#)

No início da terapêutica pode ocorrer sedação transitória com cada dose de cloridrato de apomorfina, que, habitualmente, se resolve ao longo das primeiras semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existe pouca experiência clínica de sobredosagem com apomorfina por via de administração sublingual. Os sintomas de sobredosagem podem ser tratados empiricamente conforme sugerido abaixo:

- emese excessiva pode ser tratada com domperidona
- depressão respiratória pode ser tratada com naloxona
- hipotensão: devem ser tomadas medidas apropriadas, p. ex., elevação dos pés da cama
- bradicardia pode ser tratada com atropina

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agonistas da dopamina; código ATC: N04BC07

Mecanismo de ação

A apomorfina é um estimulante direto dos recetores da dopamina e, apesar de possuir as propriedades agonistas tanto dos recetores D1 como D2, não partilha as vias de transporte ou metabólicas com a levodopa.

Embora em animais de laboratório intactos, a administração da apomorfina suprima a taxa de disparo das células nigroestriatais e, em doses baixas, a apomorfina tenha demonstrado reduzir a atividade locomotora (crê-se que representa a inibição pré-sináptica da libertação da dopamina endógena), é provável que as suas ações sobre a incapacidade motora parkinsoniana sejam mediadas pelos recetores pós-sinápticos. Este efeito bifásico é igualmente observado nos humanos.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Kynmobi (apomorfina sublingual) no tratamento intermitente de episódios “OFF” em doentes adultos com doença de Parkinson (DP) foram demonstradas em dois estudos de fase III, um estudo com dupla ocultação e controlado com placebo (Estudo 1), e um ensaio aberto, aleatorizado, cruzado, com comparador ativo (apomorfina subcutânea) e ocultação simples do avaliador (Estudo 2). Estes estudos apresentavam um desenho semelhante, tendo cada um uma fase de titulação na qual os indivíduos foram titulados até à dose eficaz e tolerável, que variou entre 10 mg e 35 mg de Kynmobi (Estudo 1) e entre 10 mg e 30 mg (Estudo 2). À fase de titulação seguiu-se uma fase de manutenção de 12 semanas (Estudo 1) ou 4 semanas (Estudo 2). A experiência clínica e de segurança do cloridrato de apomorfina por via subcutânea na doença de Parkinson também foi considerada para apoiar a indicação de Kynmobi.

No Estudo 1, um total de 109 indivíduos foi aleatorizado para a fase de tratamento de manutenção (54 Kynmobi e 55 placebo). A média etária dos indivíduos foi de 62,7 anos (intervalo de 43 a 79 anos). O tempo médio desde o diagnóstico da DP foi de 9,0 anos (intervalo de 2 a 22 anos) e o tempo médio desde o início das flutuações motoras foi de 4,61 anos (intervalo de 0,5 a 22 anos). No início do estudo, os indivíduos tinham, tipicamente, uma média de 3,9 episódios “OFF” por dia. Os indivíduos apresentavam estádios de gravidade da doença de 1 a 3 (escala de Hoehn e Yahr modificada) em “ON”, apresentando a maioria o estágio 2 (72,5%). Todos os indivíduos neste estudo receberam levodopa/DDCI concomitantes no início do estudo com uma dose mediana de levodopa de 950 mg por dia. 56% dos indivíduos estavam a utilizar um agonista da dopamina concomitante, 42% utilizavam inibidores da monoamina oxidase B, 22% utilizavam derivados da amantadina e 9,2% utilizavam outros agentes dopaminérgicos (incluindo inibidores COMT).

O parâmetro de avaliação principal no Estudo 1, a alteração média desde a pré-dose da pontuação da MDS-UPDRS Parte III aos 30 minutos após a dosagem na semana 12, foi estatisticamente significativo a favor de Kynmobi *versus* placebo (diferença média dos MQ: -7,6; IC de 95%: -11,5; -3,7; $P = 0,0002$) (Tabela 2). A percentagem de indivíduos que alcançaram uma resposta

ON total avaliada pelo indivíduo no prazo de 30 minutos na semana 12 foi estatisticamente superior com Kynmobi *versus* placebo na clínica (P=0,0426; principal parâmetro de avaliação secundário).

Tabela 2: Alteração desde a pré-dose da pontuação da MDS-UPDRS Parte III aos 30 minutos pós-dose na semana 12 da fase de tratamento de manutenção (população com intenção de tratar modificada - mITT) (Estudo 1)

Visita	Estatística ^{a)}	Placebo (N = 55)	Kynmobi (N = 54)
Semana 12	Média dos MQ (EP)	-3,5 (1,29)	-11,1 (1,46)
	IC de 95%	6,1; -0,9	-14,0; -8,2
	Diferença da média dos MQ (Kynmobi – placebo) (EP)		-7,6 (1,96)
	IC de 95%		-11,5; -3,7
	Valor <i>p</i>		0,0002

Abreviaturas: IC = Intervalo de confiança, MQ = mínimos quadrados; MDS-UPDRS Parte III = Exame motor segundo a escala unificada de classificação da Sociedade Internacional de Doença de Parkinson e Doenças do Movimento (MDS-UPDRS); mITT = intenção de tratar modificada; MMRM = modelo misto para medidas repetidas; EP = erro padrão.

Nota: Visita inicial refere-se à última visita de titulação na qual a dose atribuída na fase de tratamento de manutenção é abandonada através da VT6.

^a A estatística é proveniente de um MMRM incluindo a alteração observada dos valores de pré-dose da pontuação da MDS-UPDRS Parte III após 30 minutos na VM4 (semana 12) como valores de resposta. O modelo inclui o grupo de tratamento (Kynmobi ou placebo), a visita (VM4), e a interação entre o grupo de tratamento e a visita como fatores fixos, e a alteração da pré-dose da pontuação da MDS-UPDRS Parte III após 30 minutos na visita inicial como covariável. Uma matriz de covariância não estruturada é utilizada para modelar a correlação entre as medidas repetidas e os graus de liberdade do denominador são calculados mediante o método de Kenward-Roger.

No Estudo 2, um total de 74 indivíduos entrou na fase de tratamento de manutenção, sendo 37 indivíduos aleatorizados para 4 semanas de tratamento com Kynmobi seguidas de 4 semanas de tratamento com apomorfina subcutânea, e 37 indivíduos aleatorizados para 4 semanas de tratamento com apomorfina subcutânea seguidas de 4 semanas de tratamento com Kynmobi. A média etária dos indivíduos foi de 64,3 anos (intervalo de 44 a 79 anos). O tempo médio desde o diagnóstico da DP foi de 9,8 anos (intervalo de 2 a 23 anos) e o tempo médio desde o início das flutuações motoras foi de 3,72 anos (intervalo de 0,5 a 13 anos). No início do estudo, os indivíduos tinham, tipicamente, uma média de 4,1 episódios “OFF” por dia. A maioria dos indivíduos tinha um estado “ON” da escala de Hoehn e Yahr modificada de 2 (44,6%) ou 2,5 (20,3%). Todos os indivíduos neste estudo receberam levodopa/DDCI concomitantes no início do estudo com uma dose mediana de levodopa de 687,5 mg por dia. 85,1% dos indivíduos estavam a utilizar um agonista da dopamina concomitante, 48,6% utilizavam inibidores da monoamina oxidase B, 20,3% utilizavam derivados da amantadina e 24,3% utilizavam outros agentes dopaminérgicos (incluindo inibidores COMT).

No Estudo 2, Kynmobi demonstrou uma eficácia terapêutica comparável à apomorfina subcutânea, com alterações médias nos MQ semelhantes (alteração média nos MQ: -13,55; IC de 95%: -16,39; -10,70 para Kynmobi e alteração média nos MQ: -13,78; IC de 95%: -16,65; -10,90 para apomorfina subcutânea) nas pontuações da MDS-UPDRS Parte III da pré-dose até 90 minutos pós-dose na semana 4 (parâmetro de avaliação principal avaliados após 4 semanas em cada período cruzado).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A seguir à administração por via sublingual de 15 mg de apomorfina, o tempo até à concentração máxima (t_{max}) situou-se entre 0,5 e 1 hora. A apomorfina exibe um aumento menos do que proporcional à dose nas exposições num intervalo posológico de 10 mg a 35 mg a seguir a uma administração sublingual única de Kynmobi em doentes com DP.

Distribuição

A seguir à administração sublingual de 15 mg de apomorfina, a média geométrica (CV%) do volume de distribuição aparente foi de 3 630 l (66%).

Biotransformação

O principal local de metabolismo da apomorfina é o fígado e as vias metabólicas principais para a apomorfina sublingual são a sulfatação por várias enzimas sulfotransferase (SULT); glucuronidação por várias enzimas glicosiltransferase (UGT); N-desmetilação catalisada por várias enzimas, incluindo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4/5; seguidas de conjugação. O metabolismo da apomorfina sublingual resulta em três metabolitos ativos principais: o sulfato de apomorfina, o glucuronido de apomorfina e o glucuronido de norapomorfina.

Eliminação

A seguir à administração sublingual de 15 mg de apomorfina, a média geométrica (CV%) da depuração aparente foi de 1 440 l/h (68%), sendo a média geométrica da semivida de eliminação terminal de cerca de 1,7 horas (intervalo de cerca de 0,8 horas a 3 horas).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes:

A depuração aparente da apomorfina não parece ser influenciada pela idade, o sexo, a raça, o peso, a duração da DP, a dose de levodopa ou a duração da terapêutica.

Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos com Kynmobi em doentes com compromisso hepático.

Num estudo com apomorfina subcutânea que comparou doentes com compromisso hepático moderado (conforme determinado pelo método de classificação de Child-Pugh) com voluntários saudáveis correspondentes, os valores da $AUC_{0-\infty}$ e da C_{max} aumentaram em aproximadamente 10% e 25%, respetivamente, a seguir a uma administração única. Não se prevê que estas alterações sejam clinicamente significativas em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

Compromisso renal

Os estudos clínicos de Kynmobi incluíram apenas doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (conforme determinado pela depuração da creatinina calculada). A análise de farmacocinética populacional sugere que não houve diferenças na exposição à apomorfina após a administração de Kynmobi em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado comparativamente com doentes com função renal normal ($ClCr \geq 90$ ml/min).

Num estudo com apomorfina subcutânea que comparou doentes com compromisso renal moderado (conforme determinado pela depuração da creatinina calculada) com voluntários saudáveis correspondentes, os valores da $AUC_{0-\infty}$ e da C_{max} aumentaram em aproximadamente 16% e 50%, respetivamente, a seguir a uma administração única. O tempo médio até às concentrações máximas e a semivida terminal média da apomorfina não foram afetados pelo estado renal do indivíduo. Uma vez que a C_{max} e a $AUC_{0-\infty}$ da apomorfina a seguir à administração sublingual são mais baixas comparativamente com a via subcutânea de administração e a dose de Kynmobi é titulada individualmente, não se prevê que estas alterações sejam clinicamente significativas em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, tolerância local oral e potencial carcinogénico.

Estudos de genotoxicidade *in vitro* demonstraram efeitos mutagénicos e clastogénicos, muito provavelmente devido aos produtos formados pela oxidação da apomorfina. Contudo, a apomorfina não foi genotóxica nos estudos *in vivo* realizados.

A toxicidade reprodutiva não foi avaliada por via oral. A apomorfina subcutânea não teve impacto na fertilidade nem no desenvolvimento embrionário inicial e não foi teratogénica em ratos, mas aumentou a incidência de malformações do coração e/ou dos grandes vasos em coelhos fêmeas grávidas em doses clinicamente relevantes que foram associadas a toxicidade materna. A administração subcutânea de apomorfina durante a gestação e o aleitamento a ratos resultou em mortalidade da descendência,

associada a toxicidade materna sem efeitos no desenvolvimento ou no desempenho reprodutor na descendência sobrevivente.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

A avaliação do risco ambiental demonstrou que o cloridrato de apomorfina pode constituir um risco para o ambiente aquático.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico (E385)

FD&C azul n.º 1 (E133)

Glicerol (E422)

Monoestearato de glicerol (E471)

Hidroxietilcelulose 250 G e 250 L (E1525)

Hidroxipropilcelulose (E463)

Maltodextrina

Levomentol

Cloridrato de piridoxina (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH)

Metabissulfito de sódio (E223)

Sucralose (E955)

Tinta branca (goma-laca (E904), álcool desidratado (E1510), álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol (E1520), solução de amônia forte (E527), água purificada, hidróxido de potássio (E525), dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na saqueta para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta em folha de alumínio selada (película co-extrudida descolável revestido de PET (polibutileno tereftalato), LDPE, alumínio, componente de alto desempenho) contendo uma película sublingual.

A embalagem de início do tratamento contém 10 películas sublinguais com 2 películas sublinguais de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg cada.

Embalagens de 15 e 30 películas sublinguais de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg e 30 mg cada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de início do tratamento de 10 unidades (2 x 10 mg, 2 x 15 mg, 2 x 20 mg, 2 x 25 mg, 2 x 30 mg):

10 mg

Embalagens de 15 unidades:

Embalagens de 30 unidades:

15 mg

Embalagens de 15 unidades:

Embalagens de 30 unidades:

20 mg

Embalagens de 15 unidades:

Embalagens de 30 unidades:

25 mg

Embalagens de 15 unidades:

Embalagens de 30 unidades:

30 mg

Embalagens de 15 unidades:

Embalagens de 30 unidades:

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05 de fevereiro de 2024