

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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.

Envase para el inicio del tratamiento

Kynmobi 10 mg + 15 mg + 20 mg + 25 mg + 30 mg película sublingual

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película contiene 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg o 30 mg de apomorfina hidrocloreto (equivalente a 8,8 mg, 13,2 mg, 17,6 mg, 22,0 mg y 26,4 mg de apomorfina, respectivamente).

Excipientes con efecto conocido:

Cada película de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg contiene 0,27 mg, 0,40 mg, 0,54 mg, 0,67 mg y 0,81 mg de metabisulfito, respectivamente, y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película sublingual.

Kynmobi película sublingual es una película rectangular de color azul a verde con un número impreso en blanco que indica la concentración (p. ej., “10” significa 10 mg).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Kynmobi está indicado para el tratamiento intermitente de los episodios “OFF” en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP), que no estén suficientemente controlados mediante la medicación antiparkinsoniana oral.

4.2. Posología y forma de administración

Selección de los pacientes apropiados para Kynmobi

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Kynmobi deberían ser capaces de reconocer el comienzo de sus síntomas “OFF”.

Si se considera que la domperidona (un antiemético) está médicamente justificada, entonces se debe utilizar la dosis mínima eficaz de domperidona y suspender su administración lo más pronto posible. Antes de decidir iniciar el tratamiento con domperidona y apomorfina se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT en cada paciente, para asegurar que los beneficios superan el riesgo (ver sección 4.5.).

El tratamiento con Kynmobi debería iniciarse en el entorno controlado de un centro clínico especializado. El paciente debería ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la EP (p. ej. neurólogo).

Posología

Ajuste de la dosis(Titulación)

La dosis adecuada para cada paciente se determina mediante incrementos de la pauta posológica. Se recomienda la siguiente pauta:

La dosis inicial de Kynmobi es 10 mg. El inicio de la dosis debe producirse cuando el paciente esté teniendo un episodio “OFF”. Si el paciente tolera la dosis de 10 mg y responde adecuadamente (respuesta motora satisfactoria en un plazo de 30 minutos), la dosis de mantenimiento será de 10 mg. Si el paciente tolera la dosis pero la respuesta es insuficiente, seguir ajustando la dosis en incrementos de 5 mg cuando el paciente tenga un episodio “OFF” y evaluar la respuesta hasta alcanzar una dosis eficaz y tolerable con un máximo de 30 mg por dosis hasta cinco veces al día. El intervalo mínimo entre las dosis es de 2 horas y no debe administrarse más de una dosis de Kynmobi por cada episodio “OFF”.

Kynmobi está disponible en un envase de inicio del tratamiento con dos películas sublinguales por cada dosis. El envase de inicio del tratamiento se suele usar al comienzo del tratamiento para encontrar una dosis efectiva y tolerable. Dependiendo de la respuesta del paciente es posible que no se necesiten todas las dosis de este envase.

Si se consigue una respuesta “ON”, considerar la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerancia para conseguir una mejor respuesta “ON” si está clínicamente indicado.

Mantenimiento

Una vez determinada la dosis apropiada se puede tomar Kynmobi, según se necesite, hasta 30 mg cinco veces al día. El intervalo mínimo entre las dosis es de 2 horas. La dosis diaria total máxima es 150 mg.

Una vez determinada la dosis óptima de Kynmobi, esta permanece relativamente constante para cada paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Las personas de edad avanzada representan un porcentaje elevado de entre los pacientes con EP, así como un alto porcentaje de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos de Kynmobi. El control de los pacientes de edad avanzada tratados con Kynmobi no difiere del de los pacientes más jóvenes. En las personas de edad avanzada existe un mayor riesgo de hipotensión postural, por eso es preciso prestar especial atención durante el inicio del tratamiento.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave y terminal (IRT) (CLcr <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No existe experiencia clínica con pacientes con insuficiencia hepática, por tanto, no se recomienda el uso de Kynmobi en estos pacientes (ver sección 5.2.).

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Kynmobi en la población pediátrica para la indicación de la enfermedad de Parkinson y las fluctuaciones motoras.

Forma de administración

Vía sublingual.

La película sublingual se disuelve debajo de la lengua. Se debe administrar entera, no se debe cortar, masticar ni tragar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración concomitante con antagonistas 5HT₃ (p. ej. granisetron, dolasetron, palonosetron y alosetron) (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con ondansetron (ver sección 4.5).
- Demencia.
- Trastorno psicótico.
- Aftas bucales.
- Insuficiencia hepática.
- Depresión respiratoria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento deberá ser administrado con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar o cardiovascular, y en personas con tendencia a las náuseas y los vómitos.

Síncope, hipotensión o hipotensión ortostática

Kynmobi puede causar síncope, hipotensión o hipotensión ortostática. Es preciso indicar a los pacientes que después de tomar Kynmobi deben levantarse despacio si están sentados o tumbados. Se debe tener cuidado en los pacientes con hipotensión postural preexistente. El uso concomitante de antihipertensivos, vasodilatadores (especialmente nitratos) y alcohol puede incrementar los efectos hipotensores de Kynmobi (ver sección 4.5).

Síntomas cardíacos y otros trastornos relacionados

Se debe indicar al paciente que comunique los posibles síntomas cardíacos, entre ellos palpitaciones, síncope o estado presincope. También deben notificar los cambios clínicos que podrían provocar hipocalemia, como gastroenteritis o el inicio de un tratamiento con diuréticos.

Prolongación del QTc y posibilidad de efectos proarrítmicos

Dado que la apomorfina, especialmente en dosis altas, puede tener la capacidad de producir un alargamiento del intervalo QT, se deberá tener cuidado a la hora de tratar a pacientes con riesgo de arritmia del tipo *torsades de pointes*.

Las palpitaciones y el síncope pueden ser signos de un episodio de *torsades de pointes*. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento se deben considerar los riesgos y los beneficios de Kynmobi en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT.

Eventos adversos orofaríngeos

Kynmobi puede causar irritación de la mucosa oral, incluyendo eritema en la cavidad oral (lengua, labios, encías), hinchazón de los tejidos blandos orales (labios, lengua, encías) e hipersensibilidad sistémica infrecuente, como rubor facial, aumento del lagrimeo, hinchazón de la cara o urticaria. Se desconoce si estos eventos están relacionados con la apomorfina o con cualquier otro excipiente. No se recomienda la reexposición a Kynmobi después de la interrupción del tratamiento, porque las reacciones adversas orales pueden reaparecer y ser de mayor gravedad que la reacción inicial.

Trastornos neuropsiquiátricos

Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en muchos pacientes con la enfermedad de Parkinson avanzada. Hay evidencia de que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos pueden exacerbarse con la apomorfina. Se debe tener un cuidado especial cuando se utilice apomorfina en estos pacientes. Kynmobi no deberá considerarse para pacientes con un trastorno psicótico grave, a no ser que los beneficios potenciales sean superiores a los riesgos e incertidumbres.

Episodios de sueño repentino y somnolencia

La apomorfina se asocia con somnolencia y episodios de sueño de inicio repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Los pacientes deben ser informados de ello y aconsejados para tomar precauciones mientras conducen o utilizan máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben abstenerse de conducir o manejar máquinas (ver sección 4.7). Asimismo, se puede considerar una disminución de la dosis.

Trastornos del control de los impulsos

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente sobre el trastorno del control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser conscientes de los síntomas conductuales del trastorno del control de los impulsos en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo apomorfina, como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra o gasto compulsivo, o comer en exceso y de forma compulsiva. Si se desarrollan estos síntomas se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

Síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD)

Es un trastorno adictivo que consiste en el consumo excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con apomorfina. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.

Síndrome de abstinencia a agonistas dopaminérgicos (DAWS, por sus siglas en inglés)

Durante la reducción o después de la interrupción de la administración de agonistas dopaminérgicos se ha notificado síndrome de abstinencia. Los síntomas de abstinencia no responden a la levodopa, e incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad y dolor. El síndrome se ha notificado en pacientes que habían desarrollado o no trastornos del control de los impulsos. Antes de la interrupción hay que informar a los pacientes acerca de los posibles síntomas de abstinencia, y

monitorizarlos estrechamente durante la disminución de la dosis y después de la suspensión. En caso de síntomas de abstinencia graves puede considerarse administrar nuevamente Kynmobi de manera temporal a la dosis efectiva más baja para manejar los síntomas.

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha descrito un complejo de síntomas similar al síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, alteración de la conciencia, creatina quinasa sérica elevada e inestabilidad autonómica) sin otra causa evidente asociado a una reducción rápida de la dosis, a la suspensión del medicamento o a cambios en la terapia anti parkinsoniana.

Anemia hemolítica y trombocitopenia

Se han descrito casos de anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Se deben realizar análisis de sangre en intervalos regulares como en el caso de la levodopa, cuando se administre de forma concomitante con apomorfina.

Otros

El uso de apomorfina está asociado a una mayor incidencia de erección del pene. En algunos pacientes, puede llegar a producirse erecciones dolorosas prolongadas. El priapismo grave puede necesitar atención médica.

Excipientes

Kynmobi contiene metabisulfito de sodio, raramente puede provocar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Está contraindicado el uso concomitante de los antagonistas 5HT₃, incluidos los antieméticos. Se han notificado casos de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró apomorfina subcutánea con un antagonista 5HT₃ (p. ej. ondansetrón, granisetron, dolasetron, palonosetrón y alosetron) (ver sección 4.3).

El uso concomitante de apomorfina con ondansetrón puede llevar a una hipotensión grave y la pérdida de la conciencia y, por lo tanto, está contraindicado (ver sección 4.3). Dichos efectos también ocurren con otros antagonistas 5-HT₃.

Es probable que los pacientes seleccionados para el tratamiento con Kynmobi estén tomando una medicación concomitante para la enfermedad de Parkinson. Se vigilará al paciente en los estadios iniciales del tratamiento por si aparecen efectos secundarios no habituales o signos de potenciación del efecto.

Los medicamentos neurolépticos pueden tener un efecto antagonista si se utilizan con la apomorfina. Ciertos medicamentos para el tratamiento de la psicosis pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y reducir la eficacia de Kynmobi. Se debe tener especial precaución cuando la apomorfina se utilice en estos pacientes. Existe una interacción posible entre la clozapina y la apomorfina; sin embargo, la clozapina también puede usarse para disminuir los síntomas de complicaciones neuropsiquiátricas.

Cuando la apomorfina se utiliza en combinación con la domperidona se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo en cada paciente. Esto se debe llevar a cabo antes de iniciar el tratamiento, y durante su transcurso. Los factores de riesgo importantes incluyen cardiopatías subyacentes graves, como

insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática grave o alteraciones electrolíticas significativas. También se deben evaluar los medicamentos que afectan el equilibrio electrolítico, el metabolismo de la CYP3A4 o el intervalo QT. Es aconsejable la vigilancia para detectar cualquier efecto sobre el intervalo QTc. Se debe hacer un ECG antes del tratamiento con domperidona, durante la fase de inicio del tratamiento o según indicaciones clínicas durante el tratamiento.

Los efectos hipotensores de Kynmobi pueden verse incrementados por el uso concomitante de alcohol, medicamentos antihipertensivos, vasodilatadores (especialmente nitratos) y medicamentos con actividad cardíaca, incluso cuando se administran conjuntamente con domperidona (ver sección 4.4.). Los pacientes deben evitar el alcohol cuando usen Kynmobi. Controlar la tensión arterial para detectar hipotensión e hipotensión ortostática en pacientes que toman Kynmobi con antihipertensivos y/o vasodilatadores.

En los estudios *in vitro* con cultivos primarios de hepatocitos humanos, el sulfato de apomorfina ha demostrado inducir la CYP1A2 en función de la concentración. Aunque los resultados de la inducción basados en los experimentos *in vitro* no son necesariamente predictivos de la respuesta *in vivo*, es necesario tener precaución cuando se administra Kynmobi a la dosis máxima con fármacos que dependen de esta enzima para su aclaramiento.

No se han estudiado los posibles efectos de la apomorfina sobre las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos. Por tanto, se recomienda precaución cuando se combine apomorfina con otros medicamentos, especialmente con los que tienen un rango terapéutico estrecho.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de apomorfina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Kynmobi durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si la apomorfina/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

La apomorfina no afectó a la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kynmobi sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas es moderada. La apomorfina puede provocar mareo, ortostatismo sintomático y somnolencia. Por tanto, es preciso tener cuidado cuando se conduzca o se usen máquinas. Los pacientes tratados con apomorfina y que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no deben conducir ni participar en actividades (p.ej., manejar máquinas) en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos a ellos o a otros en riesgo de daño grave o muerte hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver también las secciones 4.4 y 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en análisis agrupados de dos estudios clínicos de fase II y dos de fase III fueron náuseas (20,5 %) durante la fase de ajuste de la dosis, y náuseas (22,0 %), somnolencia (8,5 %) y mareos (5,9 %) durante la fase de mantenimiento. En los pacientes tratados con Kynmobi también se observaron con frecuencia reacciones adversas orofaríngeas (hinchazón, edema, dolor, irritación, ulceración).

Tabla resumen de las reacciones adversas

En la siguiente Tabla 1, se enumeran, según la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas. Los grupos de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en base a los datos agrupados de estudios de fase II y III

| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|---|-----------------------|--|--|--------------|--|
| Infecciones e infestaciones | | Candidiasis oral | Gingivitis | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Disminución del apetito | | |
| Trastornos psiquiátricos | | Alucinaciones | Ansiedad Estado confusional Trastorno obsesivo-compulsivo Trastorno psicótico Síndrome de desregulación dopaminérgico Agitación | | Trastornos del control de los impulsos: Ludopatía Aumento de la libido Hipersexualidad Compra compulsiva Atracón Agresividad |
| Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia | Mareo Discinesia Cefalea Síncope Sedación transitoria [#] | Babeo Sedación Episodios de sueño repentino | | |
| Trastornos oculares | | Visión borrosa | Aumento del lagrimeo | | |
| Trastornos | | | Paro cardíaco | | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| cardíacos | | | Fibrilación auricular | | |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión ortostática Hipotensión Sofocos Hipertensión Rubefacción | Palidez | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Bostezos | Rinorrea Disnea | Congestión nasal | | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas Síntomas y signos de los tejidos blandos de la boca* Estomatitis y ulceración Afecciones de la lengua | Vómitos Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca Sequedad oral y alteración de la saliva Trastornos de los tejidos blandos de la boca Arcadas Trastorno gingival, signos y síntomas | Queilitis angular Estreñimiento Dispepsia Eructos Disfagia Decoloración de los dientes Caries dental Pólipo lingual | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción Hiperhidrosis Sudor frío | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | Erección espontánea del pene | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fatiga Sensación anómala Sensación de frío Escalofríos | Malestar Astenia Sensación de embriaguez Edema periférico | | |
| Exploraciones complementarias | | | Disminución del ritmo cardíaco Vitamina B6 elevada Electrocardiograma QT prolongado | | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | | Caída | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|-------------------------------------|-------------|--|
| tos terapéuticos | | | | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Anemia hemolítica y trombocitopenia | Eosinofilia | |
| Exploraciones complementarias | | | Prueba de Coombs positiva | | |

Reacciones adversas orofaríngeas (*)

Dado que Kynmobi se administra por vía sublingual, en los ensayos clínicos se ha observado irritación, eritema, edema, ulceración, dolor, para/disestesias de la cavidad oral, cambio del color de los dientes, caries, cambios en la secreción de la glándula salivar. Los signos y los síntomas* en los tejidos blandos de la boca observados con frecuencia en pacientes tratados con Kynmobi incluyeron eritema de la mucosa oral, hipoestesia oral, malestar oral, ampollas en la mucosa oral y, raramente, contusión oral, exfoliación labial, disestesia oral, hiperestesia oral, cambio de color de la mucosa oral y exfoliación de la mucosa oral. La gravedad de estos eventos fue de leve a moderada. En la mayoría de los sujetos, los eventos se toleraron o resolvieron de manera espontánea o poco después de suspender el tratamiento. No se recomienda la reexposición a Kynmobi después de la interrupción del tratamiento, porque las reacciones adversas orales pueden reaparecer y ser de mayor gravedad que la reacción inicial.

Sedación transitoria (#)

Puede producirse una sedación transitoria con cada dosis de clorhidrato de apomorfina al inicio del tratamiento; por lo general, esto se resuelve durante las primeras semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Hay poca experiencia clínica con la sobredosis de apomorfina en la vía de administración sublingual. Los síntomas de sobredosis se pueden tratar de forma empírica como se sugiere a continuación:

- la emesis excesiva se puede tratar con domperidona.
- la depresión respiratoria puede tratarse con naloxona.
- hipotensión: se deben tomar medidas apropiadas, p. ej., elevar la parte de los pies de la cama.
- la bradicardia se puede tratar con atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas dopaminérgicos, código ATC: N04BC07.

Mecanismo de acción

La apomorfina es un estimulante directo de los receptores de la dopamina y, aunque posee propiedades agonistas tanto de los receptores D1 como D2, no comparte las rutas de transporte ni metabólicas de la levodopa.

Aunque en animales de experimentación intactos, la administración de la apomorfina suprime la tasa de liberación de las células nigroestriatales y se ha demostrado que en dosis bajas produce una disminución de la actividad locomotora (de la cual se piensa que representa la inhibición presináptica de la liberación de dopamina endógena), sus acciones sobre la discapacidad motora parkinsoniana están probablemente mediadas por los receptores postsinápticos. Este efecto bifásico se observa también en los seres humanos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Kynmobi (apomorfina sublingual) en el tratamiento intermitente de los episodios “OFF” en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) se han demostrado en dos estudios de fase III: uno doble ciego controlado con placebo (estudio 1), y otro abierto, aleatorizado, cruzado y con un comparador activo (apomorfina subcutánea) utilizando un evaluador doble ciego (estudio 2). El diseño de estos estudios fue parecido, porque incluían una fase de titulación en la que se titulaba a los sujetos a una dosis eficaz y tolerable, que iba de 10 mg a 35 mg de Kynmobi (estudio 1), y de 10 mg a 30 mg (estudio 2). Después de la fase de titulación hubo una fase de mantenimiento de 12 semanas (estudio 1) o 4 semanas (estudio 2). También se consideró la experiencia clínica y de seguridad de apomorfina hidrocloruro subcutánea en la enfermedad de Parkinson para apoyar la indicación de Kynmobi.

En el estudio 1 se aleatorizó a un total de 109 sujetos en la fase de mantenimiento del tratamiento (54 Kynmobi y 55 placebo). La media de edad de los sujetos fue de 62,7 años (entre 43 y 79 años). La media de tiempo desde el diagnóstico de EP fue de 9,0 años (entre 2 y 22 años), y la media de tiempo desde la aparición de las fluctuaciones motoras fue de 4,61 años (entre 0,5 y 22 años). En el momento de inclusión en el estudio, los sujetos experimentaban por lo general una media de 3,9 episodios “OFF” al día. Los sujetos se encontraban en los estadios de gravedad de la enfermedad de 1 a 3 (Hoehn and Yahr modificado) en “ON”, estando la mayoría en estadio 2 (72,5 %). Todos los sujetos de este estudio recibían de manera concomitante levodopa/IDDC al inicio, con una dosis mediana de levodopa de 950 mg al día. El 56 % de los sujetos estaban en tratamiento concomitante con un agonista dopaminérgico, el 42 % inhibidores de la monoaminoxidasa B, el 22 % derivados de la amantadina y el 9,2 % otros agentes dopaminérgicos (incluidos los inhibidores de la COMT).

El criterio de valoración principal en el estudio 1, variación media desde antes de la dosis en la puntuación MDS-UPDRS parte III a los 30 minutos después de la dosis en la semana 12, fue estadísticamente significativo a favor de Kynmobi respecto a placebo (diferencia media de MC: -7,6; 95 % IC: -11,5, -3,7; $P = 0,0002$) (tabla 2). El porcentaje de sujetos que lograron una respuesta “ON” completa evaluada por el paciente en el plazo de 30 minutos en la semana 12 fue estadísticamente superior con Kynmobi frente al placebo en la clínica ($P=0,0426$; criterio de valoración secundario).

Tabla 2: Cambio desde la antes de la dosis en la puntuación MDS-UPDRS parte III a los 30 minutos de la dosis en la semana 12 de la fase de mantenimiento del tratamiento (población ITTm) (estudio 1)

| Visita | Estadística ⁽¹⁾ | Placebo (N=55) | Kynmobi (N=54) |
|------------------|--|-------------------|-------------------|
| Semana 12 | Media de MC (EE) | -3,5 (1,29) | -11,1 (1,46) |
| | IC del 95 % | 6,1, -0,9 | -14,0, -8,2 |
| | Diferencia media de MC (Kynmobi – placebo) (EE) | | -7,6 (1,96) |
| | IC del 95 % | | -11,5, -3,7 |
| | valor <i>P</i> | | 0,0002 |

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; MDS-UPDRS parte III= Exploración motora parte III de la escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento ; ITTm = intención de tratar modificada; MMR = modelo mixto para medidas repetidas; EE = error estándar.

Nota: Visita inicial hace referencia a la última visita de titulación, en la que la dosis asignada en la fase de mantenimiento del tratamiento se administra hasta la VA6.

^a Las estadísticas proceden de un MMR que incluye el cambio observado en los valores de la puntuación MDS-UPDRS parte III predosis después de 30 minutos en la VM4 (semana 12) como los valores de respuesta. El modelo incluye el grupo de tratamiento (Kynmobi o placebo), visita (VM4) y la interacción entre el grupo de tratamiento y la visita como factores fijos, y el cambio desde antes de la dosis en la puntuación MDS-UPDRS parte III después de 30 minutos en la visita inicial como covariable. Se emplea una matriz de covariables no estructurada para modelar la correlación entre las mediciones repetidas, y los grados de libertad del denominador se calculan usando el método de Kenward-Roger.

En el estudio 2, un total de 74 sujetos entraron en la fase de mantenimiento del tratamiento con 37 sujetos aleatorizados a 4 semanas de tratamiento con Kynmobi seguidas por 4 semanas de tratamiento con apomorfina subcutánea, y 37 sujetos fueron aleatorizados a 4 semanas de tratamiento con apomorfina subcutánea seguidas por 4 semanas de tratamiento con Kynmobi. La media de edad de los sujetos fue de 64,3 años (entre 44 y 79 años). La media de tiempo desde el diagnóstico de EP fue de 9,8 años (entre 2 y 23 años), y la media de tiempo desde la aparición de las fluctuaciones motoras fue de 3,72 años (entre 0,5 y 13 años). En el momento de entrada al estudio, los sujetos experimentaban por lo general una media de 4,1 episodios “OFF” al día. La mayoría de los sujetos tuvieron una puntuación en la escala de Hoehn y Yahr modificada de 2 (44,6 %) o 2,5 (20,3 %) en estado “ON”. Todos los sujetos de este estudio recibían de manera concomitante levodopa/IDDC al inicio del estudio, con una dosis mediana de levodopa de 687,5 mg al día. El 85,1 % de los sujetos estaban en tratamiento concomitante con un agonista dopaminérgico, el 48,6 % inhibidores de la monoaminoxidasa B, el 20,3 % derivados de la amantadina y el 24,3 % otros agentes dopaminérgicos (incluidos los inhibidores de la COMT).

En el estudio 2, Kynmobi demostró una eficacia terapéutica comparable a la de la apomorfina subcutánea, con cambios en la media de los mínimos cuadrados numéricamente similares (cambio medio de MC: -13,55; 95 % IC: -16,39, -10,70 para Kynmobi y cambio medio de MC: -13,78; 95 % IC: -16,65, -10,90 para la apomorfina subcutánea) en las puntuaciones MDS-UPDRS parte III desde antes de la predosis hasta 90 minutos después de la dosis en la semana 4 (criterio de valoración principal evaluado después de 4 semanas en cada período de cruzamiento).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración sublingual de 15 mg de apomorfina, el tiempo hasta la máxima concentración ($t_{máx}$) osciló de 0,5 a 1 hora. En pacientes con enfermedad de Parkinson, la apomorfina muestra un aumento inferior al valor proporcional de la dosis en las exposiciones en un rango de dosis de 10 mg a 35 mg después de una única administración sublingual de Kynmobi.

Distribución

Después de la administración sublingual de 15 mg de apomorfina, la media geométrica (% CV) del volumen aparente de distribución fue 3.630 L (66 %).

Biotransformación

El principal lugar del metabolismo de la apomorfina es el hígado, y las vías principales metabólicas de la apomorfina sublingual son la sulfatación por múltiples enzimas sulfotransferasas (SULT), la glucuronidación por múltiples enzimas glucosiltransferasas (UGT), la N-desmetilación catalizada por múltiples enzimas, incluidas CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4/5; seguida de la conjugación. El metabolismo de la apomorfina sublingual da lugar a tres metabolitos inactivos principales: sulfato de apomorfina, glucurónido de apomorfina y glucurónido de norapomorfina.

Eliminación

Después de la administración sublingual de 15 mg de apomorfina, la media geométrica (% CV) del aclaramiento aparente fue de 1.440 l/h (68 %), y la media geométrica de la semivida de eliminación terminal es de unas 1,7 horas (rango entre 0,8 horas y 3 horas).

Farmacocinética en grupos de pacientes especiales:

El aclaramiento aparente de la apomorfina no parece ser dependiente de la edad, género, raza, peso, duración de la enfermedad de Parkinson, dosis de levodopa ni duración del tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios con Kynmobi en pacientes con insuficiencia hepática.

En un estudio con apomorfina subcutánea donde se comparaba a pacientes con insuficiencia hepática moderada (según lo determinado por el método de clasificación de Child-Pugh) con voluntarios sanos emparejados, los valores $ABC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ se incrementaron en aproximadamente un 10 % y 25 %, respectivamente, después de una sola administración. No se espera que estos cambios sean clínicamente significativos para pacientes con insuficiencia hepática renal leve o moderada.

Insuficiencia renal

En los estudios clínicos de Kynmobi solo han participado pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (según lo determinado por el aclaramiento estimado de la creatina). El análisis de farmacocinética poblacional sugirió que no existían diferencias en la exposición a la apomorfina después de la administración de Kynmobi con insuficiencia renal leve y moderada en comparación con pacientes con función renal normal (CL_{cr} de ≥ 90 ml/min).

En un estudio con apomorfina subcutánea donde se comparaba a pacientes con insuficiencia renal moderada (según lo determinado por el aclaramiento estimado de la creatina) con voluntarios sanos emparejados, los valores $ABC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ se incrementaron en aproximadamente un 16% y 50 %, respectivamente, después de una sola administración. El estado renal del individuo no afectó a la media de tiempo hasta las concentraciones máximas ni a la vida media terminal de la apomorfina. Dado que los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{0-\infty}$ de la apomorfina después de la administración sublingual son inferiores en comparación con la vía de administración subcutánea y el ajuste de la dosis de Kynmobi es individual, no se espera que estos cambios sean clínicamente significativos en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local oral y potencial carcinogénico. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* mostraron casos de mutagenicidad y efectos clastogénicos, probablemente debidos a los productos formados por la oxidación de la apomorfina. Sin embargo, la apomorfina no resultó genotóxica en los estudios realizados *in vivo*.

No se ha evaluado la toxicidad para la reproducción por vía oral. La apomorfina subcutánea no influyó sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embrionario temprano, y no resultó ser teratogénica en ratas, pero aumentó la incidencia de malformaciones del corazón y/o de los grandes vasos en conejas embarazadas a dosis clínicamente relevantes, las cuales se asociaron a toxicidad materna. La administración de apomorfina subcutánea durante la gestación y la lactancia en ratas provocó mortalidad de las crías, asociada a toxicidad materna sin efectos sobre el desarrollo o el rendimiento reproductor en las crías supervivientes.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERM)

La evaluación del riesgo medioambiental ha demostrado que la apomorfina hidrocloreuro puede suponer un riesgo para el medio acuático.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de disodio (E385)

Azul FD&C n.º 1 (E133)

Glicerol (E422)

Monoestearato de glicerilo (E471)

Hidroxietilcelulosa 250 G y 250 L (E1525)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Maltodextrina

Levomentol

Hidrocloreuro de piridoxina (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (E524) (para el ajuste del pH)

Metabisulfito de sodio (E223)

Sucralosa (E955)

Tinta blanca (Shellac [E904], alcohol deshidratado [E1510], alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol [E1520], solución concentrada de amonio [E527], agua purificada, hidróxido de potasio [E525], dióxido de titanio [E171])

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el sobre para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobre sellado de aluminio (PET revestido [politereftalato de etileno], LDPE, aluminio, Componente de Alto Rendimiento, película coextruida pelable) que contiene una película sublingual.

El envase de inicio del tratamiento contiene 10 películas sublinguales con 2 películas sublinguales de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg cada una.

Los demás envases contienen 15 y 30 películas sublinguales de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg cada una.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kynmobi 10 mg + 15 mg + 20 mg + 25 mg + 30 mg película sublingual.-88975
Kynmobi 10 mg película sublingual.-88976
Kynmobi 15 mg película sublingual.-88977
Kynmobi 20 mg película sublingual.-88978
Kynmobi 25 mg película sublingual.-88979
Kynmobi 30 mg película sublingual.-88980

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)}