

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kynmobi 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg Sublingualfilm
Packung zur Einleitung der Behandlung

Kynmobi 10 mg Sublingualfilm
Kynmobi 15 mg Sublingualfilm
Kynmobi 20 mg Sublingualfilm
Kynmobi 25 mg Sublingualfilm
Kynmobi 30 mg Sublingualfilm

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Kynmobi 10 mg Sublingualfilm**

Jeder Sublingualfilm enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid (entsprechend 8,8 mg Apomorphin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Sublingualfilm enthält 0,27 mg Metabisulfit.

Kynmobi 15 mg Sublingualfilm

Jeder Sublingualfilm enthält 15 mg Apomorphinhydrochlorid (entsprechend 13,2 mg Apomorphin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Sublingualfilm enthält 0,40 mg Metabisulfit.

Kynmobi 20 mg Sublingualfilm

Jeder Sublingualfilm enthält 20 mg Apomorphinhydrochlorid (entsprechend 17,6 mg Apomorphin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Sublingualfilm enthält 0,54 mg Metabisulfit.

Kynmobi 25 mg Sublingualfilm

Jeder Sublingualfilm enthält 25 mg Apomorphinhydrochlorid (entsprechend 22,0 mg Apomorphin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Sublingualfilm enthält 0,67 mg Metabisulfit.

Kynmobi 30 mg Sublingualfilm

Jeder Sublingualfilm enthält 30 mg Apomorphinhydrochlorid (entsprechend 26,4 mg Apomorphin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Sublingualfilm enthält 0,81 mg Metabisulfit.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualfilm

Kynmobi Sublingualfilm ist ein blauer bis grüner, rechteckiger Film mit einer weißen aufgedruckten Zahl, die die Stärke angibt („10“ bedeutet beispielsweise 10 mg).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Kynmobi wird angewendet zur intermittierenden Behandlung von „OFF“-Episoden bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit, die durch oral angewendete Antiparkinsonmittel nicht ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungAuswahl der für Kynmobi geeigneten Patienten

Für die Behandlung mit Kynmobi in Frage kommende Patienten müssen in der Lage sein, das Einsetzen ihrer „OFF“-Symptomatik zu erkennen.

Wenn Domperidon (ein Antiemetikum) als medizinisch gerechtfertigt angesehen wird, sollte Domperidon in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet und so bald wie möglich abgesetzt werden. Bevor eine Entscheidung zur Einleitung einer Behandlung mit Domperidon und Apomorphin getroffen wird, müssen bei dem einzelnen Patienten die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sorgfältig bewertet werden, um sicherzustellen, dass der Nutzen das Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.5)

Kynmobi sollte im kontrollierten Umfeld einer Spezialklinik eingeführt werden. Der Patient ist dabei von einem in der Behandlung der Parkinson-Krankheit erfahrenen Arzt (z. B. einem Neurologen) zu überwachen.

DosierungTitration

Die geeignete Dosis wird für jeden Patienten durch ein schrittweises Dosierungsschema ermittelt. Folgendes Schema wird empfohlen:

Die Anfangsdosis von Kynmobi beträgt 10 mg Apomorphinhydrochlorid. Mit der Dosierung sollte begonnen werden, wenn der Patient eine „OFF“-Episode hat. Wenn der Patient die 10-mg-Dosis verträgt und angemessen darauf anspricht (zufriedenstellende motorische Reaktion innerhalb von 30 Minuten), sollte die Erhaltungsdosis 10 mg betragen. Wenn die Dosis vertragen wird, aber die Reaktion unzureichend ausfällt, wird die Titration in 5-mg-Schritten fortgesetzt, wenn der Patient eine „OFF“-Episode hat, und die Reaktion wird bewertet, bis eine wirksame und verträgliche Dosis bis zu einem Maximum von 30 mg pro Dosis bis zu fünfmal täglich erreicht ist. Der Mindestabstand zwischen den Dosen beträgt 2 Stunden, mit nicht mehr als einer Dosis Kynmobi für eine „OFF“-Episode.

Kynmobi ist als Packung zur Einleitung der Behandlung erhältlich, die zwei Sublingualfilme in jeder Stärke enthält. Die Packung zur Einleitung der Behandlung wird in der Regel zu Beginn der Behandlung verwendet, um eine wirksame und verträgliche Dosis zu ermitteln. Je nach Ansprechen des Patienten werden möglicherweise nicht alle Dosen in dieser Packung benötigt.

Wenn ein „ON“-Ansprechen erreicht wird, kann eine weitere Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden, um ein besseres „ON“-Ansprechen zu erzielen, sofern dies klinisch gerechtfertigt ist.

Erhaltungsdosis

Sobald die geeignete Dosis gefunden wurde, kann Kynmobi je nach Bedarf in einer Dosierung von bis zu 30 mg Apomorphinhydrochlorid bis zu fünfmal täglich angewendet werden. Der Mindestabstand zwischen den Dosen beträgt 2 Stunden. Die Tageshöchstdosis beträgt 150 mg.

Nach einmal erfolgter Einstellung bleibt die optimale Dosis von Kynmobi für jeden Patienten relativ konstant.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Ältere Menschen sind in der Gruppe der Patienten mit Parkinson-Krankheit häufig vertreten und stellen einen hohen Anteil der in klinischen Studien mit Kynmobi untersuchten Patienten dar. Die Behandlung älterer Patienten mit Kynmobi unterschied sich nicht von der jüngerer Patienten. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für eine orthostatische Hypotonie, daher ist bei der Einleitung der Behandlung bei älteren Patienten Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor. Die Anwendung von Kynmobi wird bei Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr < 30 ml/min) nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, daher wird die Anwendung von Kynmobi bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2.).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Parkinson-Krankheit und motorische Fluktuationen keinen relevanten Nutzen von Kynmobi bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zur sublingualen Anwendung.

Der Sublingualfilm soll sich unter der Zunge auflösen. Er muss im Ganzen angewendet werden und darf nicht zerschnitten, gekaut oder geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung mit 5HT₃-Antagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron, Palonosetron und Alosetron) (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Anwendung mit Ondansetron (siehe Abschnitt 4.5)
- Demenz
- Psychotische Erkrankung
- Aphten oder Wunden im Mund
- Eingeschränkte Leberfunktion
- Atemdepression

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit pulmonalen oder kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei Patienten, die zu Übelkeit und Erbrechen neigen, sollte Kynmobi mit Vorsicht angewendet werden.

Synkope, Hypotonie oder orthostatische Hypotonie

Kynmobi kann Synkope, Hypotonie oder orthostatische Hypotonie verursachen. Die

Patienten sollten angewiesen werden, nach der Anwendung von Kynmobi langsam aus dem Sitzen oder Liegen aufzustehen. Bei Patienten mit bestehender orthostatischer Hypotonie ist Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung von Kynmobi kann durch die gleichzeitige Anwendung von antihypertensiven Arzneimitteln, gefäßerweiternden Arzneimitteln (insbesondere Nitraten) und Alkohol verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiale Symptome und andere damit verbundene Erkrankungen

Patienten sollten angewiesen werden, mögliche kardiale Symptome wie Palpitationen, Synkopen oder Präsynkopen zu melden. Außerdem sollten sie klinische Veränderungen melden, die eine Hypokaliämie zur Folge haben könnten, wie beispielsweise eine Gastroenteritis oder die Einleitung einer Diuretikatherapie.

QTc-Intervall-Verlängerung und Risiko proarrhythmischer Wirkungen

Da Apomorphin, insbesondere in hoher Dosis, das QT-Intervall verlängern kann, ist bei der Behandlung von Patienten mit einem Risiko für *Torsades de Pointes*-Arrhythmien Vorsicht geboten.

Palpitationen und Synkope können ein Hinweis für das Auftreten einer *Torsades-de-Pointes*-Episode sein. Vor Beginn der Behandlung mit Kynmobi bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QTc-Intervall-Verlängerung sollten die Risiken und der Nutzen der Behandlung mit Kynmobi abgewogen werden.

Oropharyngeale Nebenwirkungen

Kynmobi kann eine Reizung der Mundschleimhaut verursachen, einschließlich Erytheme der Mundhöhle (Zunge, Lippen, Zahnfleisch), Schwellung des oralen Weichteilgewebes (Lippen, Zunge, Zahnfleisch) und selten systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Gesichtsrötung, verstärkter Tränenfluss, Schwellungen im Gesicht oder Urtikaria. Es ist nicht bekannt, ob diese Ereignisse mit Apomorphin oder einem der sonstigen Bestandteile in Zusammenhang stehen. Eine erneute Anwendung von Kynmobi nach dem Absetzen wird nicht empfohlen, da orale Nebenwirkungen wieder auftreten und schwerer ausfallen können als die erste Reaktion.

Neuropsychiatrische Erkrankungen

Bei vielen Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit bestehen gleichzeitig neuropsychiatrische Probleme. Es gibt Hinweise darauf, dass neuropsychiatrische Störungen bei manchen Patienten durch Apomorphin verstärkt werden können. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin bei diesen Patienten angewendet wird. Kynmobi sollte nicht für Patienten mit einer schweren psychotischen Störung in Betracht gezogen werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt die Risiken und Ungewissheiten.

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Apomorphin wurde mit Somnolenz und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Parkinson-Krankheit. Die Patienten müssen darüber informiert und angewiesen werden, während der Behandlung mit Apo-

morphin beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen es bereits zu Somnolenz und/oder zu einer Episode von plötzlichem Einschlafen gekommen ist, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7). Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion erwogen werden.

Impulskontrollstörungen

Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuungspersonen müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Apomorphin behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten durch Impulskontrollstörungen auftreten können, darunter Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen. Wenn diese Symptome auftreten, sollten eine Dosisreduzierung oder ein ausschleichendes Absetzen der Therapie erwogen werden.

Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS)

Dabei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Apomorphin behandelten Patienten zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten und Betreuungspersonen vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden.

Dopaminagonisten-Entzugssyndrom (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Es wurde über ein Arzneimittelentzugssyndrom bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten berichtet. Die Entzugssymptome sprechen nicht auf Levodopa an und umfassen Apathie, Angst, Depression, Ermüdung, Schwitzen, Panikattacken, Insomnie, Reizbarkeit und Schmerzen. Das Syndrom wurde bei Patienten berichtet, die Impulskontrollstörungen entwickelten oder bei denen dies nicht der Fall war. Vor dem Absetzen sollten die Patienten über mögliche Entzugssymptome aufgeklärt werden und während des Ausschleichens sowie nach dem Absetzen sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen. Bei schweren Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Anwendung von Kynmobi in der niedrigsten zur Behandlung dieser Symptome wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Ein Symptomenkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt (gekennzeichnet durch erhöhte Temperatur, Muskelstarre, Bewusstseinsveränderungen, erhöhte Serum-Kreatinkinase und autonome Instabilität), ohne andere offensichtliche Ätiologie, wurde im Zusammenhang mit schneller Dosisreduktion, Absetzen oder Veränderungen in der Antiparkinsontherapie berichtet.

Hämolytische Anämie und Thrombozytopenie

Bei mit Apomorphin behandelten Patienten wurde über hämolytische Anämie und Thrombozytopenie berichtet. Wie bei Levodopa sollten bei gleichzeitiger Anwendung

von Apomorphin regelmäßige hämatologische Untersuchungen erfolgen.

Sonstiges

Bei der Anwendung von Apomorphin kommt es häufiger zu Erektionen des Penis. Diese können sich bei einigen Patienten zu anhaltenden schmerzhaften Erektionen entwickeln. Schwerer Priapismus kann eine medizinische Behandlung erfordern.

Sonstige Bestandteile

Kynmobi enthält Natriummetabisulfit (E 223). Natriummetabisulfit (E 223) kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium je Film, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von 5HT₃-Antagonisten, einschließlich Antiemetika, ist kontraindiziert. Es gibt Berichte über starke Hypotonie und Bewusstseinsverlust, wenn subkutanes Apomorphin zusammen mit einem 5HT₃-Antagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron, Palonosetron und Alosetron) (siehe Abschnitt 4.3) angewendet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Apomorphin mit Ondansetron kann zu schwerer Hypotonie und Bewusstseinsverlust führen und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Solche Wirkungen können auch bei anderen 5-HT₃-Antagonisten auftreten.

Bei Patienten, die für eine Behandlung mit Kynmobi ausgewählt werden, ist es fast sicher, dass sie gleichzeitig Arzneimittel zur Behandlung ihrer Parkinson-Krankheit einnehmen. In der Anfangsphase der Behandlung sollte der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Wirkungsverstärkung überwacht werden.

Neuroleptika können antagonistisch wirken, wenn sie zusammen mit Apomorphin angewendet werden. Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen können die Symptome der Parkinson-Krankheit verschlimmern und die Wirksamkeit von Kynmobi verringern. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Apomorphin bei diesen Patienten angewendet wird. Eine mögliche Wechselwirkung besteht zwischen Clozapin und Apomorphin, wobei Clozapin auch angewendet werden kann, um die Symptome neuropsychiatrischer Komplikationen zu mindern.

Bei Anwendung von Apomorphin in Kombination mit Domperidon müssen die Risikofaktoren beim einzelnen Patienten sorgfältig beurteilt werden. Dies sollte vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung erfolgen. Zu den wichtigen Risikofaktoren gehören schwerwiegende zugrundeliegende Herzerkrankungen wie kongestive Herzinsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen oder erhebliche Elektrolytstörungen. Außerdem sollte eine Beurteilung solcher Arzneimittel erfolgen, die einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt, den CYP3A4-Metabolismus oder das QT-Intervall haben können. Eine Überwachung auf Auswirkungen auf das QTc-Intervall ist ratsam. Ein EKG sollte

vor der Behandlung mit Domperidon und in der Anfangsphase der Behandlung sowie danach wie klinisch angezeigt durchgeführt werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Kynmobi kann durch die gleichzeitige Anwendung von Alkohol, antihypertensiven Arzneimitteln, gefäßerweiternden Arzneimitteln (insbesondere Nitraten) und herzwirksamen Arzneimitteln verstärkt werden, auch wenn sie zusammen mit Domperidon angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten während der Anwendung von Kynmobi auf Alkohol verzichten. Bei Patienten, die Kynmobi zusammen mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln und/oder gefäßerweiternden Arzneimitteln anwenden, ist der Blutdruck auf Hypotonie und orthostatische Hypotonie zu überwachen.

In *In-vitro*-Studien mit primären menschlichen Hepatozytenkulturen wurde gezeigt, dass Apomorphinsulfat CYP1A2 in konzentrationsabhängiger Weise induziert. Zwar sind die auf *In-vitro*-Studien basierenden Induktionsergebnisse nicht notwendigerweise prädiktiv für die Reaktion *in vivo*, doch ist Vorsicht geboten, wenn Kynmobi in der Tageshöchstdosis zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, deren Clearance von diesem Enzym abhängt.

Mögliche Wirkungen von Apomorphin auf die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel wurden nicht untersucht. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten, wenn Apomorphin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, insbesondere mit solchen, die eine geringe therapeutische Breite haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Apomorphin bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Kynmobi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Apomorphin / Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Kynmobi verzichtet werden soll / die Behandlung mit Kynmobi zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Apomorphin hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kynmobi hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Apomorphin kann Schwindel, symptomatische Orthostase und Somnolenz verursachen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht

geboten. Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit Apomorphin zu Somnolenz und/oder plötzlichen Schlafepisoden kommt, müssen angewiesen werden, vom Führen eines Fahrzeugs oder von Tätigkeiten (z. B. dem Bedienen von Maschinen), bei denen ein eingeschränktes Reaktionsvermögen sie selbst oder andere dem Risiko für schwerwiegende Verletzungen oder Tod aussetzen könnte, so lange abzuweichen, bis es zu keinen derartigen wiederkehrenden Episoden und keiner Somnolenz mehr kommt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in gepoolten Analysen von zwei klinischen Studien der Phase II und III berichtet wurden, waren Übelkeit (20,5 %) während der Titrationsphase und Übelkeit (22,0 %), Somnolenz (8,5 %) und Schwindel (5,9 %) während der Erhaltungsphase. Oropharyngeale Nebenwirkungen (Schwellungen, Ödeme, Schmerzen, Reizungen, Ulzerationen) wurden bei den mit Kynmobi behandelten Patienten ebenfalls häufig beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Nebenwirkungen auf der Grundlage gepoolter Daten aus Phase-II- und -III-Studien

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Candidiasis	Gingivitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzination	Angst Verwirrtheit Zwangsstörung Psychotische Erkrankung Dopamin-Dysregulations-Syndrom Agitiertheit		Impulskontrollstörungen: Spielsucht Libido gesteigert Hypersexualität Kaufzwang Essattacken Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Schwindel Dyskinesie Kopfschmerz Synkope Vorübergehender Sedierung [#]	Sialorrhoe Sedierung Plötzliches Einschlafen		
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Tränenfluss gesteigert		
Herzkrankungen			Herzstillstand Vorhofflimmern		

Fortsetzung der Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie Hypotonie Hitzewallung Hypertonie Flush	Blässe		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gähnen	Rhinorrhoe Dyspnoe	Verstopfte Nase		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Klinische Anzeichen und Symptome des Weichteilgewebes des Mundes* Stomatitis und Ulzeration Zungenerkrankungen	Erbrechen Schwellung und Ödeme des Weichteilgewebes des Mundes Mundtrockenheit und veränderte Speichelbildung Erkrankungen des oralen Weichteilgewebes Würgereiz Anzeichen und Symptome von Zahnfleischerkrankungen	Mundwinkelentzündung Obstipation Dyspepsie Aufstoßen Dysphagie Zahnverfärbung Zahnkaries Zungenpolypen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag Hyperhidrose Kalter Schweiß			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Spontane Peniserektion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung Anomales Gefühl Kältegefühl Schüttelfrost	Krankheitsgefühl Astenie Gefühl der Betrunkenheit Periphere Ödeme		
Untersuchungen			Herzfrequenz erniedrigt Vitamin B6 erhöht QT-Intervall im Elektrokardiogramm verlängert		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Hämolytische Anämie und Thrombozytopenie	Eosinophilie	
Untersuchungen			Positiver Coombs-Test		

Oropharyngeale Nebenwirkungen (*)

Da Kynmobi sublingual angewendet wird, wurden in klinischen Studien Reizungen, Erytheme, Ödeme, Ulzerationen, Schmerzen, Para-/Dysästhesien der Mundhöhle, Veränderungen der Zahnfarbe, Karies und Veränderungen der Speicheldrüsensekretion beobachtet. Zu den bei Patienten, die mit Kynmobi behandelt wurden, häufig beobachteten Anzeichen und Symptomen des Weichteilgewebes des Mundes* gehörten Erytheme der Mundschleimhaut, orale Hypoästhesie, orale Beschwerden, Blasenbildung der Mundschleimhaut und seltener orale Prellung, Exfoliation an der Lippe, orale Dysästhesie, orale Hyperästhesie, Verfärbung

der Mundschleimhaut und Exfoliation an der Mundschleimhaut.

Diese Ereignisse waren von leichtem bis mäßigen Schweregrad. Von den meisten Probanden wurden die Ereignisse toleriert oder sie klangen entweder spontan oder kurz nach Absetzen der Behandlung ab. Eine erneute Einnahme von Kynmobi nach dem Absetzen wird nicht empfohlen, da orale Nebenwirkungen wieder auftreten und schwerer ausfallen können als die erste Reaktion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige klinische Erfahrungen zur Überdosierung von Apomorphin bei sublingualer Anwendung vor. Die Symptome einer Überdosierung können empirisch wie

nachstehend vorgeschlagen behandelt werden:

- übermäßiges Erbrechen kann mit Domperidon behandelt werden
- Atemdepression kann mit Naloxon behandelt werden
- Hypotonie: Es sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, wie beispielsweise Erhöhung des Fußteils des Bettes
- Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminrezeptoragonisten
ATC-Code: N04BC07

Wirkmechanismus

Apomorphin ist ein direktes Stimulans der Dopaminrezeptoren und besitzt zwar sowohl D1- als auch D2-Rezeptor-Agonisteneigenschaften, teilt aber weder Transport- noch Metabolisierungswege mit Levodopa. Obwohl die Verabreichung von Apomorphin bei gesunden Versuchstieren die Aktivitätsrate nigrostriärer Zellen unterdrückt und in niedriger Dosierung eine Abnahme der lokomotorischen Aktivität bewirkt (was auf eine präsynaptische Hemmung der endogenen Dopaminfreisetzung zurückgeführt wird), werden seine Wirkungen auf die motorischen Beeinträchtigungen von Parkinson-Patienten wahrscheinlich an postsynaptische Rezeptoren vermittelt. Diese biphasische Wirkung ist auch beim Menschen zu beobachten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kynmobi (sublingual angewendetes Apomorphin) bei der intermittierenden Behandlung von „OFF“-Episoden bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit wurde in zwei Phase-III-Studien nachgewiesen, einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie (Studie 1) und einer offenen, randomisierten, Crossover-Studie mit aktiver Vergleichssubstanz (subkutan angewendetes Apomorphin), bei der ein einfach verblindeter Beurteiler eingesetzt wurde (Studie 2). Diese Studien wiesen insofern ein ähnliches Design auf, als dass sie jeweils eine Titrationsphase umfassten, in der die Probanden auf eine wirksame und verträgliche Dosis zwischen 10 mg und 35 mg Apomorphin (Studie 1) bzw. zwischen 10 mg und 30 mg (Studie 2) eingestellt wurden. An die Titrationsphase schloss sich eine Erhaltungsphase von 12 Wochen (Studie 1) oder 4 Wochen (Studie 2) an. Die klinischen und sicherheitsrelevanten Erfahrungen mit subkutan angewendetem Apomorphinhydrochlorid bei der Parkinson-Krankheit wurden ebenfalls als supportiv für die Indikation von Kynmobi angesehen.

In Studie 1 wurden insgesamt 109 Probanden randomisiert der Erhaltungsphase zugewiesen (54 unter Kynmobi und 55 unter Placebo). Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 62,7 Jahre (Spanne: 43 bis 79 Jahre). Die Zeit seit der Diagnose der Parkinson-Krankheit betrug im Mittel 9,0 Jahre (Spanne: 2 bis 22 Jahre), und die mittlere Zeit seit Beginn der motorischen Fluktuationen betrug 4,61 Jahre (Spanne:

0,5 bis 22 Jahre). Bei Eintritt in die Studie hatten die Probanden im Durchschnitt 3,9 „OFF“-Episoden pro Tag. Die Probanden befanden sich im Stadium 1 bis 3 (modifizierte Hoehn und Yahr-Skala) in der ON-Phase, wobei die Mehrheit (72,5 %) im Stadium 2 war. Alle Probanden dieser Studie erhielten bei Baseline eine Kombinationstherapie mit Levodopa/DDCI mit einer medianen Levodopa-Dosis von 950 mg täglich. 56 % der Probanden nahmen gleichzeitig einen Dopamin-Agonisten ein, 42 % Monoaminoxidase-B-Hemmer, 22 % Amantadin-Derivate und 9,2 % andere dopaminerge Wirkstoffe (einschließlich COMT-Hemmer).

Der primäre Endpunkt in Studie 1, die mittlere Änderung des MDS-UPDRS-Teil-III-Scores 30 Minuten nach der Anwendung gegenüber dem Prädosierungswert in Woche 12, war statistisch signifikant zugunsten von Kynmobi im Vergleich zu Placebo (Unterschied im Mittelwert der kleinsten Quadrate: -7,6; 95 %-KI: 11,5, 3,7; $p = 0,0002$) (Tabelle 2). Der Anteil der Probanden, die in Woche 12 innerhalb von 30 Minuten ein von den Probanden bewertetes vollständiges ON-Ansprechen erreichten, war unter Kynmobi gegenüber Placebo in der Klinik ($p = 0,0426$; wichtiger sekundärer Endpunkt) statistisch überlegen.

Siehe Tabelle 2

In Studie 2 nahmen insgesamt 74 Probanden an der Erhaltungsphase teil, wobei 37 Probanden randomisiert einer vierwöchigen Behandlung mit Kynmobi gefolgt von einer vierwöchigen Behandlung mit subkutan angewendetem Apomorphin und 37 Probanden einer vierwöchigen Behandlung mit subkutan angewendetem Apomorphin gefolgt von einer vierwöchigen Behandlung mit Kynmobi zugeteilt waren. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 64,3 Jahre (Spanne: 44 bis 79 Jahre). Die Zeit seit der Diagnose der Parkinson-Krankheit betrug im

Mittel 9,8 Jahre (Spanne: 2 bis 23 Jahre), und die mittlere Zeit seit Beginn der motorischen Fluktuationen betrug 3,72 Jahre (Spanne: 0,5 bis 13 Jahre). Bei Eintritt in die Studie hatten die Probanden im Durchschnitt 4,1 „OFF“-Episoden pro Tag. Die meisten Probanden befanden sich im Stadium 2 oder 2,5 (modifizierte Hoehn und Yahr-Skala) in der ON-Phase (44,6 % bzw. 20,3 %).

Alle Probanden dieser Studie erhielten bei Baseline eine Kombinationstherapie mit Levodopa/DDCI mit einer medianen Levodopa-Dosis von 687,5 mg pro Tag. 85,1 % der Probanden nahmen gleichzeitig einen Dopamin-Agonisten ein, 48,6 % Monoaminoxidase-B-Hemmer, 20,3 % Amantadin-Derivate und 24,3 % andere dopaminerge Wirkstoffe (einschließlich COMT-Hemmer). In Studie 2 zeigte Kynmobi eine vergleichbare therapeutische Wirksamkeit wie subkutanes Apomorphin, mit einer numerisch ähnlichen Änderung im Mittelwert der kleinsten Quadrate (Unterschied im Mittelwert der kleinsten Quadrate: -13,55; 95 %-KI: -16,39, -10,70 für Kynmobi und Unterschied im Mittelwert der kleinsten Quadrate: -13,78; 95 %-KI: -16,65, -10,90 für subkutanes Apomorphin) bei den MDS-UPDRS-Teil-III-Scores zwischen dem Prädosierungswert und 90 Minuten nach der Dosis in Woche 4 (primärer Endpunkt, der nach 4 Wochen in jeder Crossover-Periode bewertet wurde).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach sublingualer Anwendung von 15 mg Apomorphin betrug die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) zwischen 0,5 und 1 Stunde. Apomorphin zeigt über einen Dosisbereich von 10 mg bis 35 mg nach sublingualer Anwendung einer Einzeldosis von Kynmobi bei Patienten mit Parkinson-Krankheit einen weniger als dosisproportionalen Anstieg der Exposition.

Tabelle 2: Änderung des MDS-UPDRS-Teil-III-Scores 30 Minuten nach der Anwendung gegenüber dem Prädosierungswert in Woche 12 der Erhaltungsphase (mITT-Population) (Studie 1)

Visite	Statistik ^(a)	Placebo (N = 55)	Kynmobi (N = 54)
Woche 12	LS-Mittelwert (SE)	-3,5 (1,29)	-11,1 (1,46)
	95 %-KI	6,1, -0,9	-14,0, -8,2
	LS-Mittelwertdifferenz (Kynmobi - Placebo) (SE)		-7,6 (1,96)
	95 %-KI		-11,5, -3,7
	p-Wert		0,0002

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LS = least squares (kleinste Quadrate); MDS UPDRS Teil III = Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III Motorische Untersuchung; mITT = modifizierte Intent-to-Treat; MMRM = mixed model for repeated measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen); SE = standard error (Standardfehler).

Hinweis: Die Baseline-Visite bezieht sich auf die letzte Titrationsvisite, bei der die in der Erhaltungsphase zugewiesene Dosis bis TV6 angewendet wird.

^a Die statistischen Werten stammen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen, das die beobachtete Änderung des MDS-UPDRS-Teil-III-Scores nach 30 Minuten bei MV4 (Woche 12) gegenüber dem Prädosierungswert als Ansprechwerte einschließt. Das Modell schließt die Behandlungsgruppe (Kynmobi oder Placebo), die Visite (MV4) und die Interaktion zwischen der Behandlungsgruppe und Visite als fixierte Faktoren sowie die Änderung des MDS UPDRS-Teil III-Scores nach 30 Minuten gegenüber dem Prädosierungswert bei der Baseline-Visite als Kovariate ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen zu modellieren, und die Freiheitsgrade im Nenner werden nach der Kenward-Roger-Methode errechnet.

Verteilung

Nach sublingualer Anwendung von 15 mg Apomorphin betrug das geometrische Mittel (VK%) des scheinbaren Verteilungsvolumens 3 630 l (66 %).

Biotransformation

Die Metabolisierung von Apomorphin erfolgt hauptsächlich in der Leber und die wichtigsten Stoffwechselwege für sublingual angewendetes Apomorphin sind die Sulfatierung durch mehrere Sulfotransferase-Enzyme (SULT), die Glucuronidierung durch mehrere Glykosyltransferase-Enzyme (UGT) und die N-Demethylierung, die durch verschiedene Enzyme, darunter CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4/5, katalysiert wird, gefolgt von der Konjugation. Bei der Metabolisierung von sublingual angewendetem Apomorphin entstehen drei wichtige inaktive Metaboliten: Apomorphinsulfat, Apomorphinglucuronid und Norapomorphinglucuronid.

Elimination

Nach sublingualer Anwendung von 15 mg Apomorphin betrug der geometrische Mittelwert (VK%) der scheinbaren Clearance 1 440 l/Minute (68 %) und der geometrische Mittelwert der terminalen Eliminationshalbwertszeit etwa 1,7 Stunden (Spanne: etwa 0,8 Stunden bis 3 Stunden).

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen:

Die scheinbare Clearance von Apomorphin scheint nicht von Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht, Dauer der Parkinson-Krankheit, Levodopa-Dosis oder der Therapiedauer beeinflusst zu werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien mit Kynmobi bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

In einer Studie mit subkutan angewendetem Apomorphin, in der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (gemäß Child-Pugh-Klassifikation) mit gematchten gesunden Probanden verglichen wurden, fielen die $AUC_{0-\infty}$ - und C_{max} -Werte nach einmaliger Anwendung um etwa 10 % bzw. 25 % höher aus. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Veränderungen bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung klinisch relevant sind.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In die klinischen Studien zu Kynmobi wurden nur Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (gemäß der geschätzten Kreatininclearance) eingeschlossen. Die populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass keine Unterschiede in der Apomorphin-Exposition nach Anwendung von Kynmobi bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr von ≥ 90 ml/min) bestanden.

In einer Studie mit subkutan angewendetem Apomorphin, in der Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (gemäß der geschätzten Kreatininclearance) mit gematchten gesunden Probanden verglichen wurden, fielen die $AUC_{0-\infty}$ - und C_{max} -Werte nach einmaliger Anwendung um etwa 16 % bzw. 50 % höher aus. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration und

die mittlere terminale Halbwertszeit von Apomorphin wurden durch den Nierenstatus der Probanden nicht beeinflusst. Da die C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von Apomorphin nach sublingualer Anwendung im Vergleich zur subkutanen Anwendung niedriger ausfallen und die Dosisfindung von Kynmobi individuell erfolgt, ist nicht zu erwarten, dass diese Veränderungen bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung klinisch relevant sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokalen oralen Verträglichkeit und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In-vitro-Studien zur Genotoxizität zeigten mutagene und klastogene Wirkungen, die höchstwahrscheinlich auf höchstwahrscheinlich auf Oxidationsprodukte des Apomorphins zurückzuführen sind. In den durchgeführten *In-vivo*-Studien war Apomorphin jedoch nicht genotoxisch.

Die Reproduktionstoxizität bei oraler Verabreichung wurde nicht untersucht. Subkutan verabreichtes Apomorphin hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die frühe Embryonalentwicklung und war bei Ratten nicht teratogen, erhöhte jedoch bei trächtigen Kaninchen in klinisch relevanten Dosen, die mit maternaler Toxizität verbunden waren, die Inzidenz von Fehlbildungen des Herzens und/oder der großen Gefäße. Die subkutane Verabreichung von Apomorphin während der gesamten Trächtigkeit und Laktation führte bei Ratten zu Todesfällen bei den Nachkommen in Verbindung mit maternaler Toxizität, und hatte keine Auswirkungen auf die Entwicklung oder die Fortpflanzungsleistung der überlebenden Nachkommen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Die Beurteilung der Risiken für die Umwelt hat ergeben, dass Apomorphinhydrochlorid ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sublingualfilm:
Pyridoxinhydrochlorid (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriummetabisulfid (Ph. Eur.) (E 223)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Levomenthol
Glycerolmonostearat 40–55
Glycerol
Maltodextrin
Sucralose
Hydroxyethylcellulose
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133 Al)

Drucktinte:
Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E 171))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Im Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelter Folien-Beutel (beschichtetes PET / LDPE / Al / HPC / abziehbarer Coex-Film), der einen Sublingualfilm enthält.

Die Packung zur Einleitung der Behandlung enthält 10 Sublingualfilme mit je 2 Sublingualfilmen zu 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg.

Packungen mit 15 und 30 Sublingualfilmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIAL Portela & CA S. A.
À Avenida 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. ZULASSUNGSNUMMERN

7007533.00.00
7007534.00.00
7007535.00.00
7007536.00.00
7007537.00.00
7012700.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09 März 2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt