

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **KYNMOBI**^{MC}

chlorhydrate d'apomorphine

Film soluble : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg, sublingual

Agent Antiparkinsonien

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
7025 Langer Dr. Suite 301
Mississauga (Ontario)
L5N 0E8

Date d'approbation initiale :
12 juin 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 217320

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.2.1 Renseignements posologiques	6
4.2.2 Titrage	6
4.2.3 Entretien	7
4.2.4 Reprise et interruption du traitement	7
4.3 Administration	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées	16
7.1.5 Insuffisance rénale	16
7.1.6 Insuffisance hépatique	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	16
8.3 Effets indésirables moins courants identifiés lors des essais cliniques	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1 Aperçu	19
9.2 Interactions médicament-médicament	19
9.3 Interactions médicament-aliment	21
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	21
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	21
9.6 Interactions médicament-style de vie	21

10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d’action	22
10.2	Pharmacodynamique	22
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
14	ESSAIS CLINIQUES	26
14.1	Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude	26
14.2	Résultats de l’étude	27
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) est indiqué pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KYNMOBI n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans, et son utilisation n'est pas recommandée chez cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le profil d'innocuité et l'efficacité du traitement chez les patients âgés de 65 ans et plus sont similaires. La prudence est de mise, car les patients plus âgés ont tendance à présenter une maladie plus longue et plus de comorbidités.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate d'apomorphine est contre-indiqué chez les patients :

- Qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate d'apomorphine ou à l'un de ses ingrédients (y compris le métabisulfite de sodium) ou à l'un des composants du contenant (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**). Les patients présentant une sensibilité aux sulfites peuvent présenter diverses réactions de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme potentiellement mortelles. Les patients ayant connu une hypersensibilité ou une réaction allergique à KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) ne devraient plus prendre KYNMOBI.
- Utilisant en concomitance des médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, incluant les antiémétiques (p. ex., l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). On a signalé des cas d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine sous-cutanée a été administrée avec l'ondansétron.
- Atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).
- Atteints d'insuffisance rénale grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Brusques accès de sommeil et de somnolence

Certains patients traités par des agents dopaminergiques ont rapporté s'être endormis subitement alors qu'ils se livraient à leurs activités quotidiennes, y compris la conduite d'un véhicule, ce qui a parfois provoqué des accidents.

Les médecins devraient mettre en garde leurs patients au sujet des cas rapportés de brusques accès de sommeil en se rappelant que ces épisodes NE SURVIENNENT PAS uniquement au début du traitement. Les patients doivent aussi savoir que ces cas de brusques accès de sommeil sont survenus sans signe avant-coureur. Le patient qui éprouve de la somnolence ou subit un brusque accès de sommeil doit consulter immédiatement son médecin.

Jusqu'à ce qu'on en sache davantage sur la prise en charge de cette manifestation indésirable grave et imprévisible, il faut aviser les patients de ne pas conduire ou effectuer des tâches exigeant de la vigilance (p. ex., l'utilisation de machines), pour éviter de s'exposer et d'exposer les autres à un risque de blessure grave ou de mort. Une substitution par d'autres agonistes de la dopamine peut ne pas soulager ces symptômes, car des épisodes d'accès de sommeil pendant qu'ils se livraient à des activités de la vie quotidienne ont également été signalés chez des patients qui prenaient ces produits.

Même si une réduction de la dose permet clairement de réduire le degré de somnolence, il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer si une réduction de la dose éliminera les épisodes de brusques accès de sommeil durant les activités de la vie quotidienne.

À l'heure actuelle, on ignore la cause exacte de cette manifestation. On sait que de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson subissent des altérations de l'architecture du sommeil, ce qui entraîne une somnolence diurne excessive ou un assoupissement spontané, et que les agents dopaminergiques peuvent également provoquer la somnolence.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'administration de la première dose, les instructions d'administration et le titrage doivent être menés sous surveillance médicale (en particulier chez les patients présentant des antécédents d'hypotension, de maladie cardiovasculaire ou de patients qui utilisent actuellement un antihypertenseur) et les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique).
- KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) est réservé à une administration sublinguale. KYNMOBI doit être administré en entier. Ne pas couper, mâcher ou avaler KYNMOBI.
- On peut envisager un traitement concomitant par un antiémétique (p. ex., la dompéridone)

pour réduire le risque de nausées et de vomissements. Le traitement par antiémétique peut être démarré jusqu'à trois jours avant la dose initiale de KYNMOBI. La dose et la durée du traitement antiémétique concomitant doivent être conformes aux recommandations posologiques pour l'antiémétique et la nécessité d'un traitement concomitant doit être réévaluée régulièrement. L'utilisation concomitante de chlorhydrate d'apomorphine et de médicaments de classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT3 est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, système gastro-intestinal** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

4.2.1 Renseignements posologiques

- La dose thérapeutique de KYNMOBI varie de 10 mg à 30 mg, administrée par voie sublinguale, au besoin, pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off ».
- Les doses doivent être administrées à au moins deux heures d'intervalle. Ne pas administrer plus de 5 films par jour. La fréquence moyenne d'administration dans le cadre des études cliniques était d'environ 2 fois par jour. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 90 mg.
- Administrer un film par épisode « off ». Ne pas administrer une autre dose même si la réponse est moins qu'optimale.

4.2.2 Titrage

Le patient doit être adéquatement informé sur la façon d'utiliser KYNMOBI pour assurer une administration adéquate et une utilisation appropriée (voir la section Renseignements pour le patient sur le médicament). Lorsque les symptômes « off » du patient sont susceptibles d'interférer avec l'auto-administration, un aidant doit également être adéquatement informé, en particulier pour les patients ayant des déficits moteurs importants et ayant besoin d'aide.

KYNMOBI doit être ajusté pour obtenir une réponse et une tolérabilité optimales avant de commencer le traitement d'entretien. La dose de départ recommandée de KYNMOBI est de 10 mg. Commencer par une augmentation de 10 mg quand les patients sont dans un état « off ». Dans des études cliniques portant sur KYNMOBI, l'état « off » a été atteint en demandant aux patients de ne pas prendre leur dose habituelle du matin de carbidopa/lévodopa ou de tout autre médicament d'appoint pour la maladie de Parkinson, et de prendre leur dernière dose de carbidopa/lévodopa et de tout autre médicament d'appoint contre la maladie de Parkinson au plus tard à minuit la veille.

Si le patient tolère la dose mais ne répond pas adéquatement (c.-à-d. qu'il ne passe pas à l'état « on »), on doit aviser le patient de reprendre le médicament habituel contre la maladie de Parkinson. Continuer à augmenter la dose de KYNMOBI sous supervision médicale, généralement dans les 3 jours, à la prochaine période « OFF » observée.

Continuer à augmenter la dose de cette façon en incréments de 5 mg jusqu'à ce qu'une dose efficace et tolérable soit atteinte, jusqu'à 30 mg (voir **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

4.2.3 Entretien

Après les instructions et le titrage initial, le patient maintient la dose établie pour gérer les épisodes « off » à la maison. Les patients qui ne peuvent pas s'auto-administrer KYNMOBI sans aide pourraient avoir besoin de l'assistance d'un aidant.

Si l'administration d'une dose unique de KYNMOBI se révèle inefficace pour traiter une période « off », une deuxième dose ne doit pas être administrée durant cet épisode. L'efficacité et l'innocuité de l'administration d'une deuxième dose au cours d'un même épisode « off » n'ont pas été étudiées.

Ne pas administrer une dose subséquente de KYNMOBI pour un nouvel épisode « off » moins de 2 heures après la prise de la dose précédente.

La dose de traitement peut nécessiter un ajustement pendant la période d'entretien, qui doit être effectuée sous surveillance médicale. Les patients doivent continuer d'être traités par la dose efficace la plus faible de KYNMOBI qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales.

4.2.4 Reprise et interruption du traitement

Les patients qui ont subi une interruption du traitement pour des raisons non liées à l'innocuité peuvent reprendre la dose d'entretien précédemment déterminée lors du titrage.

Le traitement doit être interrompu lorsque KYNMOBI n'est plus efficace ou est associé à des effets indésirables importants. La réintroduction de KYNMOBI n'est généralement pas recommandée après l'interruption du traitement en raison d'un effet indésirable oral, car celui-ci peut réapparaître et être plus grave que lors de sa manifestation initiale. La réintroduction de KYNMOBI est contre-indiquée si le traitement a été interrompu en raison d'une réaction d'hypersensibilité locale ou systémique de toute gravité, car elle pourrait déclencher une réaction plus sérieuse et plus grave.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère qui prennent KYNMOBI. KYNMOBI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques potentiels. L'utilisation de KYNMOBI chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère qui prennent KYNMOBI. KYNMOBI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques potentiels. L'utilisation de KYNMOBI chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

4.3 Administration

KYNMOBI est indiqué pour l'administration par voie sublinguale seulement.

5 SURDOSAGE

Dans des études cliniques regroupées sur KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine), aucun cas de surdosage n'a été observé. Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage par KYNMOBI.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sublinguale	Film soluble de chlorhydrate d'apomorphine de 10 mg	EDTA disodique, Emprove ^{MD} dihydraté (-)- cristaux de menthol, bleu brillant F.C.F. no 1 en granules (05603), glycérol (naturel), Imwitor 491 (monostéarate de glycérol), maltodextrine M180, Natrosol 250G (hydroxyéthylcellulose pharmaceutique), Natrosol 250L (hydroxyéthylcellulose pharmaceutique), hydroxypropylcellulose Nisso (HPC-SSL), chlorhydrate de pyridoxine, hydroxyde de sodium, métabisulfite de sodium, sucralose, encre blanche
Sublinguale	Film soluble de chlorhydrate d'apomorphine de 15 mg	
Sublinguale	Film soluble de chlorhydrate d'apomorphine de 20 mg	
Sublinguale	Film soluble de chlorhydrate d'apomorphine de 25 mg	
Sublinguale	Film soluble de chlorhydrate d'apomorphine de 30 mg	

Le film sublingual KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) est un film simple de forme rectangulaire et de couleur bleue à vert, marqué d'un numéro de couleur blanche indiquant la concentration (p. ex., « 10 » signifie 10 mg). KYNMOBI est offert en concentrations de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg. Chaque film contient les ingrédients inactifs suivants : ammoniac, alcool butylique, alcool déshydraté, EDTA disodique dihydraté, bleu brillant F.C.F. no 1, glycérol (naturel), monostéarate de glycérol, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, alcool isopropylique, maltodextrine, cristaux de menthol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, chlorhydrate de pyridoxine, gomme-laque, hydroxyde de sodium, métabisulfite de sodium, sucralose et dioxyde de titane. Chaque film soluble est emballé individuellement dans un sachet d'aluminium scellé.

Les films sont présentés dans des boîtes de 30 films ou de 2 films.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Irritation de la muqueuse buccale

Pendant la phase de titrage de l'essai clinique contrôlé, une douleur ou une paresthésie des tissus mous oraux ont été signalées comme des effets indésirables chez 2 % des patients traités par KYNMOBI. Pendant la phase d'entretien de l'essai clinique contrôlé, une douleur ou une paresthésie des tissus mous oraux ont été signalées comme des effets indésirables chez 13 % des patients traités par KYNMOBI, comparativement à 2 % des patients ayant reçu le placebo.

En général, les effets indésirables d'irritation des muqueuses buccales étaient légères à modérées et ont généralement disparu avec l'arrêt du traitement.

La réintroduction de KYNMOBI n'est généralement pas recommandée après l'interruption du traitement, car ces effets indésirables oraux peuvent réapparaître et être plus graves que lors de leur manifestation initiale.

Des effets indésirables d'hypersensibilité peuvent également survenir pendant le traitement par KYNMOBI (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité**).

Chutes

Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont particulièrement prédisposés aux chutes en raison d'une instabilité posturale sous-jacente, d'une atteinte de la motricité automatique potentielle et du risque de syncope causé par les effets hypotensifs des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Au cours de la phase de titrage de l'essai clinique contrôlé, des chutes ont été signalées comme des effets indésirables chez 4 % des patients traités par KYNMOBI. Pendant la phase d'entretien de l'essai clinique contrôlé, on a observé des manifestations pouvant être considérées comme des chutes chez 6 % des patients traités par KYNMOBI par rapport à 2 % des patients recevant le placebo; aucune n'a été considérée comme grave.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension, hypotension orthostatique et syncope

Les agonistes dopaminergiques, incluant KYNMOBI, peuvent entraîner une hypotension orthostatique ou une hypotension en tout temps. Les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent également présenter une hypotension orthostatique. Pour ces raisons, une surveillance des signes et des symptômes d'hypotension orthostatique peut être indiquée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui sont traités par KYNMOBI, particulièrement les patients qui présentent des antécédents d'hypotension ou de maladie cardiovasculaires ou qui prennent actuellement un antihypertenseur. Les patients doivent être avisés de ce risque.

Au cours de la phase de titrage de l'essai clinique contrôlé, la syncope, la présyncope, l'hypotension ou l'hypotension orthostatique ont été signalées comme des effets indésirables

chez 4 % des patients. Pendant la phase d'entretien de l'essai clinique contrôlé, la syncope, la présyncope, l'hypotension ou l'hypotension orthostatique ont été signalées comme des effets indésirables chez 2 % des patients traités par KYNMOBI, comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo.

Dans le cadre de l'essai clinique contrôlé, 43 % des patients traités par KYNMOBI et 36 % des patients ayant reçu un placebo ont présenté une réduction de 20 mm Hg ou plus de la tension artérielle systolique en position debout par rapport à la position couchée ou assise ou de 10 mm Hg ou plus de la tension artérielle diastolique en position debout par rapport à la position couchée ou assise.

Dans des études cliniques regroupées, de 2 à 3 % des patients traités par KYNMOBI ont présenté une hypotension et/ou une hypotension orthostatique.

Dans les études cliniques regroupées, 0,4 % des patients traités par KYNMOBI pendant le titrage et 2 % pendant le traitement d'entretien ont présenté une syncope.

Les effets hypotenseurs de KYNMOBI peuvent être amplifiés par l'utilisation concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs et de vasodilatateurs (particulièrement les nitrates). Les patients doivent éviter de consommer de l'alcool lorsqu'ils prennent KYNMOBI (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il faut surveiller l'hypotension et l'hypotension orthostatique chez les patients qui prennent KYNMOBI en concomitance avec des antihypertenseurs et/ou des vasodilatateurs (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Ischémie cardiaque et cérébrale

Il a été démontré que l'apomorphine réduit la tension artérielle systolique et diastolique au repos et peut causer ou exacerber une ischémie coronarienne et/ou cérébrale chez des patients atteints ou non d'une maladie cardiovasculaire et cérébrovasculaire connue. Avant d'entreprendre le traitement par KYNMOBI, on doit évaluer les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire afin de déterminer la pertinence du traitement. Les médecins prescripteurs devraient réévaluer l'utilisation continue de KYNMOBI chez les patients développant des signes ou symptômes d'ischémie coronarienne ou cérébrale.

Dans le cadre de l'essai clinique contrôlé, un patient traité par KYNMOBI a présenté un arrêt cardiaque fatal. Dans les études cliniques regroupées, les événements de syndrome coronarien aigu (y compris un infarctus du myocarde et un angor) ont été peu fréquents.

Nitroglycérine

La prudence est de mise lors de l'utilisation de KYNMOBI chez les patients qui reçoivent une ordonnance de nitroglycérine. Les patients prenant KYNMOBI doivent s'allonger avant et après la prise de nitroglycérine sublinguale. Dans une étude menée auprès de participants en bonne santé, l'effet hypotensif de l'apomorphine sous-cutanée sur la tension artérielle systolique et diastolique a été exacerbé par l'utilisation concomitante d'alcool ou de nitroglycérine sublinguale (0,4 mg). Une étude similaire n'a pas été réalisée avec KYNMOBI.

Allongement de l'intervalle QTc

KYNMOBI est associé à un allongement de l'intervalle Qtc (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). De nombreux médicaments qui causent un allongement de l'intervalle Qtc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes.

La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphique. En général, le risque

de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle Qtc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou ressentie par le patient comme un étourdissement, des palpitations, une syncope ou des convulsions. En cas de persistance, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque subite.

Il faut être particulièrement prudent lors de l'administration de KYNMOBI aux patients qui sont soupçonnés d'être exposés à un risque accru de torsade de pointes pendant le traitement par un médicament prolongeant l'intervalle Qtc. Dans la population générale, les facteurs de risque de torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter : le fait d'être une femme, l'âge avancé (≥ 65 ans); un intervalle QTc déjà plus long que la normale; la présence de variantes génétiques ayant un effet sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, particulièrement le phénotype du syndrome du QT long congénital; les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; les cardiopathies (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, maladie du système de conduction); les antécédents d'arythmie (surtout arythmie ventriculaire, fibrillation auriculaire ou conversion rapide de la fibrillation auriculaire); les déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou les troubles menant à des déséquilibres électrolytiques (p. ex., troubles alimentaires); la bradycardie (moins de 50 battements par minute); les accidents neurologiques aigus (p. ex., hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); et le diabète.

Lorsque des médicaments qui prolongent l'intervalle Qtc sont prescrits, les professionnels de la santé doivent conseiller leurs patients à propos de la nature et des répercussions des changements de l'ECG, des maladies sous-jacentes et des troubles considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicament-médicament démontrées et prévues, des symptômes évocateurs d'arythmie, des stratégies de gestion des risques et d'autres renseignements pertinents à l'utilisation du médicament.

Tissu conjonctif

Complications fibreuses

Des cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltration pulmonaire, d'épanchement pleural, d'épaississement pleural et de valvulopathie cardiaque ont été rapportés chez certains patients traités avec des agents dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent disparaître à l'arrêt du traitement, la guérison n'est pas toujours complète. Bien que de tels effets indésirables soient soupçonnés d'être liés à la composante ergoline de ces agonistes dopaminergiques, on ignore s'ils peuvent se produire avec des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot, comme KYNMOBI.

Dépendance

L'expérience clinique avant la commercialisation de KYNMOBI n'a révélé aucune tendance au syndrome de sevrage ou aux conduites toxicophiles.

Toutefois, de rares cas d'abus de médicaments contenant de l'apomorphine ou de la lévodopa ont été signalés après la commercialisation. En général, ces rapports concernent des patients ayant augmenté les doses de médicaments afin d'obtenir un état euphorique.

Appareil gastro-intestinal

Nausées et vomissements

KYNMOBI peut causer des nausées et des vomissements lorsqu'il est administré aux doses recommandées. On peut envisager un traitement par un antiémétique (p. ex., la dompéridone) pour réduire le risque de nausées et de vomissements (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Les antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃, dont les antiémétiques (par exemple, l'ondansétron, le granisétron, et le palonosétron) sont contre-indiqués (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les antiémétiques à actions antidopaminergiques centrales (p. ex., l'halopéridol, la chlorpromazine, la prométhazine et la prochlorpérazine) ont le potentiel d'aggraver les symptômes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et sont donc à éviter.

Hypersensibilité

Une enflure des tissus mous oraux (lèvres, langue, gencive et bouche) a été signalée comme un effet indésirable chez 15 % des patients traités par KYNMOBI pendant la phase d'entretien de l'étude clinique contrôlée, comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo; 11 % des patients ont abandonné KYNMOBI en raison de cet événement.

Une enflure du visage, le syndrome d'allergie orale, une hypersensibilité ou de l'urticaire ont été signalés comme des effets indésirables chez 6 % des patients traités par KYNMOBI pendant la phase d'entretien de l'étude clinique contrôlée, comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo; 4 % des patients ont abandonné KYNMOBI en raison de cet événement.

On ignore si ces événements sont liés à l'apomorphine, au métabisulfite de sodium ou à un autre excipient de KYNMOBI.

Une fois qu'une réaction d'hypersensibilité a été déterminée avec ou sans réactions d'hypersensibilité systémiques, KYNMOBI doit être interrompu. Chez ces patients, KYNMOBI ne doit pas être réintroduit, car la réaction est susceptible de s'aggraver (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Irritation de la muqueuse buccale**).

Sensibilité aux sulfites

KYNMOBI contient du métabisulfite de sodium, une substance qui peut provoquer des réactions de type allergique caractérisées par des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme potentiellement mortelles ou moins graves chez certaines personnes prédisposées. La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites est estimée à 1 % dans la population générale et à 5 % dans les populations asthmatiques.

Systeme nerveux

Somnolence

Au cours de la phase de titrage de l'essai clinique contrôlé, la somnolence a été signalée comme un effet indésirable chez 11 % des patients traités par KYNMOBI. Pendant la phase d'entretien de l'essai clinique contrôlé, la somnolence a été signalée comme un effet indésirable chez 13 % des patients traités par KYNMOBI, comparativement à 2 % des patients

ayant reçu le placebo.

Dans les études cliniques regroupées, 11 % des patients traités par KYNMOBI pendant le titrage et 9 % pendant le traitement d'entretien ont présenté de la somnolence (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Dyskinésie

L'apomorphine peut causer une dyskinésie ou exacerber une dyskinésie préexistante.

Au cours de la phase de titrage de l'essai clinique contrôlé, la dyskinésie a été signalée comme un effet indésirable chez 1 % des patients traités par KYNMOBI. Pendant la phase d'entretien de l'essai clinique contrôlé, la dyskinésie n'a pas été signalée comme un effet indésirable chez les patients traités par KYNMOBI, comparativement à 2 % des patients ayant reçu le placebo.

Dans les études cliniques regroupées, 3 % des patients traités par KYNMOBI pendant le titrage et 5 % pendant le traitement d'entretien ont signalé une dyskinésie ou une aggravation de dyskinésie. Dans les études cliniques regroupées, 0 % des patients traités par KYNMOBI pendant le titrage et 1 % pendant l'entretien s'est retiré des études en raison de dyskinésies.

Syndrome neuroleptique malin

On a signalé un complexe symptomatique ressemblant au syndrome neuroleptique malin (caractérisé par une température élevée, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et une instabilité autonome), sans autre étiologie évidente, en association avec une réduction rapide de la dose, un retrait ou des changements d'autres traitements antiparkinsoniens. KYNMOBI peut toutefois être interrompu sans diminution progressive. Après l'interruption, il peut être réinstauré, à moins que l'interruption ait été le résultat d'une réaction d'hypersensibilité.

Syndrome de sevrage des agonistes de la dopamine (SSAD)

Un syndrome de sevrage du médicament a été signalé lors de la diminution progressive ou après l'arrêt des agonistes de la dopamine. Les symptômes de sevrage ne répondent pas à la lévodopa et peuvent comprendre l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, la transpiration, les crises de panique, l'insomnie, l'irritabilité et la douleur. Le syndrome a été signalé chez des patients qui ont développé ou n'ont pas développé de troubles de contrôle des impulsions. Avant l'interruption du traitement, les patients doivent être informés des symptômes potentiels de sevrage et surveillés de près pendant la diminution progressive et après l'interruption. En cas de symptômes de sevrage grave, une nouvelle administration temporaire de KYNMOBI à la dose efficace la plus faible pour prendre en charge ces symptômes peut être envisagée.

Yeux

Pathologie rétinienne chez rats albinos

Dans une étude de carcinogénicité de deux ans où de l'apomorphine a été administrée par voie sous-cutanée à des rats albinos, une atrophie de la rétine a été observée pour toutes les doses testées (jusqu'à 0,8 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles respectivement, moins que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 20 mg/kg/jour en fonction de la surface corporelle [mg/m²]). Une atrophie/dégénérescence rétinienne a été observée chez les rats albinos traités durant une longue période par d'autres agonistes dopaminergiques (généralement pendant des études de carcinogénicité de deux ans). Aucune anomalie touchant la rétine n'a été constatée au cours d'une étude de 39 semaines sur la toxicité de l'apomorphine administrée par voie sous-cutanée durant laquelle

des singes ont reçu des doses jusqu'à 1,5 mg/kg/jour, soit une dose similaire à la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²). La portée clinique de l'observation faite chez le rat n'a pas été établie mais le risque ne peut être écarté en raison de l'éventuelle perturbation d'un mécanisme présent chez tous les vertébrés (p. ex., la régénération des disques).

Troubles psychiatriques

Hallucinations et comportements de type psychotique

KYNMOBI ne doit pas être envisagé pour les patients atteints d'un trouble psychotique majeur, à moins que les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques et les incertitudes. Par ailleurs, certains médicaments utilisés pour traiter la psychose pourraient aggraver les symptômes parkinsoniens et réduire l'efficacité de KYNMOBI (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les patients qui présentent des symptômes psychotiques pendant le traitement par KYNMOBI doivent être évalués sur le plan clinique et le traitement doit être poursuivi uniquement si les bienfaits cliniques l'emportent sur le risque.

Pendant la phase d'entretien de l'étude clinique contrôlée, les hallucinations, les délires, la désorientation ou la confusion ont été signalés comme des effets indésirables chez 6 % des patients traités par KYNMOBI, comparativement à 2 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun patient n'a développé d'hallucinations ou de comportements de type psychotique pendant la phase de titrage.

Dans des études cliniques regroupées, 0,2 % des patients traités par KYNMOBI pendant le titrage et 4 % pendant le traitement d'entretien ont eu des hallucinations et/ou un comportement de type psychotique. Les événements survenus pendant le traitement d'entretien étaient considérés comme graves pour deux patients, dont l'un a abandonné l'étude.

Troubles du contrôle des impulsions

Des troubles du contrôle des impulsions, y compris des comportements compulsifs comme des envies intenses de jouer, une augmentation des pulsions sexuelles, de l'envie de dépenser sans compter, un accès hyperphagique, une compulsion alimentaire, des punissements et/ou d'autres compulsions intenses ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos traités par des agonistes de la dopamine. Comme les patients ne perçoivent pas ces comportements comme anormaux, il est important que les médecins demandent spécifiquement aux patients et aux soignants d'identifier les nouvelles structures de comportement. Les médecins doivent envisager de réduire la dose ou d'arrêter le médicament si un patient développe de telles envies pendant qu'il prend KYNMOBI.

Dans des études cliniques regroupées, moins de 1 % des patients traités par KYNMOBI ont présenté des troubles du contrôle des impulsions et/ou des comportements compulsifs.

Santé sexuelle

Priapisme

L'utilisation de l'apomorphine est associée à une incidence accrue de l'érection du pénis. Ces érections peuvent devenir des érections douloureuses prolongées chez certains patients. Un

priapisme grave peut nécessiter une attention médicale.

Dans les études cliniques regroupées, un priapisme a été rapporté chez moins de 1 % des hommes traités avec KYNMOBI.

Peau

Mélanome

Des études épidémiologiques ont révélé que le risque de développer un mélanome est plus élevé (de 2 à 6 fois environ) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson que dans la population générale. Il n'a pas été établi si ce risque plus élevé était attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour la traiter.

Pour ces raisons, les patients et le personnel soignant doivent donc surveiller régulièrement et étroitement l'apparition d'éventuels mélanomes durant le traitement par KYNMOBI pour toute indication. Idéalement, des examens réguliers de la peau devraient être effectués par des professionnels qualifiés (p. ex., un dermatologue).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée adéquate sur le risque pour le développement associé à l'utilisation de KYNMOBI chez les femmes enceintes. KYNMOBI ne doit pas être administré chez cette population de patientes.

Dans des études sur la reproduction animale, l'apomorphine a eu des effets indésirables sur le développement des rats (augmentation des décès néonataux) et des lapins (incidence accrue des malformations) lorsque le médicament a été administré à des doses cliniques pertinentes au cours de la gestation. Les doses ont également été associées à une toxicité maternelle.

L'administration d'apomorphine (0,3; 1 ou 3 mg/kg/jour) par voie sous-cutanée à des rates durant la gestation et la lactation a induit une augmentation de la mortalité de la progéniture à la plus haute dose testée, ce qui a été associé à une toxicité maternelle. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de développement ni sur la performance de reproduction chez la progéniture survivante. La dose sans effet toxique sur le développement (1 mg/kg/jour) est moindre que la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence d'apomorphine dans le lait maternel, sur les effets de l'apomorphine sur les nourrissons allaités ou sur les effets de l'apomorphine sur la production de lait. KYNMOBI ne doit pas être administré à moins que ses bienfaits éventuels l'emportent sur les risques et les incertitudes.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KYNMOBI n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans, et son utilisation n'est pas recommandée chez cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Dans des études cliniques regroupées, 280 patients âgés de moins de 65 ans et 276 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu au moins une dose de KYNMOBI. Les taux d'effets indésirables survenus au cours du traitement signalés dans les essais cliniques étaient comparables chez les patients âgés de 65 ans et plus et les patients âgés de moins de 65 ans.

L'effet indésirable le plus couramment observé dans les deux groupes d'âge au cours du traitement d'entretien a été les nausées (22,9 % des patients âgés de moins de 65 ans et 19,2 % des patients âgés de 65 ans ou plus).

7.1.5 Insuffisance rénale

L'utilisation de KYNMOBI chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

7.1.6 Insuffisance hépatique

L'utilisation de KYNMOBI chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La base de données sur l'innocuité de KYNMOBI portait sur 556 patients atteints de la maladie de Parkinson qui ont reçu au moins une (1) dose de KYNMOBI.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données sur l'innocuité décrites ci-dessous sont fondées sur une étude de 12 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Dans cette étude, la dose des patients a été ajustée pour atteindre une efficacité et une tolérabilité optimales. Au total, 141 patients ont reçu au moins une (1) dose de KYNMOBI. Dans cette étude, les doses individuelles variaient entre 10 mg et 35 mg et ont été administrées jusqu'à 5 fois par jour. L'âge moyen des patients était de 63 ans (intervalle de 43 à 86 ans), 63 % étaient des hommes et 93 % étaient de race blanche.

Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients traités

par KYNMOBI pendant la phase d'entretien de l'étude et avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. Dans l'ensemble, les types d'effets indésirables et leur incidence étaient comparables au cours des phases d'ajustement posologique et d'entretien de l'étude.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients traités par KYNMOBI pendant la phase d'entretien et ayant une incidence supérieure au placebo

	Titrage		Entretien	
	KYNMOBI (N = 141) %	KYNMOBI (N = 54) %	Placebo (N = 55) %	
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	21	28	4	
Enflure des tissus mous de la bouche/du pharynx ¹	1	15	0	
Douleur aux tissus mous de la bouche/du pharynx et paresthésie ²	2	13	2	
Ulcération buccale et stomatite ³	2	7	0	
Érythème de la muqueuse orale	4	7	4	
Vomissements	4	7	0	
Sécheresse de la bouche	1	6	0	
Troubles du système nerveux				
Somnolence	11	13	2	
Étourdissements	11	9	0	
Céphalées	8	6	0	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Rhinorrhée	6	7	0	
Troubles généraux et problèmes au point d'administration				
Fatigue	3	7	0	
Lésions, empoisonnement et complications interventionnelles				
Chute	4	6	2	
Lacération	1	6	0	
Troubles cutanés et sous-cutanés				
Hyperhidrose	4	6	4	
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité ⁴	0	6	0	

¹ Comprend l'enflure des lèvres, l'œdème des lèvres, l'enflure oropharyngée, l'œdème gingival, l'œdème buccal, la langue enflée et l'œdème pharyngé

² Comprend l'irritation de la gorge, la glossodynie, la douleur buccale, la paresthésie buccale, la douleur oropharyngée, la douleur gingivale et l'hypoesthésie buccale

³ Comprend l'ulcération des lèvres, les vésications de la muqueuse buccale, la stomatite, la chéilite et l'ulcération de la langue

⁴ Comprend l'hypersensibilité, l'enflure du visage, le syndrome d'allergie orale et l'urticaire

Dans le cadre de cette étude, aucune relation claire n'a été observée entre les événements indésirables et la dose quotidienne totale (c.-à-d. en considérant la dose et le nombre de doses administrées par jour au moment de l'événement indésirable).

Effets indésirables oropharyngés :

Dans la phase de titrage de l'étude clinique contrôlée, 1 % des patients traités par KYNMOBI ont présenté une enflure des tissus mous de la bouche/du pharynx, 2 % ont présenté une douleur et une paresthésie des tissus mous de la bouche/du pharynx, 2 % ont présenté une ulcération buccale et une stomatite, 4 % ont présenté un érythème de la muqueuse orale et 0 % ont présenté une réaction d'hypersensibilité.

Dans la phase d'entretien de l'étude clinique contrôlée, 15 % des patients traités par KYNMOBI ont présenté une enflure des tissus mous de la bouche/du pharynx, 13 % ont présenté une douleur et une paresthésie des tissus mous de la bouche/du pharynx, 7 % ont présenté une ulcération buccale et une stomatite, 7 % ont présenté un érythème de la muqueuse orale et 6 % ont présenté une réaction d'hypersensibilité.

Effets indésirables d'intérêt particulier

Dans les données sur l'innocuité regroupées obtenues durant la phase d'entretien des études menées auprès de 383 patients atteints de la maladie de Parkinson, les événements indésirables d'intérêt particulier suivants ont été signalés : érythème, stomatite, ulcération buccale ou irritation orale 33,2%; étourdissements 7,0 %, hypotension 1,3 %, hypotension orthostatique 2,6 %; chute 7,0 %, contusion 2,6 % et lacération 1,8 %; somnolence 7,6 % et insomnie 1,8 %; réponse allergique ou de sensibilité à la formulation 13,8 %; dyskinésie 5,0 %; hallucinations 2,1 %, hallucinations visuelles 1,0 % et troubles psychotiques 0,5 %; syncope 1,8 %, présyncope 1,0 %; syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, angor 1,0 %.

8.3 Effets indésirables moins courants identifiés lors des essais cliniques

Voici une liste de termes basés sur la terminologie MedDRA qui décrivent les effets indésirables signalés par des patients traités par KYNMOBI au cours de la phase d'entretien de l'étude. Les événements indiqués sont ceux qui sont vraisemblablement liés au médicament et sont signalés à une incidence plus élevée que chez les patients recevant le placebo. Les événements énumérés dans le tableau 2 ne sont pas inclus. Bien que les effets signalés soient survenus au cours du traitement par KYNMOBI, ce médicament n'en était pas nécessairement la cause.

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque

Troubles oculaires: larmoiement accru, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : glossodynie, œdème des lèvres, enflure des lèvres, ulcération des lèvres, chéilite, éructation, œdème des gencives, douleur aux gencives, hypoesthésie orale, ulcération de la bouche, œdème de la bouche, cloques sur la muqueuse orale, paresthésie orale, hypersécrétion salivaire, stomatite, enflure de la langue, polype sur la langue, ulcération de la langue

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : frissons, douleur thoracique

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, syndrome d'allergie orale

Examens : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

Troubles du système nerveux : ageusie, écoulement de salive, dysgueusie, troubles de la mémoire

Troubles psychiatriques : idées délirantes, hallucinations visuelles, insomnie de début de nuit, irritabilité, trouble obsessionnel-compulsif

Troubles du système reproducteur et des seins : érections spontanées

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : enflure de l'oropharynx, irritation de la gorge, bâillements, dyspnée, congestion nasale, douleur oropharyngée, érythème pharyngé, œdème pharyngé, congestion des sinus

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : enflure du visage, urticaire
Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

L'administration de KYNMOBI avec des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

9.2 Interactions médicament-médicament

Carbidopa et lévodopa

Les propriétés pharmacocinétiques de la lévodopa n'ont pas été modifiées par suite de l'administration concomitante d'apomorphine et de lévodopa. Cependant, des différences significatives quant à la réponse motrice ont été mises en évidence. Ainsi, la concentration seuil de lévodopa nécessaire à l'amélioration de la réponse motrice s'est révélée considérablement réduite, ce qui a conduit à une augmentation de la durée de l'effet sans modifier la réponse maximale à la lévodopa.

Sulfate d'apomorphine

Le sulfate d'apomorphine est le principal métabolite de l'apomorphine. Dans des études *in vitro* utilisant des cultures d'hépatocytes primaires d'origine humaine, le sulfate d'apomorphine a montré qu'il induisait l'activité du CYP1A2 de façon proportionnelle à la concentration. Bien que les résultats d'induction reposant sur des expériences *in vitro* ne prédisent pas nécessairement la réponse *in vivo*, il faut faire preuve de prudence lorsque KYNMOBI est administré conjointement avec des médicaments qui dépendent de cette enzyme pour la clairance.

Antagonistes des récepteurs 5-HT₃

D'après les rapports d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine sous-cutanée a été administrée avec l'ondansétron, l'utilisation concomitante de KYNMOBI et des antagonistes des récepteurs de la 5HT₃, y compris les antiémétiques (par exemple, ondansétron, granisétron, palonosétron) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

Dans des études cliniques regroupées, des patients traités par KYNMOBI qui recevaient des antihypertenseurs ou des vasodilatateurs en concomitance (n = 209) et des patients qui ne recevaient pas ces médicaments en concomitance (n = 347) au cours de l'ajustement posologique ont présenté les effets indésirables suivants : hypotension orthostatique, 3 % p/r à 3 %, chutes, 2 % p/r à 2 %, et hypotension, 1 % p/r à 3 % (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Nitroglycérine

La prudence est de mise lors de l'utilisation de KYNMOBI chez les patients qui reçoivent une ordonnance de nitroglycérine. Les patients prenant KYNMOBI doivent s'allonger avant et après la prise de nitroglycérine sublinguale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Dans une étude menée auprès de participants en bonne santé, l'administration concomitante de 0,4 mg de nitroglycérine sublinguale et d'apomorphine sous-cutanée a entraîné une diminution plus importante de la tension artérielle comparativement à l'apomorphine sous-cutanée seule. Lorsque la nitroglycérine et l'apomorphine sous-cutanée ont été administrées en concomitance à des participants en bonne santé, la plus grande diminution moyenne (la moyenne de la baisse la plus importante de la tension artérielle de chaque sujet mesurée dans la période de 6 heures suivant l'administration de l'apomorphine sous-cutanée) de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée (mesurée sur 6 heures) était de 9,7 mm Hg et de 9,3 mm Hg, respectivement [voir Pharmacologie clinique (12.3)]. La plus grande diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique en position debout se situait à 14,3 mm Hg et à 13,5 mm Hg, respectivement. Certaines personnes ont présenté une baisse très importante de la tension artérielle systolique et diastolique en position debout, jusqu'à une diminution maximale de 65 mm Hg et de 43 mm Hg, respectivement. En comparaison, la plus grande diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée lorsque l'apomorphine sous-cutanée était administrée seule était de 6,1 mm Hg et de 7,3 mm Hg, respectivement, et la tension artérielle systolique et diastolique en position debout était de 6,7 mm Hg et de 8,4 mm Hg respectivement.

Une étude similaire n'a pas été réalisée avec KYNMOBI.

Autres médicaments allongeant l'intervalle QTc

Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit KYNMOBI conjointement avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

En plus des antiarythmiques de classe Ia et de classe III, d'autres médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc et/ou à la torsade de pointes comprennent, sans toutefois s'y limiter, les exemples présentés ci-dessous. Les classes chimiques/pharmacologiques sont énumérées si certains éléments de la classe, mais pas nécessairement tous, ont été impliqués dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes :

Antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, halopéridol); antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline); opioïdes (p. ex., méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); antibiotiques quinolones (p. ex., ciprofoxacine); antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs 5HT₃ (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de la kinase (p. ex., sunitinib); inhibiteurs d'histone désacétylases (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs adrénergiques bêta-2 (p. ex., salmétérol).

Les sources d'information actuelles doivent être consultées pour obtenir des listes plus complètes des médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc.

Médicaments qui causent une déplétion électrolytique

L'utilisation concomitante de KYNMOBI avec des médicaments qui peuvent perturber le taux d'électrolytes doit être évitée. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;

- corticostéroïdes à dose élevée

Antagonistes dopaminergiques

Comme KYNMOBI est un agoniste dopaminergique, son utilisation concomitante avec des antagonistes dopaminergiques comme les neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes) pourrait diminuer l'efficacité de KYNMOBI. Les patients atteints de graves troubles psychotiques traités par des neuroleptiques ne devraient recevoir des agonistes dopaminergiques que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques.

Autres médicaments éliminés par métabolisme hépatique

Il y a peu de chance que KYNMOBI entraîne une interaction médicament-médicament fondée sur le métabolisme ou le transporteur lors de l'administration de médicaments en concomitance.

Interactions avec la COMT

Une interaction pharmacocinétique entre l'apomorphine administrée par voie sous-cutanée et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) ou des médicaments métabolisés par cette voie est peu probable car l'apomorphine ne semble pas être elle-même métabolisée par la COMT.

9.3 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec des aliments.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si le médicament a des effets sur les épreuves de laboratoire.

9.6 Interactions médicament-style de vie

Alcool

Dans une étude menée auprès de participants en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose élevée (0,6 g/kg) ou d'une faible dose (0,3 g/kg) d'éthanol et d'apomorphine sous-cutanée a entraîné une diminution plus importante de la tension artérielle comparativement à l'apomorphine sous-cutanée seule.

Lorsque l'éthanol et l'apomorphine sous-cutanée ont été administrées en concomitance et à dose élevée à des participants, la plus grande diminution moyenne (la moyenne de la baisse de tension artérielle la plus importante de chaque participant mesurée dans la période de 6 heures suivant l'administration de l'apomorphine sous-cutanée) de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée était de 9,1 mm Hg et de 10,5 mm Hg, respectivement. La plus grande diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique en position debout était de 11,3 mm Hg et 12,6 mm Hg, respectivement. Chez certaines personnes, la diminution était aussi élevée que 61 mm Hg et 51 mm Hg, respectivement, pour la tension artérielle systolique et diastolique.

Lorsque l'éthanol et l'apomorphine sous-cutanée ont été administrées en concomitance et à

dose faible, la plus grande diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée était de 10,2 mm Hg et de 9,9 mm Hg, respectivement. La plus grande diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique en position debout se situait à 8,4 mm Hg et à 7,1 mm Hg, respectivement. En comparaison, la plus grande diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée lorsque l'apomorphine sous-cutanée était administrée seule était de 6,1 mm Hg et de 7,3 mm Hg, respectivement, et la tension artérielle systolique et diastolique en position debout était de 6,7 mm Hg et de 8,4 mm Hg respectivement.

Une étude similaire n'a pas été réalisée avec KYNMOBI.

Les patients doivent éviter de boire de l'alcool lors de l'utilisation de KYNMOBI (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

KYNMOBI est un puissant agoniste des récepteurs dopaminergiques de type non ergoline ayant une affinité in vitro élevée pour le récepteur dopaminergique D₄ et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D₂, D₃ et D₅ et les récepteurs adrénergiques α_{1D} , α_{2B} , α_{2C} . Le mode d'action précis de KYNMOBI dans le traitement des épisodes « off » de la maladie de Parkinson n'est pas connu, bien qu'il semble résulter d'une stimulation des récepteurs postsynaptiques de type D₂ dans le putamen et le noyau caudé du cerveau.

10.2 Pharmacodynamique

Allongement de l'intervalle QTc

Les effets de KYNMOBI sur l'intervalle QTc ont été évalués dans le cadre d'une étude croisée comptant trois périodes, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo et par substance active chez 40 patients atteints de la maladie de Parkinson. La dose de KYNMOBI des patients a été ajustée à des concentrations variant entre 10 mg et 60 mg en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité du traitement avant l'admission de ceux-ci à la période croisée à trois groupes. Dans la phase croisée à répartition aléatoire, 36 sujets ont reçu des apomorphines à des doses thérapeutiques variant entre 10 mg à 25 mg, 3 sujets ont reçu une dose suprathérapeutique de 35 mg et 1 sujet a reçu une dose suprathérapeutique de 50 mg.

L'apomorphine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc corrigé selon la méthode de Fridericia aux points d'évaluation de 60 minutes et de 2 heures après l'administration de la dose. La différence maximale par rapport au placebo relativement au changement moyen de l'intervalle QTc corrigé selon la méthode de Fridericia de référence était de 6,2 ms (IC à 90 % : 2,7 et 9,7) à 60 minutes.

Baisse de la tension artérielle

Dans les études cliniques contrôlées, 43 % des patients traités par KYNMOBI et 36 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une réduction de ≥ 20 mm Hg ou plus de la tension artérielle systolique en position debout par rapport à la position couchée ou assise ou de ≥ 10 mm Hg ou plus de la tension artérielle diastolique en position debout par rapport à la position couchée ou assise.

Dans le cadre d'études menées auprès de participants en bonne santé, les effets sur la tension artérielle se sont cumulés lorsque l'apomorphine sous-cutanée a été administrée en concomitance avec de la nitroglycérine ou de l'alcool.

Des études similaires n'ont pas été réalisées avec KYNMOBI (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

10.3 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques de KYNMOBI montrent que la concentration maximale et l'exposition de l'apomorphine varient considérablement entre les personnes, de manière semblable aux données des préparations sous-cutanées. Les sources de la variation ne sont pas claires.

Absorption : Après l'administration sublinguale de 15 mg d'apomorphine, le délai pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) variait de 0,5 à 1 heure. L'augmentation de l'apomorphine est moins que proportionnelle à la dose dans un intervalle de doses entre 10 mg et 35 mg (1,2 fois la dose la plus élevée recommandée) après une administration sublinguale unique de KYNMOBI chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Distribution : Après l'administration sublinguale de 15 mg d'apomorphine, la moyenne géométrique (% de CV) du volume de distribution apparent était de 3 630 L (66 %).

Métabolisme : L'apomorphine est principalement métabolisée dans le foie. Les principales voies métaboliques de KYNMOBI sont la sulfatation et la glucuronidation par les enzymes SULT (sulfotransférase multiple) et UGT (glycosyltransférase) avec une N-déméthylation limitée catalysée par plusieurs enzymes, dont CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4/5, suivie d'une conjugaison. Le principal métabolite de KYNMOBI est le sulfate d'apomorphine et les métabolites mineurs sont l'apomorphine glucuronide et le glucuronide norapomorphine.

Élimination : Les métabolites d'apomorphine sont principalement éliminés dans l'urine. Après l'administration sublinguale de 15 mg d'apomorphine, la moyenne géométrique (% de CV) de la clairance apparente était de 1 440 L/h (68 %) et la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 1,7 heure (intervalle d'environ 0,8 heure à 3 heures).

Populations particulières et états pathologiques

La clairance apparente de l'apomorphine ne semble pas liée à l'âge, au sexe, à la race ou au poids du patient, ni à la durée de la maladie de Parkinson, à la dose de lévodopa administrée, à l'utilisation d'antiémétiques ou à la durée du traitement.

Insuffisance rénale : L'impact de l'insuffisance rénale légère sur la pharmacocinétique des films sublinguaux d'apomorphine a été évalué à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population, basée sur les données recueillies dans le cadre d'études cliniques, comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Selon les résultats, les taux d'exposition estimés étaient comparables. Aucune étude sur KYNMOBI n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Dans le cadre d'une étude portant sur l'apomorphine administrée par voie sous-cutanée visant à comparer des sujets atteints d'insuffisance rénale (atteinte modérée définie selon la clairance estimée de la créatinine) à des volontaires sains, les valeurs de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} ont augmenté d'environ 16 % et 50 % respectivement, après l'administration d'une dose unique.

Le délai moyen pour atteindre la concentration maximale et la demi-vie terminale moyenne de l'apomorphine n'étaient pas affectés par la fonction rénale de ces sujets.

Les données tirées de la littérature publiée et d'autres sources publiques indiquent que dans le cadre d'une autre étude, où un ou des comprimés sublinguaux d'apomorphine ont été administrés, l'ASC_{0-∞} moyenne de l'apomorphine a augmenté de 4 % chez les hommes atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CL_{cr}] 40 à 80 ml/min/1,73 m²), de 52 % en présence d'insuffisance rénale modérée (CL_{cr} 10 à 40 ml/min/1,73 m²) et de 67 % en présence d'insuffisance rénale grave (CL_{cr} moins de 10 ml/min/1,73 m²) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique : Aucune étude sur KYNMOBI n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Dans le cadre d'une étude portant sur l'apomorphine administrée par voie sous-cutanée visant à comparer des sujets atteints d'insuffisance hépatique (atteinte modérée selon la classification de Child-Pugh) à des volontaires sains, les valeurs de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} ont augmenté d'environ 10 % et 25 %, respectivement, après l'administration d'une dose unique.

Les données tirées de la littérature publiée et d'autres sources publiques indiquent que dans le cadre d'une autre étude, utilisant un ou des comprimés sublinguaux d'apomorphine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave selon la classification de Child-Pugh, des augmentations ont été observées dans l'ASC_{0-∞} moyenne et la C_{max} moyenne (l'ASC_{0-∞} moyenne chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave était plus élevée de 59 %, 35 % et 68 %; la valeur de la C_{max} moyenne était plus élevée de 16 %, 36 % et 62 %, respectivement comparativement aux estimations pour les patients ayant une fonction hépatique normale) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver KYNMOBI entre 15 et 30 °C.

Garder KYNMOBI dans son sachet d'aluminium, à l'abri de la lumière, jusqu'à l'utilisation.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

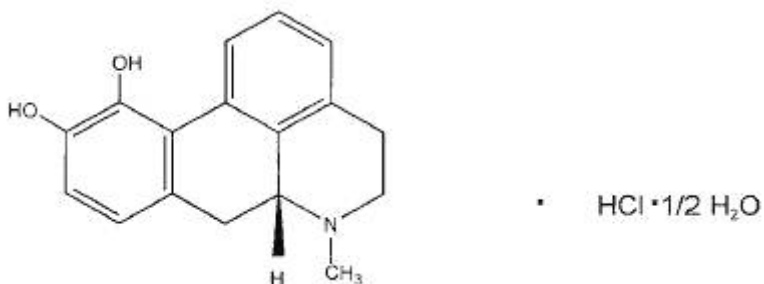
Nom propre : chlorhydrate d'apomorphine

Nom chimique : chlorhydrate hémihydrate de 6 α -aporphine-10,11-diol

Formule moléculaire : C₁₇H₁₇NO₂ · HCL · ½ H₂O

Masse moléculaire : 312,79

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : petits cristaux brillants blancs ou d'un blanc grisâtre ou poudre blanche soluble dans l'eau à 80 °C. Le profil de solubilité du chlorhydrate d'apomorphine est le suivant :

Solvant	Solubilité
Eau à 80 °C	Soluble
Eau	Modérément soluble
Alcool	Modérément soluble
Chloroforme	Très légèrement soluble
Éther	Très légèrement soluble

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 3 – Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques sur les épisodes « off » associés à la maladie de Parkinson

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CTH-300 (étude 1)	Étude de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et en groupe parallèle	KYNMOBI, entre 10 mg et 35 mg, par voie sublinguale selon l'efficacité et la tolérabilité de la dose OU Placebo 12 semaines	N = 109 KYNMOBI : 54 Placebo : 55	62,7 ans (43 à 79 ans) 41,3 % ≥ 65 ans	62,4 % d'hommes 37,6 % de femmes

L'efficacité de KYNMOBI dans le traitement aigu des épisodes « OFF » associés à la maladie de Parkinson a été étudiée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et en groupes parallèles menée auprès de 109 patients répondant à la lévodopa (L-dopa) atteints de la maladie de Parkinson compliquée par des fluctuations motrices (épisodes « OFF »).

Tous les patients de cette étude ont reçu un traitement par lévodopa en concomitance au début de l'étude et 51 % des patients ont reçu un agoniste des récepteurs dopaminergiques par voie orale en concomitance, 41 %, un inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B, 21 %, un dérivé de l'amantadine et 8 %, d'autres agents dopaminergiques.

Les patients étaient âgés d'au moins 18 ans (plage de 43 à 79 ans) et avaient au moins un épisode « off » bien défini par jour (moyenne de 3,9 épisodes par jour) avec une durée totale quotidienne des épisodes « off » d'au moins 2 heures au cours de la période d'éveil. Les patients atteints d'une forme atypique ou secondaire de la maladie de Parkinson, d'un trouble psychiatrique majeur, d'hallucinations graves et/ou d'un ou de troubles du contrôle des impulsions ont été exclus de l'étude.

La posologie a été ajustée pour atteindre une dose de KYNMOBI efficace et tolérable une fois que le patient se trouvait dans une phase « off » confirmée après avoir suspendu la dose de lévodopa du matin. Les patients ont d'abord reçu une dose d'essai de 10 mg de KYNMOBI. Si le patient répondait à la dose de 10 mg de KYNMOBI, il était réparti aléatoirement à l'insu pour recevoir cette dose de KYNMOBI ou un placebo correspondant dans une proportion de 1:1. Si le patient tolérait la dose d'essai, mais ne répondait pas adéquatement, des doses plus élevées étaient administrées aux jours subséquents, en augmentant par palier de 5 mg et en ne dépassant pas la dose maximale de 35 mg, jusqu'à ce qu'un état « on » complet soit atteint, selon l'évaluation de l'investigateur et du patient. Le score à l'échelle MDS-UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III) a été mesuré avant la dose et 15, 30, 45, 60 et 90 minutes après la dose.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la variation moyenne entre le score mesuré avant la dose et le score 30 minutes après la dose à l'échelle MDS-UPDRS III lors de la visite de la 12e semaine de la phase d'entretien. La partie III de l'échelle MDS-UPDRS comprend 18 éléments permettant d'évaluer la gravité des principaux symptômes moteurs (tremblements, rigidité, bradykinésie, instabilité posturale, etc.) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Le critère d'évaluation secondaire était le pourcentage de patients qui avaient atteint un état « on » complet selon l'évaluation du sujet 30 minutes après la dose lors de la visite de la 12e semaine de la phase d'entretien. L'état « on » complet selon l'évaluation du patient était défini comme une période où le médicament procurait des bienfaits sur le plan de la mobilité, de la raideur et de la lenteur et où le patient estimait qu'il était capable d'accomplir ses tâches quotidiennes normales ET où la réponse était comparable ou supérieure à la réponse normale aux antiparkinsoniens administrés avant l'admission à l'étude.

Les patients inscrits à l'étude ont présenté les types d'états « off » suivants : akinésie matinale (84,4 %), l'épuisement de l'effet thérapeutique sur l'état « off » (99,3 %), état « on » retardé (66,0 %), dose inadéquate (42,6 %) » et état « off » soudain (46,1 %).

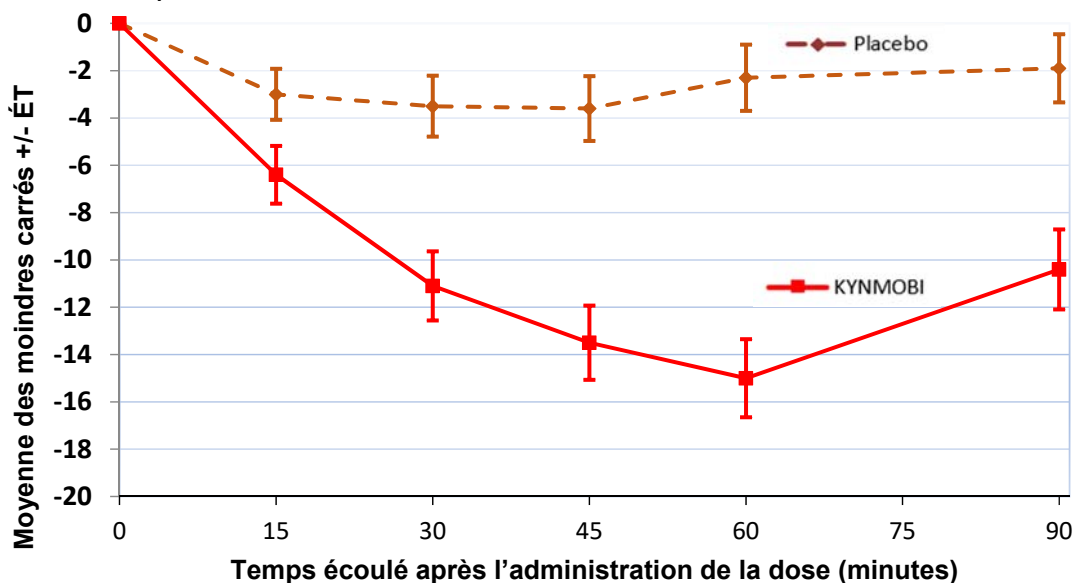
14.2 Résultats de l'étude

Le score moyen (ÉT) avant la dose à l'échelle MDS-UPDRS III lors de la dernière visite d'ajustement posologique durant laquelle la dose établie à la répartition aléatoire a été administrée était de 43,1 (14,71) points et les scores moyens étaient comparables dans les groupes de traitement auxquels les patients ont été assignés au cours de la phase d'entretien (placebo : 43,1 points \pm 14,38; KYNMOBI : 43,2 points \pm 15,17).

Au total, 34 patients (63 %) traités par KYNMOBI et 46 patients (84 %) traités par placebo ont effectué la visite de la semaine 12. Lors de la visite de la 12e semaine de la phase d'entretien, le groupe de traitement par KYNMOBI (qui recevait des doses entre 10 et 35 mg) présentait une variation moyenne des moindres carrés (MC) (c.-à-d. une réduction) du score MDS-UPDRS III avant la dose par rapport au score 30 minutes après la dose de -11,1 points (IC à 95 % : -14,0, -8,2) par rapport à -3,5 points dans le groupe sous placebo (IC à 95 % : -6,1, -0,9). La différence de traitement selon la moyenne des moindres carrés dans cette évaluation entre KYNMOBI et le placebo était de -7,6 (IC à 95 % : -11,5, -3,7; $p = 0,0002$).

La figure 1 décrit la variation moyenne des MC du score MDS-UPDRS III avant la dose au fil du temps pour KYNMOBI et le placebo à la semaine 12.

Figure 1 - Estimation de la variation de la moyenne des moindres carrés (\pm erreur-type) du score MDS-UPDRS III avant la dose et du score après 15, 30, 45, 60 et 90 minutes à la 12e semaine – Modèle mixte des mesures répétées (MMRM, population en intention de traiter modifiée)



Le critère d'évaluation secondaire de cette étude était le pourcentage de patients qui avaient atteint un état « on » complet après la dose, selon l'évaluation du sujet, après 30 minutes à la 12e semaine. Un pourcentage plus élevé de patients traités par KYNMOBI a obtenu un état « on » complet dans les 30 minutes suivant la dose, selon l'évaluation du sujet, à la semaine 12 comparativement au placebo.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénicité

Des études sur le risque à vie de carcinogénicité de l'apomorphine ont été réalisées chez des rats (0,1, 0,3 et 0,8 mg/kg/jour) et des rates (0,3, 0,8 et 2 mg/kg/jour). L'apomorphine a été administrée par injection sous-cutanée sur une période de 22 et 23 mois, respectivement. Une augmentation des tumeurs des cellules de Leydig a été notée chez les mâles à la dose la plus élevée, laquelle est inférieure à la DMRH (20 mg) calculée selon la superficie corporelle (mg/m^2). La portée de cette observation est discutable étant donné que les mécanismes endocriniens potentiellement impliqués dans l'apparition de ce type de tumeurs chez le rat ne sont pas jugés pertinents chez l'humain. Aucune formation tumorale liée au traitement n'a été notée chez les femelles; la plus forte dose étudiée était comparable à la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m^2).

Lors d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines menée chez des souris transgéniques dépourvues du gène P53, aucun signe potentiel carcinogène n'a été observé à la suite de l'administration sous-cutanée d'apomorphine à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour (mâles) ou 40 mg/kg/jour (femelles).

Mutagénicité

L'apomorphine s'est révélée mutagène lors du test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) et lors des tests *in vitro* de la thymidine kinase +/- de lymphome de souris.

L'apomorphine s'est révélée clastogène dans le cadre du test *in vitro* d'aberration chromosomique mené sur des lymphocytes humains et dans le cadre du test *in vitro* de la thymidine kinase +/- de lymphome de souris. Le test *in vivo* sur les micronoyaux de la souris s'est révélé négatif pour l'apomorphine.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'apomorphine a été administrée par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/jour (environ 1,5 fois la DMHD, calculée selon la superficie corporelle [mg/m²]) à des rats et des rates avant et pendant la période d'accouplement, puis jusqu'au 6^e jour de la gestation chez les femelles. Aucun effet néfaste sur la fertilité ou sur la viabilité précoce des foetus n'a été mis en évidence. Une baisse significative du poids des testicules a été observée durant une étude de 39 semaines menée chez les singes cynomolgus, cela à toutes les doses sous-cutanées étudiées (0,3, 1 ou 1,5 mg/kg/jour); la plus faible dose étudiée était inférieure à la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Dans une étude sur la fertilité publiée, l'apomorphine a été administrée à des rats à des doses sous-cutanées de 0,2, 0,8 ou 2 mg/kg avant et pendant la période d'accouplement. Une baisse de la fertilité a été observée à la plus forte dose évaluée.

Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque l'apomorphine (0,3, 1 ou 3 mg/kg/jour) a été administrée par injection sous-cutanée à des rates gestantes tout au long de l'organogenèse; la dose la plus élevée testée correspondait à 1,5 fois la DMRH de 20 mg/jour selon la superficie corporelle (mg/m²). L'administration d'apomorphine (0,3, 1 et 3 mg/kg/jour) par injection sous-cutanée à des lapines gestantes durant l'organogenèse a produit une augmentation de l'incidence des malformations cardiaques et/ou au niveau des grands vaisseaux à la dose modérée ou élevée; une toxicité maternelle a été observée à la plus forte dose testée. La dose sans effet toxique sur le développement est moindre que la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

L'administration d'apomorphine (0,3, 1 ou 3 mg/kg/jour) par voie sous-cutanée à des rates durant la gestation et la lactation a induit une augmentation de la mortalité de la progéniture à la plus haute dose testée, ce qui a été associé à une toxicité maternelle. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de développement ni sur la performance de reproduction chez la progéniture survivante. La dose sans effet toxique sur le développement (1 mg/kg/jour) est moindre que la DMRH calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**KYNMOBI**^{MC}

Film soluble de chlorhydrate d'apomorphine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **KYNMOBI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **KYNMOBI**.

Mises en garde et précautions importantes

Vous pouvez vous endormir soudainement, sans signes avant-coureurs, en prenant KYNMOBI. Vous ne devez pas :

- **conduire;**
- **utiliser des machines;**
- **exercer des activités demandant de la vigilance.**

Vous pourriez vous exposer ou exposer les autres à un risque de blessure grave ou de mort.

Si cela vous arrive, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Des cas d'endormissement soudain sans signes avant-coureurs ont été signalés chez des patients prenant des médicaments similaires utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

Pourquoi KYNMOBI est-il utilisé?

KYNMOBI est utilisé, selon les besoins, pour traiter les épisodes « off » chez les adultes atteints de la maladie de Parkinson. Un épisode symptomatique est dit « off » lorsque les symptômes de la maladie de Parkinson liés aux mouvements (p. ex. tremblements, lenteur, rigidité et difficulté à se mouvoir) ne sont pas maîtrisés, comme ils devraient l'être, par le médicament utilisé habituellement par le patient pour sa maladie de Parkinson. KYNMOBI est destiné à être utilisé en association à d'autres médicaments pour traiter la maladie de Parkinson et ne remplace pas les autres médicaments prescrits par le médecin pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

Comment KYNMOBI agit-il?

KYNMOBI appartient à un groupe de médicaments appelés agonistes dopaminergiques. On ne sait pas précisément comment il agit, mais il semble rétablir l'équilibre des substances chimiques situées dans la région du cerveau touchée par la maladie de Parkinson.

Quels sont les ingrédients de KYNMOBI?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'apomorphine

Ingrédients non médicamenteux : ammoniac, alcool butylique, alcool déshydraté, EDTA disodique dihydraté, bleu brillant F.C.F no 1, glycérol (naturel), monostéarate de glycérol,

hydroxyéthylcellulose , hydroxypropylcellulose, alcool isopropylique, maltodextrine, cristaux de menthol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, chlorhydrate de pyridoxine, gomme-laque, hydroxyde de sodium, métabisulfite de sodium, sucralose et dioxyde de titane.

KYNMOBI est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Films solubles de 10 mg, de 15 mg, de 20 mg, de 25 mg et de 30 mg

Ne prenez pas KYNMOBI si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'apomorphine ou à l'un des ingrédients de KYNMOBI. KYNMOBI contient un sulfite appelé métabisulfite de sodium. Les sulfites peuvent causer des réactions allergiques et des crises d'asthme graves et potentiellement mortelles chez certaines personnes. Si vous avez une réaction allergique à KYNMOBI, vous devez en cesser l'utilisation.
- vous prenez certains médicaments utilisés pour traiter les nausées ou les vomissements, comme l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron. Vous pourriez présenter une très forte baisse de la tension artérielle (hypotension) et une perte de conscience si vous prenez ces médicaments avec KYNMOBI.
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins grave.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KYNMOBI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez de la difficulté à rester éveillé le jour;
- si vous avez des taches pigmentées suspectes sur la peau, non diagnostiquées et changeant d'apparence, y compris des naevi (grains de beauté) irrités ou irréguliers sur lesquels vous avez remarqué des changements, ou encore si vous avez des antécédents de cancer de la peau (mélanome);
- si vous avez des étourdissements;
- si vous avez des pertes de conscience;
- si vous atteints d'asthme;
- si vous avez des antécédents de fibrose;
- si vous êtes allergique à des médicaments contenant des sulfites;
- si vous présentez des mouvements involontaires incontrôlables importants, tels que des gigotements, des tortillements ou un balancement du corps, que l'on appelle des « dyskinésies »;
- si vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- si vous avez des affections inhabituelles touchant vos yeux ou votre vision;
- si vous avez déjà été victime d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou de toute autre atteinte au cerveau;
- si vous avez un problème de santé mentale, ou voyez ou entendez des choses qui ne sont pas là (hallucinations);
- si vous consommez de l'alcool;
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. On ne sait pas si KYNMOBI provoque des effets nocifs chez l'enfant à naître. KYNMOBI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire. On ne sait pas si KYNMOBI est excrété dans le lait maternel. Vous et votre médecin devrez décider si vous prenez KYNMOBI ou si vous allaitez. Vous ne devez pas faire les deux à la fois.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

- KYNMOBI peut causer des problèmes au niveau de votre rythme cardiaque appelés

« allongement de l'intervalle QTc ». Vous pourriez ne présenter aucun symptôme, ou à l'inverse, vous sentir étourdi, avoir l'impression que votre cœur saute certains battements ou en rajoute, vous évanouir ou avoir des convulsions. Si ces symptômes persistent, ils peuvent conduire à une mort subite. Vous pourriez être plus à risque si vous avez présenté ou présentez actuellement :

- une crise cardiaque;
 - une insuffisance cardiaque congestive;
 - des battements cardiaques ou un rythme cardiaque irréguliers;
 - un blocage de l'une ou plusieurs de vos artères qui modifie le débit sanguin vers votre cœur;
 - une fréquence cardiaque anormalement rapide;
 - des palpitations cardiaques (sensation que votre cœur saute certains battements ou en rajoute);
 - des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans;
 - une anomalie sur vos électrocardiogrammes (ECG) appelée « syndrome du QT long »;
 - un diabète;
 - des déséquilibres dans les électrolytes de votre corps (potassium, magnésium et calcium).
- KYNMOBI peut causer une faible tension artérielle à tout moment ou lorsque vous passez de la position assise ou couchée à la position debout. Il se pourrait que l'on surveille votre tension artérielle pendant votre traitement par KYNMOBI, surtout si vous prenez des médicaments pour une tension artérielle élevée, si vous avez des antécédents de faible tension artérielle ou si vous souffrez de problèmes cardiaques.
 - KYNMOBI peut causer le syndrome dit « neuroleptique malin ». Il s'agit d'un trouble qui entraîne une température élevée (fièvre), de la confusion, une altération de la conscience, ainsi qu'une rigidité musculaire.
 - La réduction de la dose de KYNMOBI ou l'arrêt du traitement peuvent causer des symptômes de sevrage. Il s'agit notamment d'une perte d'intérêt général, de l'anxiété, de la dépression, de la fatigue, de la transpiration, des crises de panique, de l'insomnie, de l'irritabilité et de la douleur.
 - Pendant que vous prenez KYNMOBI, vous pourriez avoir des envies et/ou des comportements excessifs inhabituels, tels que les suivants :
 - dépendance au jeu;
 - hypersexualité;
 - hyperphagie (suralimentation);
 - achats excessifs.

Vous ou votre soignant devez informer le médecin si vous remarquez chez vous de nouveaux comportements ou des changements à votre comportement habituel.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec KYNMOBI :

- Autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, comme le lévodopa;
- Médicaments utilisés pour traiter les nausées ou les vomissements, appelés antagonistes des récepteurs 5-HT₃, comme l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron;
- Alcool. Évitez de consommer de l'alcool lorsque vous prenez KYNMOBI, car l'alcool peut aggraver les effets secondaires;

- Médicaments destinés à réduire votre tension artérielle, comme les antihypertenseurs ou les vasodilatateurs;
- Médicaments pouvant altérer les taux des électrolytes (sels) dans votre corps :
 - Diurétiques
 - Laxatifs et énémas
 - Certains antibiotiques
 - Doses élevées de stéroïdes
- Certains médicaments ayant un effet sur le rythme cardiaque, tels que les suivants :
 - les antiarythmiques (comme le flécaïnide et la propafénone)
 - les antipsychotiques (comme la chlorpromazine et l'halopéridol)
 - les antidépresseurs (comme la fluoxétine et l'amitriptyline)
 - les opioïdes (comme la méthadone)
 - certains antibiotiques (comme l'érythromycine, la clarithromycine et la ciprofloxacine)
 - les antipaludiques (comme la quinone et la chloroquine)
 - les antifongiques (comme le kétoconazole)
 - les inhibiteurs de la kinase (comme le sunitinib)
 - les inhibiteurs de l'histone désacétylase (comme le vorinostat)
 - les agonistes des récepteurs bêta-2 (comme le salmétérol)
- La nitroglycérine, un médicament utilisé pour améliorer le débit sanguin; il peut réduire votre tension artérielle et causer des étourdissements. Vous devez vous allonger avant et après la prise de nitroglycérine sous votre langue.

Comment prendre KYNMOBI :

- KYNMOBI ne doit être pris que par voie sublinguale (sous la langue).
- KYNMOBI doit être pris entier. Il ne doit PAS être coupé, mâché ou avalé.
- Votre médecin pourrait vous prescrire un autre médicament appelé antiémétique (p. ex., dompéridone) pendant que vous prenez KYNMOBI. Les antiémétiques peuvent soulager les nausées et les vomissements pouvant survenir avec KYNMOBI.
- **Ne prenez pas** KYNMOBI avant :
 - d'avoir lu et compris ces instructions;
 - d'avoir passé en revue, avec votre professionnel de la santé, les étapes sur la façon de le prendre.
- Il se peut que vous ayez besoin de l'aide d'un aidant pour prendre KYNMOBI pendant vos épisodes « off ».

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. Prenez le médicament exactement comme le médecin vous l'a prescrit. La dose de départ habituelle de KYNMOBI est de 10 mg. Selon votre réponse à KYNMOBI, votre médecin pourrait augmenter votre dose de 5 mg à la fois jusqu'à un maximum de 30 mg.

Prenez 1 film par épisode « off ». Ne prenez pas une autre dose de KYNMOBI moins de 2 heures après la prise de la dose précédente. La plupart des patients doivent prendre KYNMOBI 2 fois par jour. Ne prenez pas plus de 5 films par jour.

Ne modifiez pas votre dose de KYNMOBI et ne prenez pas le médicament plus souvent qu'il vous a été prescrit, à moins d'indication contraire de votre médecin.

Mode d'emploi :

Chaque film soluble KYNMOBI est livré dans un sachet d'aluminium scellé (voir la figure A).

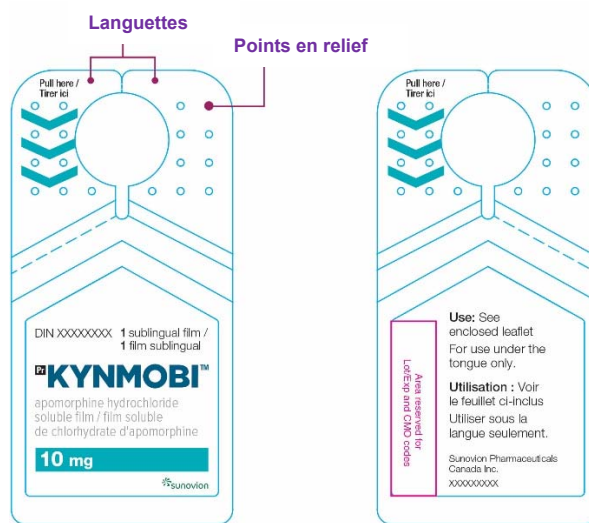


Figure A

Étape 1 : Buvez de l'eau et assurez-vous de bien l'avaler avant de prendre le film KYNMOBI. Cette étape facilite la dissolution du film.

Étape 2 : Ouvrez le sachet d'aluminium de KYNMOBI.

- Tenez chaque languette du sachet entre le pouce et l'index. Assurez-vous de placer vos doigts directement sur les points en relief de chaque languette. Tirez doucement sur les languettes afin d'ouvrir le sachet (voir figure B).

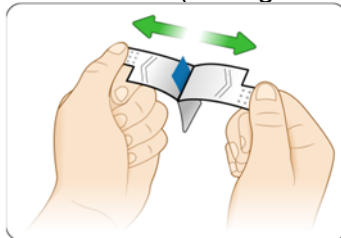


Figure B

Étape 3 : Retirez le film du sachet.

- Tenez le bord extérieur du film entre vos doigts et retirez-le du sachet (voir figure C).

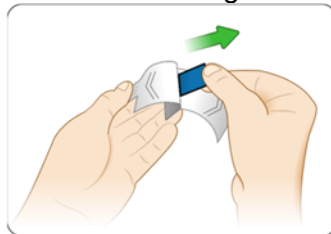


Figure C

Étape 4 : Placez le film sur le dessous de votre langue.

- Placez le film le plus loin possible sous votre langue (voir figure D).

- Fermez la bouche.

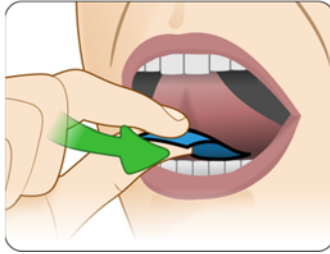


Figure D

Étape 5 : Maintenez le film en place sous la langue jusqu'à sa dissolution complète.

- **Ne pas** mâcher ni avaler le film.
- **Essayez de ne pas** avaler votre salive.
- **Ne pas** parler pendant la dissolution du film pour ne pas nuire à l'absorption du médicament contenu dans KYNMOBI (voir figure E).



Figure E

Étape 6 : Regardez si le film s'est complètement dissous, si possible.

- Vous pouvez utiliser un miroir pour vérifier ou demander à quelqu'un de regarder sous votre langue pour vous.
- La dissolution du film peut prendre environ 3 minutes.
- Une fois que le film s'est complètement dissous, vous pouvez avaler.
- Vous remarquerez peut-être un peu de colorant restant dans votre bouche après la dissolution du film.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de KYNMOBI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Vous devez utiliser KYNMOBI uniquement pendant un épisode « off ». Si vous êtes incapable de prendre KYNMOBI pendant un épisode « off », vous pouvez le prendre lors de votre prochain épisode « off ».

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KYNMOBI?

En prenant KYNMOBI, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires courants de KYNMOBI comprennent les suivants :

- Nausées
- Vomissements

- Étourdissements
- Sécheresse de la bouche
- Fatigue
- Bâillements
- Somnolence
- Écoulement nasal
- Transpiration plus abondante
- Maux de tête
- Frissons

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Irritation de la cavité buccale : rougeur, engourdissement, enflure, infection, ulcération, douleur ou sécheresse de la bouche, des lèvres ou de la langue		X	
COURANT Chutes et blessures causées par la chute		X	
Dyskinésie : mouvements incontrôlables importants		X	
Syncope : évanouissement lors du passage à la position debout		X	
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement et sensation de tête légère en se redressant en position assise ou en passant à la position debout		X	
PEU COURANT Hallucinations ou comportement psychotique : entendre des sons ou voir des choses qui n'existent pas, confusion, méfiance excessive, agressivité, agitation, délire et pensées désorganisées		X	
Réaction allergique : urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer et/ou à avaler		X	

RARE Comportement compulsif : incapacité à résister à l'envie d'effectuer une action qui pourrait être dangereuse, telle que le jeu excessif, les envies sexuelles urgentes, l'envie incontrôlable de manger ou de dépenser de l'argent, ou la répétition de gestes dénudés de sens		X	
Battements cardiaques inégaux (irréguliers), palpitations, douleur et/ou inconfort à la poitrine, douleur à la mâchoire, aux épaules, au bras et/ou au dos, essoufflement, transpiration, nausées ou sensation de tête légère		X	
Syndrome malin neuroleptique : forte fièvre, confusion, altération de la conscience et rigidité musculaire		X	
Cancer de la peau (mélanome) : taches pigmentées sur la peau changeant d'apparence, y compris des naevi (grains de beauté) irrités ou irréguliers sur lesquels vous avez remarqué des changements		X	
Priapisme : érection douloureuse prolongée			X
Somnolence excessive ou endormissement pendant les activités normales		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver KYNMOBI à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder KYNMOBI dans son sachet d'aluminium, à l'abri de la lumière, jusqu'à l'utilisation.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de KYNMOBI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) et le site Web du fabricant (www.sunovion.ca). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-866-260-6291 ou en visitant le site www.kynmobi.ca.

Le présent dépliant a été rédigé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 12 juin 2020